

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖĞÜS HASTALIKLARI  
BİLİM DALI

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ  
KÜTÜPHANESİ

+

BRONŞ ASTMASINDA  
VE  
KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞINDA  
SALBUTAMOL

Dr. Nebi Başbuğ

T182/1-1

Uzmanlık Tezi

Antalya, 1986

(182)

## İ Ç İ N D E K İ L E R

Sayfa No:

GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
GEREÇ ve YÖNTEM.....	8
BULGULAR.....	11
TARTIŞMA.....	19
SONUÇ.....	24
ÖZET.....	25
KAYNAKLAR.....	26
KISALTMALAR.....	32
EKLER.....	33

## GİRİŞ ve AMAÇ:

Sempatomimetikler uzun yıllardan beri bronş astması tedavisinde kullanılmaktadır. İlk olarak adrenalın 1903 yılında cilt altı yoluyla denenmiş, daha sonraları 1910 yıllarında Barger ve Dale ile Matthews tarafından aerosol şekli ile bronş astması tedavisinde kullanım alanına girmiştir.<sup>1</sup> Yaklaşık 30 yıllık bir aradan sonra da isoproterenol tedavide kullanılmaya başlamıştır. Daha sonraki yıllarda isoetharine ve metaproterenol gibi beta adrenerjik etkili ajanların tedavi pratiğine girmeleri, bronş astmasının sempatomimetiklerle tedavisinde önemli bir aşamayı simgeler<sup>1</sup>. Çünkü bundan önce kullanılan sempatomimetik ajanların tümünün bronkodilatasyon yanında santral sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem üzerine önemli yan etkileri olup bronkodilatasyon etkinlikleri de aydınlığa kavuşmamıştı.

İlk önce Ahlquist'in 1948 yılında adrenerjik sistemin alfa ve beta reseptörlerini tanımlaması<sup>2</sup>, daha sonraları Lands ve arkadaşlarının 1960 yıllarında kateşolamin analoglarının alfa, beta<sub>1</sub> ve beta<sub>2</sub> etkinliklerini ayırtedip<sup>3</sup>, bronkodilatasyonun beta<sub>2</sub> reseptörlerin uyarılmasıyla meydana geldiğini ortaya koymalarından sonra çalışmalar alfa ve beta<sub>1</sub> etkilerden arındırılmış selektif beta<sub>2</sub> reseptör uyarıcıları sentezlemeğe yönelmiştir. Bunun üzerine kısa sürede günümüz bronkodilatatörleri olan beta<sub>2</sub> reseptör uyarıcıları salbutamol, terbutaline, fenoterol, rimiterol ve carbuterol tedaviye girmiş oldu<sup>4,5,6</sup>.

Bronkodilatasyon tedavisinin etkisine ilişkin araştırmaların çoğu reversibl hava yolu obstrüksiyonu olan bronş astmalı vakaları kapsar. Oysa kronik hava akımı obstrüksiyonunun varlığında, kronik bronşit ve amfizemin akut eksaserbasyonlarında olsun, klinik olarak stabil olduğu dönemlerinde olsun bronkodilatatör ilaçlar sık kullanıldığı halde etkinlikleri tartışmalıdır. Çünkü bu grup vakalar üzerindeki araştırmalar sınırlı sayıdadır. Ayrıca araştırmalarda bronkodilatatörlerin farklı doz, süre ve verilmiş yolları ile uygulanması ilaçların

etki yerleri ve etkinlik dereceleri konusunda çelişkili bilgilere yol açmıştır<sup>7,8,9,10,11,12,13</sup>.

Günümüz bronkodilatasyon tedavisinde değişik verilmiş yolları ve az yan etkileri ile geniş uygulama alanı bulmuş bir  $\beta_2$  reseptör uyarıcısı olan salbutamolü seçerek, bronkodilatasyon etkisini yalnız bronş astmasında değil, kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan bir grup hastayı da ele alarak araştırmayı düşündük.

Bu nedenle:

1. Ventilasyon testlerinden zorlu vital kapasite (FVC), birinci saniye zorlu ekspirasyon volümü ( $FEV_1$ ) ve maksimum ekspirasyon ortası akım hızı ( $FEF_{25-75}$ ) ile birlikte maksimum ekspirasyon akım-volüm eğrisi ölçümleri olan pik ekspiratuvar akım hızı (PEFR), zorlu vital kapasitenin %25 indeki maksimum ekspirasyon akım hızı ( $FEF_{25}$ ), zorlu vital kapasitenin %50 sindeki maksimum ekspirasyon akım hızı ( $FEF_{50}$ ) ve zorlu vital kapasitenin %75 indeki maksimum ekspirasyon akım hızı ( $FEF_{75}$ ) testlerini de uygulayarak salbutamolün etki yeri ve süresi ile birlikte etkinliğini en iyi yansıtan fonksiyonel parametreyi saptamayı,

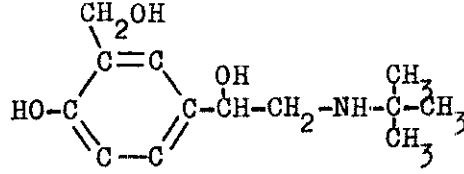
2. Salbutamolün en çok kullanılan tablet ve inhalasyon şekillerini uygulayarak farklı verilmiş yollarını karşılaştırmayı,

3. Sadece bronş astmasında değil, klinik olarak stabil kronik obstrüktif akciğer hastalığı bulunanlarda da uygulayarak bu ikinci grup hastalıktaki etkisini astma grubu ile karşılaştırmalı araştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER:

1. Salbutamol:

Salbutamol selektif beta<sub>2</sub> adrenerjik reseptör uyarıcısı bir ajandır. 1968 yılında Brittain ve arkadaşları tarafından sentezlenmiştir<sup>4</sup>. Adrenalinin salicyl alcohol türevi olan salbutamolün kimyasal yapısı Alpha-t-<sub>3</sub>butylaminomethyl-4-hydroxy-m-xylene-alpha<sup>1</sup>,alpha<sup>3</sup>-diol şeklindedir. Salbutamolün yapısal formülü şekil 1 de görüldüğü gibidir.



Şekil 1: Salbutamolün yapısal formülü.

Adrenalin kateşolaminlerin prototipi olup alfa, beta<sub>1</sub> ve beta<sub>2</sub> adrenerjik reseptörleri uyarıcı etkisi vardır. Adrenalinin yapısını oluşturan terminal kısımdaki nitrojenin genişletilmesi ile beta<sub>2</sub> selektifliği artan ürünler elde edilmiştir. Salbutamolün beta<sub>2</sub> selektifliğini sağlayan da terminal nitrojene bağlı tert-butyl (3-butyl) grubudur. Salbutamolü adrenalinden ayıran bir diğer özellik temel kateşol halkasında bulunan metanol grubudur. Metanol grubu salbutamolün etkisinin uzamasından sorumludur.

Salbutamol dahil tüm semptomimetikler organizmada üç şekilde metabolize olurlar<sup>14</sup>.

1. Hepatik konjugasyon: Oral yoldan alınan kateşolaminler karaciğerde sülfat ve glukuronid halinde inaktive edilirler. Bu etki sistemik olmayıp karaciğere sınırlıdır. Salbutamol karaciğerde kolaylıkla metabolize olmaz. Bu nedenle oral alınıştan sonra etkisi uzun sürer.

2. Catechol-O-methyltransferase (COMT) tarafından yıkım: Dolaşımdaki kateşolaminler sitoplazmik bir enzim olan COMT tarafından hızlı bir şekilde inaktive edilirler. Bu metabolizma esas olarak karaciğer ve böbrekte oluşur. Salbutamol temel kateşolamin halkasındaki metanol grubu sayesinde COMT yıkımından kurtulur.

3. Monoamine oxidase (MAO) tarafından yıkım: MAO ya bağlı yıkım esas olarak beyinde olur. Ve MAO ya bağlı yıkım kateşolamin metabolizmasının temel mekanizmasıdır.

Bu üç mekanizmayla yıkılan kateşolaminler idrarla 3-methoxy, 4-hydroxy mandelic asit halinde itrah edilirler. Çok az bir kısmı değişmeden böbreklerle atılır.

Yukardaki bilgiler ışığında diyebiliriz ki salbutamol uzun etkili selektif bir beta<sub>2</sub> reseptör uyarıcısıdır.

Lands'in çalışmalarıyla beta adrenerjik reseptörler beta<sub>1</sub> ve beta<sub>2</sub> diye gruplandırılmıştır. Beta<sub>1</sub> adrenerjik reseptörlerin uyarılmasıyla kalbin atış hızında, kontraktilesinde ve uyarım iletiminin hızında artma, koroner damar yatağında dilatasyon ile kan akımında artma ortaya çıkar. Beta<sub>2</sub> adrenerjik reseptörlerin uyarılmasıyla da şunlar gözlenir: 1. Solunum yollarında; bronkodilatasyon, mast hücrelerinde membran stabilizasyonu, müküs yapımı ve siliyer aktivitede artma, 2. Kan damarlarında; dilatasyon, kan basıncında düşme, kalp hızında kompensatuvar refleks artış, 3. Uterusta; rölaksasyon, 4. İskelet kasında; tremor, 5. Metabolizmada; hiperглиsemi, insülin sekresyonunda artış, hipopotasemi, hipofosfatemi ve hipokalsemi.

Salbutamolün toksisitesi yukarıda anılan direkt farmakolojik etkilerine bağlı olarak ortaya çıkar.

Beta<sub>2</sub> reseptör uyarıcıları ve özellikle salbutamol tedavi pratiğine girdikleri 1968 yılından beri cilt altı<sup>15</sup>, damar içi<sup>16,17,18,19,20,21</sup>, kas içi<sup>22,23</sup>, oral<sup>24,25,26,27,28,29</sup> ve inhalasyon<sup>7,8,9,25,28,30,31,32,33,34,35</sup> yolları ile bronkodilatasyon amacıyla kullanılmışlardır. Salbutamolün inhalasyonu takiben 30 ila 60. dakikalarda ortaya çıkan pik etkisi yaklaşık 4 ila 6 saat devam eder. Acil bronkodilatasyon gereken durumlarda yan etkisinin azlığı, etkisinin çabuk başlaması nedeniyle inhalasyon

tercih edilen bir kullanım şeklidir. Oral alınımı takiben ilacın plazma düzeyi ile paralel olarak 2 ila 4. saatlerde pik etki elde edilir. Salbutamol damar içi yoldan yoldan kullanıldığında çabuk ve güçlü bronkodilatasyon sağlar. Yalnız yan etkilerin fazlalığı dezavantajdır.

Salbutamol çeşitli uyarımlar sonucu ortaya çıkan kimyasal mediyatörlerin yol açtığı bronkospazmı<sup>36,37</sup>, mast hücrelerinden mediyatör salgılanmasını ve egzersize bağlı astmayı önler<sup>38,39,40</sup>. Bronş astması nöbetlerinde ve kronik bronşitlilerde önemli bir problem, mukoza ödemi ve mukus tıkaçlarıdır. Salbutamol direkt etkiyle siliyer motiliteyi artırıp mukosilyer arınmayı hızlandırır<sup>41,42</sup>.

## 2. Solunum Fonksiyon Testleri:

### A. Ventilasyon testleri:

Ekspirasyonda hava yolu obstrüksiyonunun derecesini ölçen testler bronş astması ve kronik obstrüktif akciğer hastalığının tanısında, bu hastalıkların ağırlığının tayininde ve bronkodilatatör tedaviye verilen cevabın tayininde en değerli laboratuvar incelemeleridir. Hava yollarındaki obstrüksiyonun hava akımına etkisi en iyi olarak zorlu ekspirasyon sırasında çıkarılan hava hacminin belirli bir zaman birimine göre ölçülmesi ile gösterilir. Bu amaçla pratikte ventilasyon fonksiyonu hakkında bilgi sağlayan ölçümler şunlardır.

a. Zorlu vital kapasite (FVC): Maksimum bir inspirasyondan sonra mümkün olduğu kadar zorlu ve hızlı bir ekspirasyonla dışarı atılan hava hacmidir. Birimi litredir. FVC bronş astması ve kronik obstrüktif akciğer hastalığında belirgin olarak düşüktür. Hava yollarında obstrüksiyon varlığında direnç artar ve direnç arttıkça hava akım hızı azalacağından FVC düşer.

b. Birinci saniye zorlu ekspirasyon volümü ( $FEV_1$ ): Zorlu vital kapasite yapılırken ekspirasyonla bir saniyede çıkarılan hava hacmidir. Birimi litredir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve bronş astmasında  $FEV_1$  düşer. Düşüş derecesi hava yolu obstrüksiyonunun şiddetini göstermede önemli bir kriter teşkil eder.

c. Birinci saniye zorlu ekspirasyon volümü yüzdesi( $FEV_1/FVC$ ): Birinci saniye zorlu ekspirasyon volümünün zorlu vital kapasiteye oranının yüzde olarak ifadesi olup, hava yollarında obstrüksiyonun bulunup bulunmadığının gösterilmesinde kolaylık sağlar.

d. Zorlu ekspirasyon ortası akım hızı ( $FEF_{25-75\%}$ ): Zorlu vital kapasite trasesinin orta yarısındaki ortalama akım hızıdır. Birimi litre/sn dir. Obstrüktif ventilasyon bozukluğunun erken dönemlerinde bile kullanılabilir bir testtir. Obstrüktif hastalıkların değerlendirilmesinde sık kullanılan bu ölçümlerin hesaplanmasına ilişkin spirometre eğrisi şekil 2 de gösterilmiştir.

#### B. Maksimum ekspirasyon akım-volüm eğrisi testleri:

Yukarda anılan testler daha ziyade büyük hava yollarındaki obstrüksiyonu yansıtırlar.

Çapları 2 mm den küçük olan hava yolları total hava yolları direncinin %10 nundan azını meydana getirdiği için<sup>43</sup> küçük hava yolları direncindeki artışlar yukarda anılan testlerle ortaya çıkarılamaz. Bunlar arasında sadece  $FEF_{25-75\%}$  vital kapasitenin %25 inden sonraki bölüme ait değerleri verdiği için diğerlerinden daha hassastır.

Günümüzde küçük hava yollarındaki obstrüksiyonu ortaya çıkaran testlerin başında dinamik akciğer kompliansının sıklığa bağımlılığı testi, kapanma volümü, oda havası ve helyum-oksijen gaz karışımı solunumu ile maksimum ekspirasyon akım-volüm eğrileri gelmektedir. Ancak uygulamada pek çok sakıncaları olan bu testler içinde maksimum ekspirasyon akım-volüm eğrileri basit ve kolay uygulanabilirliği nedeniyle en yaygın kullanılanıdır.

Konumuz olan maksimum ekspirasyon akım-volüm eğrisi zorlu ekspirasyon sırasında X eksenine volüm, Y eksenine akım hızı olmak üzere iki değişkenin aynı anda yazdırılması ile ortaya çıkan bir trasedir (şekil 3).

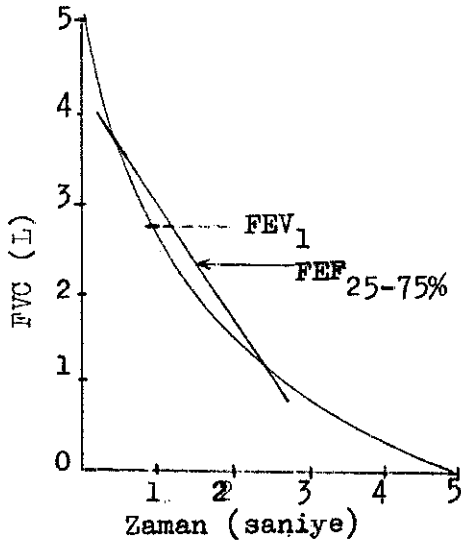
Bu trasenin analizinde kullanılan başlıca metod şudur: X ekseni ekspirasyonun başlaması ile vital kapasitenin %75, %50 ve %25 i noktalarında işaretlenir. Buradan çıkılan dikmelerin akım-volüm eğrisini kestiği noktaların Y ekseni üzerindeki izdüşümlerinden vital kapasitenin %75, %50 ve %25 i esnasındaki akımlar



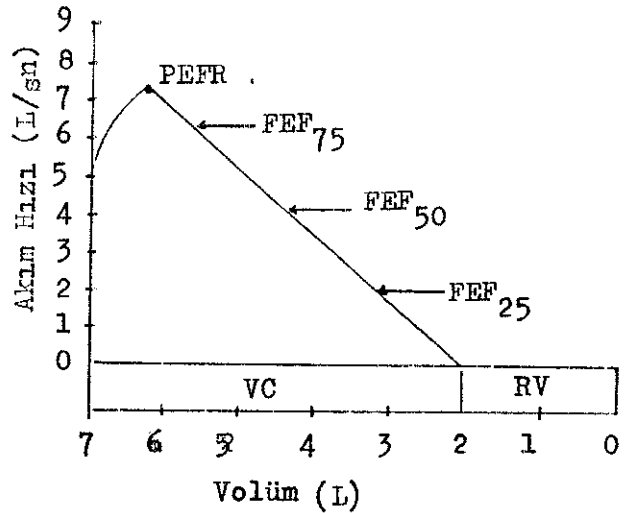
sırasıyla  $FEF_{25}$ ,  $FEF_{50}$  ve  $FEF_{75}$  L/sn olarak elde edilir. Bu eğri üzerinde en yüksek akım hızı da yine L/sn olarak PEFR dir.

Vital kapasite daha fazla bölümlere ayrılıp o bölümlerin akımları da hesaplanabilir. Fakat en fazla kullanılan ve yeterli olan ölçümler pik ekspiratuvar akım hızı (PEFR), zorlu vital kapasitenin %25 lik bölümündeki akım hızı ( $FEF_{25}$ ), zorlu vital kapasitenin %50 lik bölümündeki akım hızı ( $FEF_{50}$ ) ve zorlu vital kapasitenin %75 lik bölümündeki akım hızıdır ( $FEF_{75}$ ).

Bronş astmasındaki obstrüksiyon büyük ve küçük hava yollarını içine aldığından büyük hava yollarının obstrüksiyonunu yansıtan FVC,  $FEV_1$  ve  $FEF_{25-75\%}$  yanında küçük hava yolları obstrüksiyonunu yansıtan PEFR,  $FEF_{25}$ ,  $FEF_{50}$  ve  $FEF_{75}$  gibi akım-volüm ölçümleri de çalışmaya alınmıştır.



Şekil 2: Zorlu vital kapasite eğrisi



Şekil 3: Maksimum ekspirasyon akım-volüm eğrisi

GEREÇ ve YÖNTEM:

1. Hasta seçimi ve bronkodilatatör uygulanması:

Çalışmaya 15 bronş astması vakası ile 10 kronik obstrüktif akciğer hastalığı vakası alındı. Bu hastalar Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Polikliniğine baş vurup ayaktan takibe alınanlar ile tedavilerinin düzenlenmesi amacıyla hastaneye yatırılan vakalardı.

Karakteristik anamnez ve fizik bulguları ile bronş astması tanısı almış hastalarda seçim kriterlerimiz şunlar olmuştur:

1. Akut nöbet halinde olmayan semptomlu ve/veya fizik bulgu gösterenler,

2. Fonksiyonel olarak reversibl obstrüktif ventilasyon bozukluğu olanlar,

3. Kronik bronşit, amfizem yada kronik obstrüktif akciğer hastalığı bulunmayanlar,

4. Geçirilmiş göğüs operasyonu, göğüs deformitesi, şişmanlık gibi akciğer fonksiyon bozukluğuna yol açabilecek bir başka akciğer hastalığı bulunmayanlar.

Bronş astması vakalarının 7 si kadın (%46), 8 i erkektir (%54). Yaş ortalamaları  $30.13 \pm 10.58$  olup en küçük yaş 13, en büyük yaş 52 dir. Hastalıklarının süresi  $5.00 \pm 4.01$  yıldır.

Bronş astması grubundaki her hastada çalışmaya alınmadan önce damar içine verilen 480 mg Aminocardol'den (Sandoz ilaç Sanayii) 15 dakika sonra FEV<sub>1</sub> de %15 ve üzerinde düzelme ile cevap alınmıştır.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı grubunu kapsayan vakalar önceden kronik bronşit ve/veya amfizem tanısı almış olan hastalardı. Kısmen semptomsuz dönemlerinde bile solunum fonksiyon testleri normal olmayıp irreversibl obstrüktif ventilasyon bozukluğuna sahiptiler. Çalışmaya alındıklarında hafif veya orta dereceli obstrüktif ventilasyon bozuklukları vardı. Vakaların tümü teofilin türevleri veya teofilin türevleri ile beraber beta<sub>2</sub> reseptör uyarıcısı semptomimetik bir ilaç alıyordu. Kronik obs-

trüktif akciğer hastalığı olanlardan biri steroide bağımlıydı. Biri de düzensiz steroid alıyordu. Bu hastaların ayrıca kor pulmonale, kalb yetmezliği ve renal yetmezlik gibi bir sistem bozuklukları yoktu.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı vakalarının biri kadın (%10), dokuzu erkektir (%90). Yaş ortalamaları  $54.00 \pm 15.04$  olup en küçük yaş 22, en büyük yaş 72 dir. Hastalıklarının süresi  $12.5 \pm 7.9$  yıldır.

Çalışmada salbutamol, tablet ve inhalasyon verilmiş yolları ile kullanıldı. Bu nedenle hastalar birbirini izleyen iki ayrı 6 günde teste tabi tutuldu. Tablet olarak Ventolin'in (Glaxo İlaç Sanayii) 2 mg lık tabletleri kullanıldı. İnhalasyonda ise Ventolin İnhaler'in (Glaxo İlaç Sanayii) her biri 100 µg lık pufflarından iki kez verilerek 200 µg salbutamol kullanıldı. Çalışmanın birinci günü her bir hasta salbutamol inhalasyonundan sonra 3,5, 15,30,45,60,120,180 ve 240. dakikalarda teste tabi tutuldu. İkinci gün tablet salbutamol verildikten sonra 15,30,60,90,120,150, 180,210 ve 240. dakikalarda teste tabi tutuldu. Testlere sabahleyin saat dokuz sıralarında başlandı. Test başlama saatinin 12 saat öncesinde hastaların almakta olduğu tüm bronkodilatatör ilaçlar kesildi.

## 2. Solunum Fonksiyon Testleri:

Vakalara uygulanan solunum testleri: Ventilasyon testleriyle ilgili olarak; FVC, FEV<sub>1</sub> ve FEF<sub>25-75%</sub> ve maksimum ekspirasyon akım-volüm eğrisi ölçümleriyle ilgili olarak; PEF<sub>R</sub>, FEF<sub>25</sub>, FEF<sub>50</sub> ve FEF<sub>75</sub> dir.

Ventilasyon testleri ve maksimum ekspirasyon akım-volüm eğrisi ölçümleri Pulmonor Datamatic Computer<sup>x</sup> ile uygulandı. Cihaz susuz spirometre ile kaydedicisi olan bir mikro bilgisayardan ibarettir. Spirometrenin volüm kapasitesi 7 litre üstündedir. Akıma karşı direnç  $1.5 \text{ cmH}_2\text{O/L/sn}$  dir. Akıma bağımlı yada bağımsız olarak ölçülen volümün hata oranı 0.2 L/sn, akım hızlarında %3 yada okunan değer  $0.05 \text{ L}$  kadarıdır. Cihaz maksimum ekspirasyon akım-volüm eğrisini çizdirmemekte, ilgili değerleri kaydedici ile beklenen değerleriyle beraber rakam olarak vermektedir.

(x) Jones Medical Instrument Company Illinois, U.S.A.

Tüm ölçümler oturarak yapılmıştır. Önce hastalara işlem anlatılmış, sonra burunları yumuşak bir pensle kapatılıp test yapılmıştır. Hasta önce total akciğer kapasitesi (TLC) düzeyine kadar maksimum bir inspirasyon yapıp cihaza bağlandı ve maksimum bir ekspirasyon yaptı. Böylece ventilasyon testleri ve maksimum ekspirasyon akım-volüm eğrisi sonuçları alındı. Bu işlem her ölçümde 3 kez tekrarlandı. Cihaz kendiliğinden bu 3 testin en iyi değerlerini bilgisayar aracılığı ile verdiği için, değerlendirmeye alınan sonuçlar kişisel hata payından arındırıldı. Tüm ölçümler oda ısısında yapıldı. Ayrıca bilgisayardan alınan sonuçlar BTPS ye göre düzeltilmiş değerlerdi. Cihazın FVC ve FEV<sub>1</sub> için beklenen değerleri Kory ve arkadaşlarının<sup>44</sup>, FEF<sub>25-75%</sub> için beklenen değerleri Morris ve arkadaşlarının<sup>45</sup>, PEF<sub>R</sub>, FEF<sub>25</sub>, FEF<sub>50</sub> ve FEF<sub>75</sub> in beklenen değerleri de Cherniack ve arkadaşlarının nomogramlarından alınmıştır.

Verilerin istatistiksel analizi Student's t testi ile yapıldı.

BULGULAR:

Bronş astmalılar ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlardan elde edilen sonuçlar iki ayrı grup halinde değerlendirilmiştir. Her bir grupta inhalasyon salbutamolü takiben 3,5,15,30,45,60,120,180 ve 240. dakikalara ait ölçüm sonuçları ortalamaları ile tablet salbutamolü takiben 15,30,60,90,120,150,180,210 ve 240. dakikalara ait ölçüm sonuçları ortalamaları tedavi öncesi değerlerin ortalamaları ile karşılaştırılarak P değerleri saptanmış ve aynı zamanda bu sürelerdeki ölçüm sonuçları tedavi öncesi değerlerin yüzdeleri olarak hesaplanmıştır. Ve her iki grupta yukarıda belirtilen sürelerle ait değerlerin tedavi öncesi değerlere göre değişiklik yüzdeleri grafikler halinde ilgili şekillerde gösterilmiştir.

Buna göre:

1. Bronş astması grubuna ait fonksiyonel ölçüm sonuçları:

Bronş astması grubuna ait FVC, FEV<sub>1</sub> ve PEF<sub>R</sub> deki değişiklik yüzdeleri şekil 4 de gösterilmiştir.

Şekilde görüldüğü gibi salbutamol inhalasyonunu takiben FVC de pik etki %24 lük artışla 45. dakikada ortaya çıktı ( $P < 0.01$ ). Ve 4. saatin sonunda halâ %16 lük artışın olduğu izlendi ( $P > 0.05$ ). Inhalasyonu takiben FEV<sub>1</sub> de 3. dakikada %26 olan artış ( $P < 0.05$ ), 30. dakikada %37 ile pik değere ulaştı ( $P < 0.05$ ). Aynı düzeydeki artış daha yarım saat daha devam etti. 4. saatin sonunda tedavi öncesi değere göre artış %23 idi ( $P > 0.05$ ). PEF<sub>R</sub> de pik etkiye %25 lik artış ile 60. dakikada ulaşıldı ( $P > 0.05$ ). 4. saatin sonunda %19 luk artış devam ediyordu ( $P > 0.05$ ).

Salbutamol tablettten sonra FVC de pik etkiye 120. dakikada %12 lik artış ile ulaşıldı ( $P > 0.05$ ). 4. saatin sonunda halâ %8 lik artış devam ediyordu ( $P > 0.05$ ). FEV<sub>1</sub> ve PEF<sub>R</sub> de de pik değerlere sırasıyla %21 ( $P > 0.05$ ) ve %17 ( $P > 0.05$ ) lik artışlarla 120. dakikada ulaşıldı. 4. saatin sonunda FEV<sub>1</sub> de %16 ( $P > 0.05$ ), PEF<sub>R</sub> de ise %8 ( $P > 0.05$ ) lik bir artış devam ediyordu.

Bronş astması grubuna ait  $FEF_{25-75\%}$ ,  $FEF_{25}$ ,  $FEF_{50}$  ve  $FEF_{75}$  deki değişikliklerin yüzdesi şekil 5 de gösterilmiştir.

İnhalasyonu takiben  $FEF_{25-75\%}$  de pik etki 30. dakikada %62 lik artış ile elde edildi ( $P < 0.01$ ). 4. saatin sonunda %38 lik bir artış vardı ( $P > 0.05$ ).  $FEF_{25}$  de de pik etkiye 30. dakikada %55 lik artışla ulaşıldı ( $P < 0.01$ ). Ve 4 saatlik süre sonunda halâ %37 lik bir artış vardı ( $P < 0.05$ ).  $FEF_{50}$  de pik etkiye %63 lük artışla 15. dakikada ulaşıldı ( $P < 0.01$ ). Bu düzeyin 45. dakika sonuna kadar değişmeden korunduğu görülmektedir. 4. saatin sonunda halâ %44 lük artış devam ediyordu ( $P < 0.05$ ).  $FEF_{75}$  de 30. dakikada %67 lik ( $P < 0.05$ ) artışla pik düzeye ulaşan etki 4. saatin sonunda %34 ( $P > 0.05$ ) idi.

Yine şekil 5 den izlendiği gibi oral salbutamolden sonra  $FEF_{25-75\%}$  de pik etki 120. dakikada %43 lük artış ile elde edildi ( $P > 0.05$ ). 4. saatin sonunda artış %21 ( $P > 0.05$ ) idi.  $FEF_{25}$  de de pik etkiye 120. dakikada %32 lik artışla ulaşıldı ( $P > 0.05$ ). 4. saatin sonunda %14 lük artış izleniyordu ( $P > 0.05$ ).  $FEF_{50}$  de 90. dakikada %45 ( $P > 0.05$ ) olan artış 4. saatin sonunda %26 ( $P > 0.05$ ) idi.  $FEF_{75}$  de de pik etkiye %66 lük artışla 120. dakikada ulaşıldı ( $P < 0.05$ ). 4. saatin sonunda artış %31 ( $P > 0.05$ ) idi.

Bronş astması grubunda inhalasyonu takiben FVC ve  $FEV_1$  de benzer değişim gözlemlendi. Her iki parametreye ait ölçüm sonuçları 180 dakika boyunca istatikselsel olarak önemliydi ( $P < 0.05$ ). 4. saatin sonunda FVC de gözlenen %16 lük,  $FEV_1$  de gözlenen %23 lük artışın istatikselsel önemi yoktu ( $P > 0.05$ ). PEFr de elde edilen sonuçların istatikselsel önemi yoktu ( $P > 0.05$ ).

Oral salbutamolden sonra FVC,  $FEV_1$  ve PEFr deki artışların da istatikselsel önemi yoktu ( $P > 0.05$ ).

İnhalasyondan sonra  $FEF_{25-75\%}$  de 180 dakika boyunca elde edilen artışlar istatikselsel olarak önemliydi ( $P < 0.05$ ). Hatta 30 ve 45. dakikalarda ( $P < 0.01$ ).  $FEF_{25}$  ve  $FEF_{50}$  ye ait artışlar 4 saat boyunca istatikselsel olarak önemliydi ( $P < 0.05$ ). Yine burada da  $FEF_{25}$  için 5,30 ve 45. dakikalarda,  $FEF_{50}$  için ise 15,30,45 ve 60. dakikalarda  $P < 0.01$  idi.  $FEF_{75}$  de ilk bir saat boyunca istatikselsel olarak önemli sonuç alındı ( $P < 0.05$ ).

Oral salbutamolden sonra  $FEF_{25-75\%}$ ,  $FEF_{25}$  ve  $FEF_{50}$  para-

metreleriyle elde edilen sonuçların istatistiksel önemi yoktu ( $P > 0.05$ ). Sadece  $FEF_{75}$  de 120, 150 ve 180. dakikalardaki artışlar istatistiksel öneme sahipti ( $P < 0.05$ ).

Bronş astmalılar grubunda tablet ve inhalasyon salbutamol arasındaki farkların önemi yoktu ( $P > 0.05$ ).

## 2. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı grubuna ait fonksiyonel ölçüm sonuçları:

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı grubuna ait FVC,  $FEV_1$  ve PEFR deki değişiklik yüzdeleri şekil 6 da gösterilmiştir.

Şekilden de izlenebileceği gibi inhalasyonu takiben FVC de 60. dakikada %20 lik artış elde edildi ( $P > 0.05$ ). Ve 4. saatin sonunda %6 lık bir artış vardı.  $FEV_1$  de de benzer bir değişim gözlemlendi. Pik etkiye %19 luk bir artışla 60. dakikada ulaşılrken 4. saatin sonunda %6 lık bir artış vardı. Her iki artış için de  $P > 0.05$  idi. PEFR de pik etki %37 lik bir artışla 15. dakikada ortaya çıktı ( $P > 0.05$ ). 4. saatin sonunda halâ %19 luk artış mevcuttu ( $P > 0.05$ ).

Oral salbutamolden sonra FVC de pik etki %16 lık artışla 180. dakikada elde edildi ( $P > 0.05$ ). 4. saatin sonunda artış %9 idi.  $FEV_1$  de pik etki %10 luk artışla 180. dakikada elde edildi. 4. saatin sonunda artış %6 dı. Her iki artış için  $P > 0.05$  idi. PEFR de pik etki 90. dakikada %17 lik artış ile elde edildi ( $P > 0.05$ ). Test süresinin sonunda sadece %3 lük artış vardı.

## Kronik obstrüktif akciğer hastalığı grubuna ait

$FEF_{25-75}$ ,  $FEF_{25}$ ,  $FEF_{50}$  ve  $FEF_{75}$  deki değişiklikler yüzdesi şekil 7 de gösterilmiştir.

Şekilde görüldüğü gibi inhale edilen salbutamolden sonra  $FEF_{25-75}$  de pik etki %24 lük bir artışla 60. dakikada elde edildi ( $P > 0.05$ ). 4. saatin sonunda %10 luk bir artış vardı.  $FEF_{25}$  de pik etki %27 lik bir artışla 45. dakikada elde edildi ( $P > 0.05$ ), 4. saatin sonunda %16 düzeyinde artış vardı ( $P > 0.05$ ).  $FEF_{50}$  de ise pik etkiye %23 lük artışla 60. dakikada ulaşıldı ( $P > 0.05$ ). 4. saatin sonunda %7 lik artış gözleniyordu.  $FEF_{75}$  de de pik etkiye %39 luk artışla 60. dakikada ulaşıldı ( $P > 0.05$ ). 4. saatin sonunda %15 lik artış devam ediyordu ( $P > 0.05$ ).

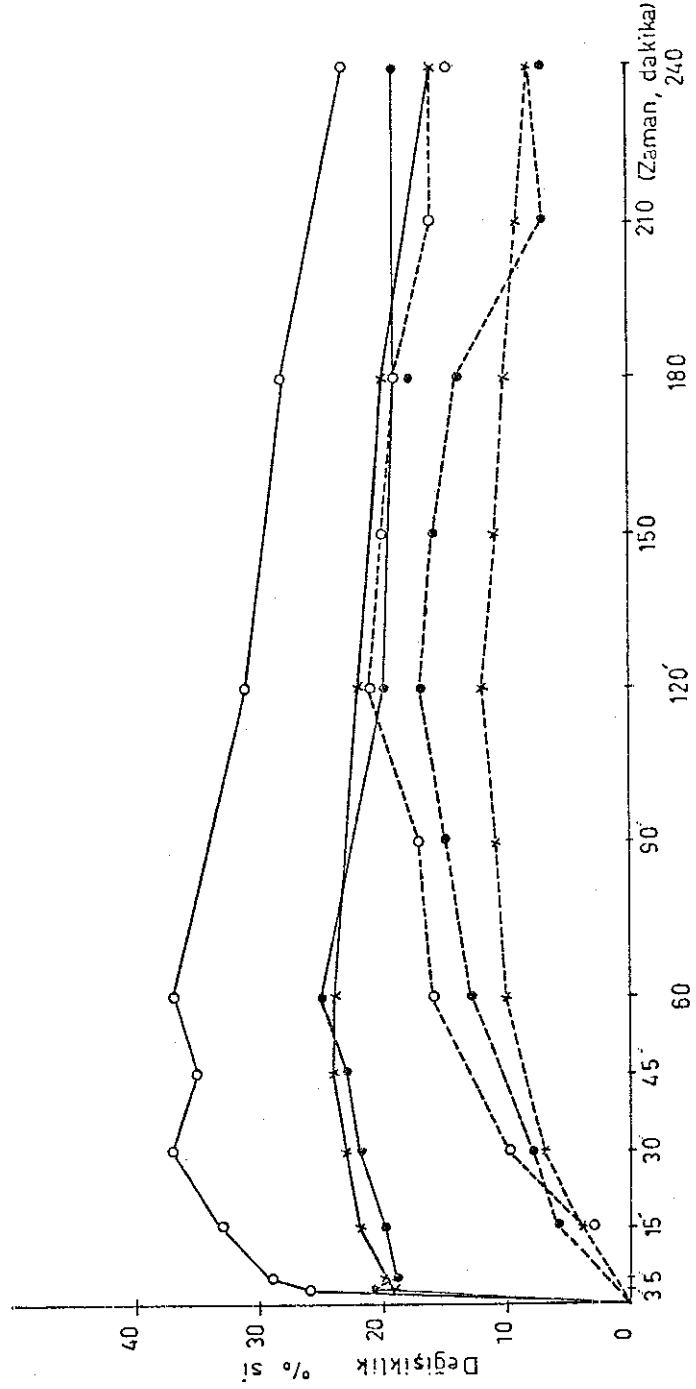
Oral salbutamolden sonra  $FEF_{25-75\%}$  de pik etkiye %38 lik bir artışla 90. dakikada ulaşıldı ( $P>0.05$ ). 4. saatin sonunda %16 lik artış devam ediyordu ( $P>0.05$ ).  $FEF_{25}$  de de pik etkiye %23 lük bir artışla 90. dakikada ulaşıldı ( $P>0.05$ ). 4. saatin sonunda %5 lik artış vardı ( $P>0.05$ ).  $FEF_{50}$  de pik etkiye %31 lik artışla 60. dakikada ulaşılrken  $FEF_{75}$  de pik etkiye %59 luk artışla 90. dakikada ulaşıldı ( $P>0.05$ ). 4. saatin sonunda da sırasıyla %9 ve %24 lük artışlar mevcuttu ( $P>0.05$ ).

Gerek inhalasyon ve gerekse oral salbutamolden sonra kronik obstrüktif akciğer hastalığı grubundan elde edilen sonuçların istatiksel önemi yoktu ( $P>0.05$ ). Ayrıca kronik obstrüktif akciğer hastalığı grubunda inhalasyon ve oral salbutamol arasındaki farkların da önemi yoktu ( $P>0.05$ ).

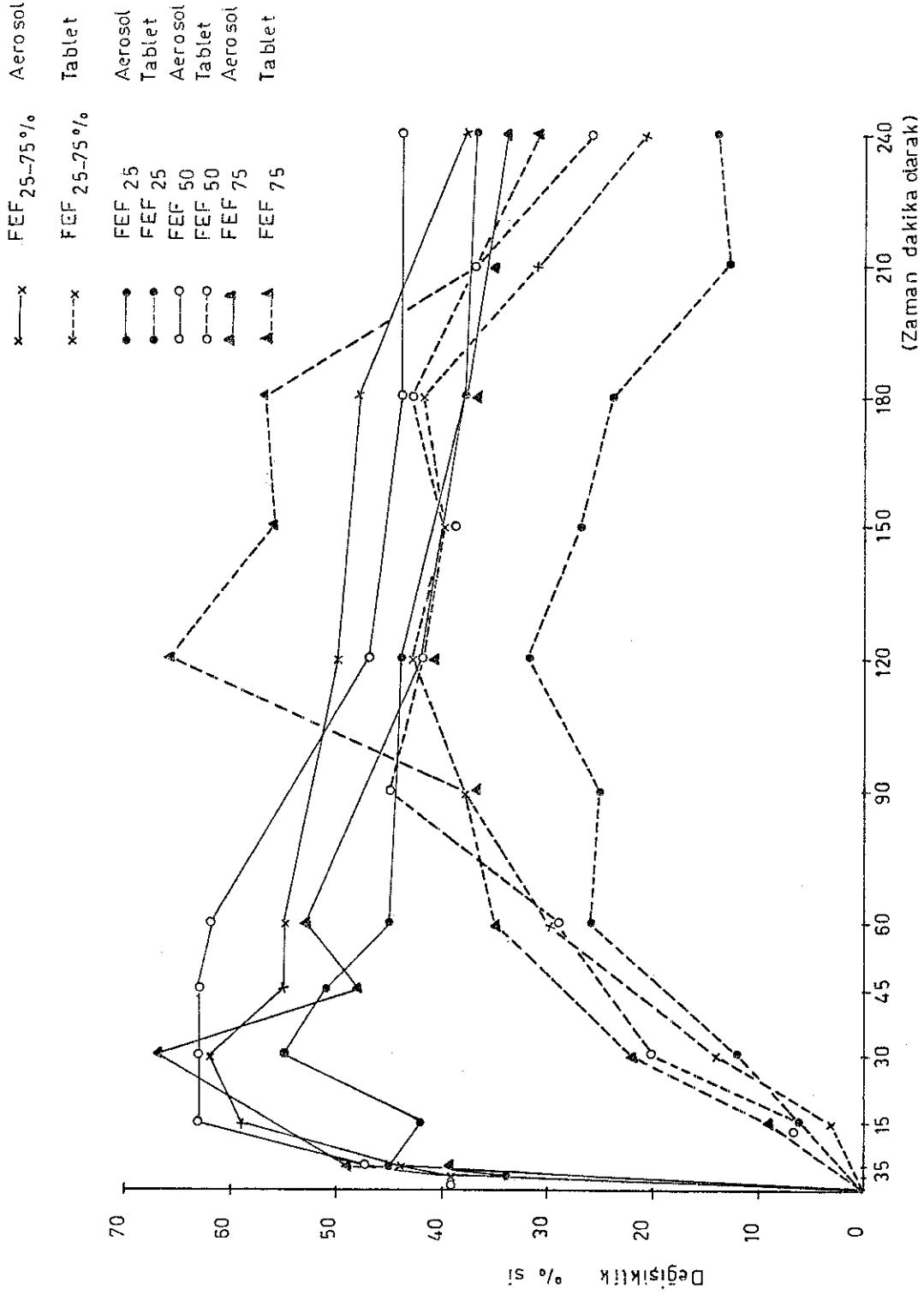
Değerlendirmeye alınan tüm parametrelere ait ortalamalar ve ortalamaların standart hataları P değerleri ile birlikte ekte sunulmuştur.



x—x FVC (aerosol)  
x---x FVC (tablet)  
o—o FEV<sub>1</sub> (aerosol)  
o---o FEV<sub>1</sub> (tablet)  
●—● PEFR (aerosol)  
●---● PEFR (tablet)

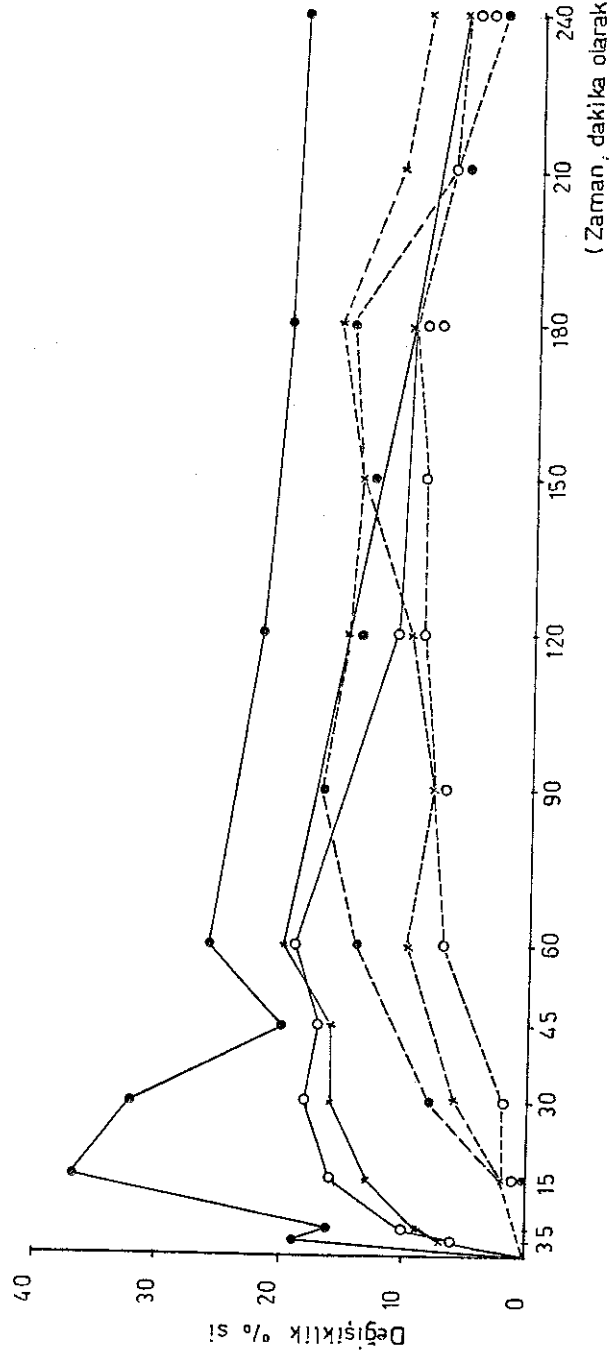


Sekil 4: Bronş astmatiklerde, FVC, FEV<sub>1</sub> ve PEFR de tedavi öncesi değere göre ortalama değişikliklerin yüzdesi



Sekil 5 : Brons. astmalılarda FEF<sub>25-75</sub>%, FEF<sub>25</sub>, FEF<sub>50</sub> ve FEF<sub>75</sub> de tedavi öncesi değere göre ortalama değişikliklerin yüzdési

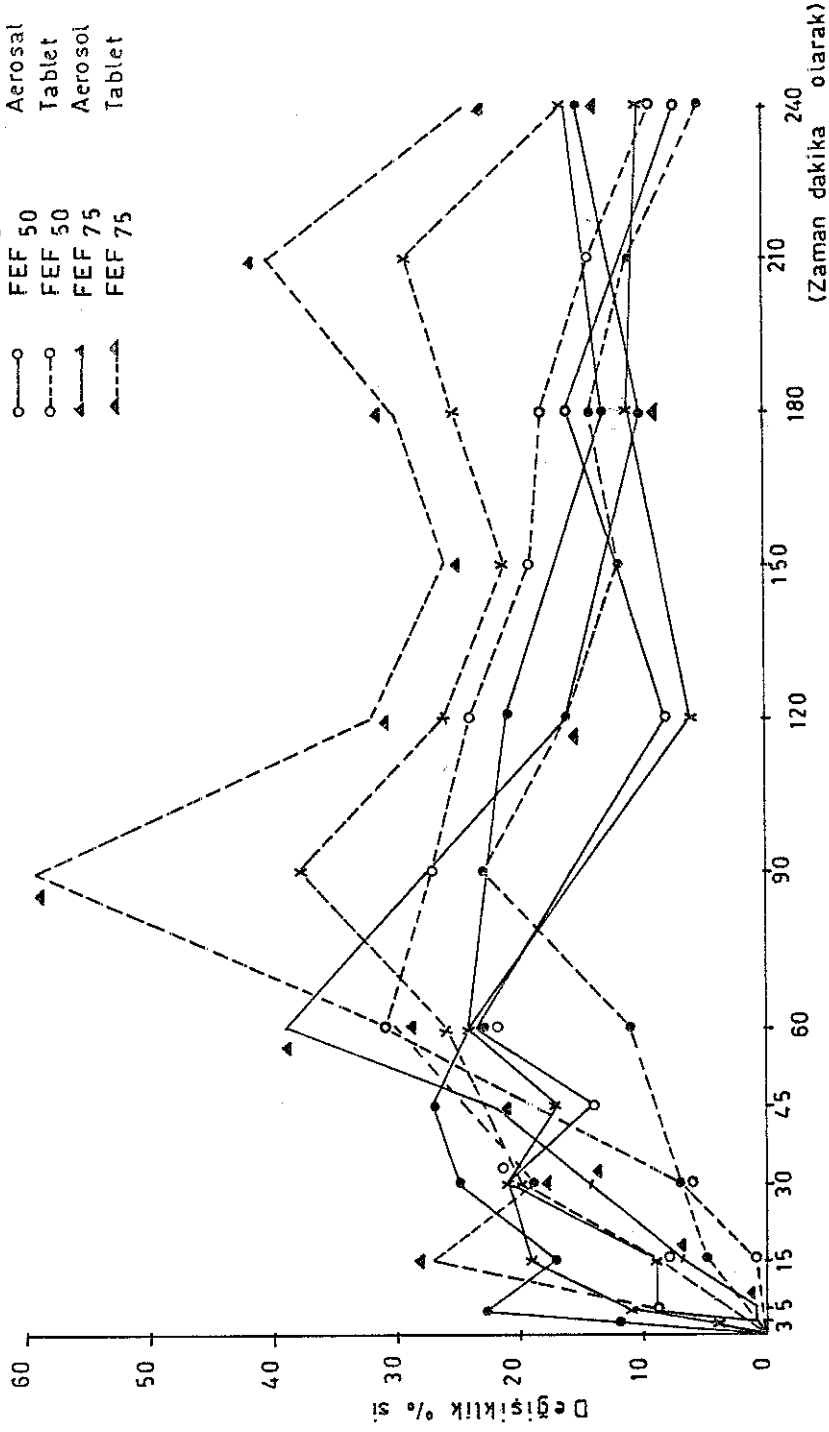
- x—x FVC, Aerosol
- x---x FVC Tablet
- o—o FEV<sub>1</sub> Aerosol
- o---o FEV<sub>1</sub> Tablet
- PEFR Aerosol
- PEFR Tablet



Şekil 6: KOAHlılarda FVC, FEV<sub>1</sub> ve PEFR de tedavi öncesi değere göre ortalama değişikliklerin yüzdesi (Zaman, dakika olarak)

x—x Aerosol  
x---x Tablet  
o—o Aerosol  
o---o Tablet  
o—o Aerosol  
o---o Tablet  
o—o Aerosol  
o---o Tablet  
o—o Aerosol  
o---o Tablet

FEF<sub>25-75</sub>%  
FEF<sub>25-75</sub>%  
FEF<sub>25</sub>  
FEF<sub>25</sub>  
FEF<sub>50</sub>  
FEF<sub>50</sub>  
FEF<sub>75</sub>  
FEF<sub>75</sub>



Şekil 7 : KOAH lı tıarda FEF<sub>25-75</sub>%, FEF<sub>25</sub>, FEF<sub>50</sub> ve FEF<sub>75</sub> de tedavi öncesi değere göre ortalama değışikliklerin yüzdesi

TARTIŞMA:

Bronş astması, trakea ve bronşların çeşitli uyarılara karşı aşırı reaksiyonu sonucu oluşan bronş düz kas spasmi, müküs salgı artışı ve mukoza ödemeine bağlı yaygın hava yolları obstrüksiyonudur. Bronş obstrüksiyonunun karakteristiği nöbetler halinde ortaya çıkması ve geri dönüşümlü olmasıdır. Nöbetler anında vazgeçilmez özellik bronkospasmdır. Bu dinamik bir olay olup tedaviyle veya kendiliğinden düzelir. İki nöbet arasında hastalar genellikle semptomsuzdur. Zamanla nöbetler uzar ve hastalık kronikleşir.

Normal insanlarda bronş düz kas tonüsü ve hava yollarının açık kalması beta<sub>2</sub> adrenerjik reseptörlerin sağladığı bronş düz kası dilatasyonu ile kolinerjik ve muhtemelen alfa adrenerjik reseptör uyarımlarının oluşturduğu bronş düz kası kontraksiyonu arasındaki dengeye bağlıdır. Reseptör sisteminin dinamik dengesi normal şartlar altında beta reseptör yanındadır. Bu nedenle bronş düz kası dilatedir ve bronş lümeni açıktır. Beta adrenerjik blokaj yada kolinerjik reseptörlerin aktivasyonu bronş düz kasında kontraksiyona, hava yollarında da obstrüksiyona neden olur.

Bronş düz kas tonüsü hücre içinde bulunan cyclic adenosine 3',5'-monophosphate (cAMP) tarafından düzenlenir. Bu düzenleme otonom sinir sistemi kontrolündedir. Cyclic-AMP bütün vücut hücrelerinde bulunan bir siklik nükleotiddir. Çok değişik spesifik fonksiyonlara sahiptir. Kas hücresinde cAMP düzeyi yüksek ise bronş düz kası gevşektir. Azaldığında ise kontraktedir. Cyclic-AMP nin hücre içi kalsiyum tüketimini artırarak düz kaslarda dilatasyon sağladığı ileri sürülmektedir.

Kas hücresinde hücre duvarında bulunan ve aynı zamanda hücre duvarının beta adrenerjik reseptörü olan adenyl cyclase in aktive edilmesiyle adenosine triphosphate dan cAMP sentezlenerek hücre içinde cAMP düzeyi artar. Hücre içinde cAMP düzeyinin artmasıyla bronş düz kası dilate durumunu sürdürür. Beta adrenerjik reseptör blokajında tam veya kısmi adenyl cyclase eksikliğine bağlı olarak hücre içi cAMP düzeyi düşer ve bronkokonstrüksiyon oluşur. Bu durum bronş astmasındaki bronş düz kasının aşırı

irritabilitesini yansıtır.

Beta adrenerjik uyarıcılar beta adrenerjik blokajı kaldırmak suretiyle hem bronş düz kas hücresinde ve hem de mast hücrelerinde cAMP düzeyini artırarak bronş konstrüksiyonunu ve mediyatör boşalmasını önlerler. Böylece bronkodilatasyona neden olurlar. Bu nedenle beta adrenerjik reseptör uyarıcıları temel patolojinin bronkospasm olduğu bronş astmasında vazgeçilmez bronkodilatatör ajanlardır. Beta<sub>1</sub> adrenerjik reseptör uyarıcılarının kardiyak sisteme olan yan etkileri ve inhale edildiklerinde vasodilatasyon etkileriyle ventilasyon/perfüzyon dengesini daha da bozarak hipoksemiye derinleştirip fatal taşiaritmilere yol açmaları<sup>47</sup> nedeniyle günümüzde salbutamol gibi, terbutaline gibi saf beta<sub>2</sub> reseptör uyarıcıları seçilerek kullanılmaktadır. Salbutamol çok sayıdaki klinik çalışmada bronş astması ve kronik obstrüktif akciğer hastalığının tedavisi amacıyla kullanılmıştır. Bu çalışmaların bir kısmı salbutamolu diğer sempatomimetiklerle karşılaştırmak için düzenlenirken bir kısmı da bizzat salbutamolün farklı şekillerinin klinik etkinliğini değerlendirmek için yapılmıştır. Oral ve inhalasyon şekilleri en çok kullanılan formlardır. Acil bronkodilatasyon gereken durumlarda inhalasyon şekli önerilirken stabil hava yolu obstrüksiyonunda oral şekli önerilmektedir<sup>48</sup>.

Salbutamolün bronkodilatasyon etkisinin hangi ventilatuvar testle en iyi saptandığı kesin olmamakla beraber FEV<sub>1</sub> en çok kullanılan parametre olmuştur. Ancak FEF<sub>25-75%</sub>, PEFR ve diğer ölçümlerin daha duyarlı olduğu çalışmalar da pek çoktur. Bu nedenle bu çalışmada klinik pratikte kolaylıkla ölçülebilen ventilatuvar testlerin tümü ele alınmıştır. Ayrıca bronkodilatatör etkinin yerini saptamak amacıyla küçük hava yolu obstrüksiyonunu yansıtan testlerden rutin uygulama kolaylığı nedeniyle maksimum ekspirasyon akım-volüm eğrisi ölçümleri ele alınmıştır.

Araştırmamızda bronş astma grubunda salbutamolün inhalasyon şekli ile PEFR hariç diğer parametrelerde anlamlı sonuçlara varılmıştır. İlaveten tablet şekli ile sadece FEF<sub>75</sub> de 120, 150 ve 180. dakikalarda anlamlı sonuç alınmıştır.

Shim ve Williams<sup>49,50</sup> bronş astmalılarda en etkin bronkodilatatör tedavinin inhalasyon tedavisi olduğunu belirtmektedirler. Bunun nedenini de astmalılarda hava yolu obstrüksiyonunun daha

çok santral hava yollarında olduğunu ve inhale edilen ilacın da burada depolanıp daha iyi etki oluşturduğuna atfetmektedirler.

Larsson ve Svedmyr's<sup>25</sup> 10 bronş astmalı hastaya 4 veya 6 mg oral salbutamolden 2 saat sonra 600 µg salbutamol inhale ettirmişlerdir. İnhalasyon FEV<sub>1</sub> de ilave bir etki sağlarken FVC üzerine oral tedavinin daha iyi etki oluşturduğunu saptamışlardır. Bu etkiyi oral salbutamolün akciğerlerde daha iyi dağılıma uğramasına ve inhalasyonla alınan ilacın daha çok büyük hava yollarında depolanmasına bağlamışlardır.

Louridas ve arkadaşları<sup>26</sup> ise 10 bronş astmalıda 2 mg oral salbutamol ile 200 µg inhalasyon salbutamolün etkisini FVC, FEV<sub>1</sub> ve PEF<sub>R</sub> testleriyle değerlendirmişler, her üç parametrede de birbirine benzer artış kaydetmişlerdir. Ve inhalasyon salbutamolü belirgin olarak üstün bulmuşlardır.

Araştırmamızda bronş astmalılarda inhalasyon salbutamolün PEF<sub>R</sub> hariç öteki parametrelerden FVC, FEV<sub>1</sub> ve FEF<sub>25-75%</sub> de 180 dakika, FEF<sub>25</sub> ve FEF<sub>50</sub> de 240 dakika boyunca anlamlı etki oluşturmasına bakarak hem büyük ve hem de küçük hava yollarında etki olduğu söylenebilir. Bronş astmalılarda tablet salbutamol sadece FEF<sub>75</sub> de 120, 150 ve 180. dakikalarda anlamlı sonuç ortaya çıkardı. Bu sınırlı etki yorum yapmak için yetersizdir. Yalnız FEF<sub>25</sub>, FEF<sub>50</sub> ve FEF<sub>75</sub> gibi küçük hava yollarının fonksiyonunu ölçen testlerde 1. saatte başlayıp 2. saatte pik düzeye ulaşan ve 4. saatin sonuna kadar %15 üzerinde devam eden etki sayesinde oral salbutamolün küçük hava yollarında daha iyi dağılıma uğradığı söylenebilir.

Orgel ve arkadaşları<sup>51</sup> 20 bronş astmalıda inhalasyon salbutamolle yaptıkları bir doz-cevap çalışmasında FVC, FEV<sub>1</sub> ve FEF<sub>25-75%</sub> değişmelerini 8 saat boyunca incelediklerinde 200 µg salbutamolün 220 dakika etki sağladığını bulmuşlardır. Çalışmamızın sonucu anılan çalışma sonucuyla uyumludur.

Goldman ve arkadaşları<sup>52</sup> salbutamolün bronkodilatatör etkisinin değerlendirilmesinde solunum yolu direnci (R<sub>aw</sub>) ve FEF<sub>50</sub> nin beraberce ele alınmasının önemine dikkati çekmişlerdir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre FEV<sub>1</sub> yanında diğer ventilatuvar testler de ele alınmalıdır.

Bronş astmalılarda salbutamol ile yapılan bir çok çalışmada inhalasyon formuyla ilk dakikalarda başlayan etki yaklaşık 3 ila 4 saat sürmüştür. Oral formu ile 2. saat dolayında pik etki elde edilmiştir<sup>25,32,33,35,53,54,55</sup>. Çalışmamızın sonuçları anılan çalışma sonuçlarıyla uyumludur.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı irreversibl hava yolu obstrüksiyonu bulunan kronik bronşitli, amfizemli ve kronik astmalı hastaların tanımında kullanılır. Esasen bronş astması fonksiyonel, kronik bronşit klinik, amfizem ise anatomo-patolojik bir kavramdır. Kronik bronşit bronş ağaçında aşırı müküs yapımı sonucu ortaya çıkan ve birbirini izleyen iki yıl en az üçer ay süren kronik ve tekrarlayıcı öksürüktür<sup>56</sup>. Kronik bronşitte hava yolu obstrüksiyonu önce çapı 2 mm den küçük hava yollarında başlar<sup>57,58</sup>. Kronik bronşitte sigara ve diğer irritanların etkisiyle hava yolları mukozasında bulunan irritan reseptörler uyarılır. Bu ise bronşial kasın kasılmasına neden olabilir<sup>59</sup>. İnflamasyon, müköz salgı artımı ve müköler elamanlar potansiyel olarak hava yolu obstrüksiyonunun geri dönüşümlü olmasından sorumludur.

Anatomo-patolojik bir kavram olan amfizemde terminal bronşoller distalindeki hava boşluklarında genişleme ve harabiyet vardır<sup>56</sup>. Amfizemde terminal bronşiol distalindeki hava boşluklarının genişlemesine bağlı olarak bu alandaki periferik hava yollarının kollapsı hava yolu obstrüksiyonunun asıl nedenidir.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında hava yolları obstrüksiyonunun önemli kısmı normalda total direncin çok az bölümünden sorumlu olan küçük hava yollarındadır<sup>43,60</sup>. Ayrıca bronşial kasın hava yolu obstrüksiyonunda rolü kesin değildir. Bronşial kas kitlesi normal veya hafif artmıştır<sup>61,62</sup>.

Yukardaki bilgiler ışığında kronik obstrüktif akciğer hastalığında hava yolu obstrüksiyonunun reversibl olduğu dönemde bronkodilatatör etkinin rolü tartışılmaz. Ancak hava yolu obstrüksiyonunun irreversibl olduğu dönemde bronkodilatatör tedavinin etkisi şüphelidir. Ve de çalışmalarla fonksiyonel parametreler gibi objektif kriterler ile nefes darlığında düzelme, egzersiz performansında artma gibi subjektif kriterler arasında çelişkili sonuçlara varılmıştır.



Baronti ve arkadaşları<sup>8</sup> 21 reversibl hava yolu obstrüksiyonuna sahip kronik bronşitlide 200 µg salbutamolün en uygun doz olduğunu, inhalasyonu takiben 15. dakikada başlayan etkinin 20. dakikada pik düzeye ulaştığını bulmuşlardır. Bronkodilatatör etkinin santral veya periferik hava yollarına olabileceğini belirtmektedirler. Kanarek ve arkadaşları da<sup>7</sup> 74 obstrüktif hava yolu darlığında 100 µg salbutamolün FVC, FEV<sub>1</sub> ve PF (pik akım) üzerine etkilerini incelemişlerdir. 15. dakikada başlayan etki yaklaşık 4 saat sürmüş, FEV<sub>1</sub> üzerine olan etki daha belirgin olarak gözlenmiştir. Ayrıca iyileşme bronş astmalılarda en yüksek, kronik bronşitlilerde az ve amfizemlilerde en az olarak saptanmıştır. Araştırmamızda kronik obstrüktif akciğer hastalığı grubunda istatistiksel önemi olan sonuç alınamazken, hem inhalasyon ve hem de tablet formuyla tedavi öncesi değerlere göre %15 üzerinde sonuç alınmıştır.

Bellamy ve Hutchison<sup>13</sup> amfizemlilerde 400 µg inhalasyon salbutamol ile VC de 1 litreyi bulan artış kaydetmişlerdir.

Lahdensuo<sup>9</sup> ve Chan<sup>12</sup> kronik bronşitlilerde nebulizatör ile verilen salbutamol sayesinde FEV<sub>1</sub>, VC ve PEF de anlamlı artışlar elde etmişlerdir. Bu sonuçlar araştırmamızın sonuçlarıyla uyumsuzdur. Belirtilmemekle beraber bu çalışmalardaki kronik bronşitlilerin hava yolu obstrüksiyonu reversibl olabilir ve bu nedenle anlamlı sonuç alınmış olabilir. Öte taraftan amfizemlilerdeki anlamlı sonuçları yorumlamak güçtür. Çünkü amfizemde obstrüksiyonun asıl nedeni periferdeki küçük hava yollarının kollapsıdır. Nitekim Molloy ve Hyland<sup>63</sup> 20 yaşlı kronik bronşitli hastada yaptıkları bir çalışmada verilen idame salbutamolün etkisiz olduğunu belirtmektedirler. Bizim çalışmamızdaki kronik obstrüktif akciğer hastalığı grubundaki hastalar irreversibl hava yolu obstrüksiyonuna sahip vakalardır.

### SONUÇ

Bu çok yönlü araştırmada vardığımız önemli sonuçlardan birincisi, salbutamolün farklı veriliş yollarına ait etki yerini belirtmek yanında bronkodilatasyon etkisini ortaya çıkarabilen parametreleri de saptamak oldu.

Bronş astmalılarda inhalasyon salbutamolün etkinliği tablet salbutamolün etkinliğinden belirgin üstün bulundu. Inhalasyon salbutamol büyük ve küçük hava yollarında etkili olurken tablet salbutamol esas olarak küçük hava yollarında etkili oldu. Bu nedenle bronş astmasında tedaviye cevap, obstrüksiyonun derecesi kadar obstrüksiyonun yerine de bağlı olduğundan inhalasyon ile tedavide daha olumlu sonuçlar alınabileceği görüşüne varıldı.

Ayrıca inhalasyon salbutamol ile sırasıyla FVC, FEV<sub>1</sub>, FEF<sub>25-75%</sub>, FEF<sub>25</sub>, FEF<sub>50</sub> ve FEF<sub>75</sub>, tablet salbutamol ile sadece FEF<sub>75</sub> de anlamlı sonuç gözlenmesi, pratikte bronchodilatatör etkiyi saptamakta mutad parametre olan FEV<sub>1</sub> yanında diğer ventilasyon testleri ve mümkünse akım-volüm eğrilerinin de değerlendirmeye alınmasının yararlı olacağını işaret etmektedir.

Bu çalışma ile varılan diğer bir sonuç salbutamolün kronik obstrüktif akciğer hastalığındaki etkisidir. Her ne kadar bu grupta istatiksel anlamlı sonuç gözlenmediyse de tabletle FEV<sub>1</sub> hariç diğer tüm parametrelerde ilacın her iki şekli ile de %15 üzerinde düzelme saptandı. Bu olumlu değişiklik, bronkodilatatör tedavinin halâ tartışmalı olduğu kronik obstrüktif akciğer hastalığında salbutamolün etkili olabileceğini göstermektedir.

ÖZET

Salbutamol bronş astması tedavisinde yaygın olarak kullanılan beta<sub>2</sub> adrenerjik etkili bir sempatomimetiktir. Kronik hava yolu obstrüksiyonunun mevcudiyetinde ise etkisi tartışmalıdır.

Çalışmamızda bronş astmalı vakalarda ve kronik hava yolu obstrüksiyonu mevcut obstrüktif akciğer hastalarında salbutamolün farklı verilmiş yollarına ait etki yeri, etki süresi ile birlikte etkinliği ventilasyon testleri ve akım-volüm eğrisi ölçümleri ile araştırıldı. Bu nedenle karakteristik anamnez, fizik muayene ve rutin laboratuvar tetkikleri ile bronş astması tanısı alan 15, kronik obstrüktif akciğer hastalığı tanısı alan 10 vakaya birbirini izleyen iki günde sırasıyla inhalasyon ve tablet salbutamolü uygulayarak ilaç verilimini takiben belirli sürelerle FVC, FEV<sub>1</sub>, FEF<sub>25-75%</sub>, PEF<sub>R</sub>, FEF<sub>25</sub>, FEF<sub>50</sub> ve FEF<sub>75</sub> ölçümleri yapıldı.

Bronş astması grubunda inhalasyon salbutamol ile FVC, FEV<sub>1</sub>, FEF<sub>25-75%</sub>, FEF<sub>25</sub>, FEF<sub>50</sub> ve FEF<sub>75</sub> de istatistiksel belirgin artış gözlemlendi (P<0.05, P<0.01). Artışın olduğu bu etki FVC, FEV<sub>1</sub> ve FEF<sub>25-75%</sub> de 3 saat sürerken, FEF<sub>75</sub> de 1 saat, FEF<sub>25</sub> ve FEF<sub>50</sub> de 4 saat devam etti. Tablet salbutamol ile istatistiksel anlamlı artış sadece FEF<sub>75</sub> de 2 ila 3. saatler arasında gözlemlendi. Böylece inhalasyon yoluyla büyük ve küçük hava yollarında, tablet yoluyla başlıca küçük hava yollarında etkili olduğu görüşüne varıldı.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı grubunda inhalasyon ve tablet ile istatistiksel anlamlı artışlar gözlenemedi (P>0.05). Ancak her iki verilmiş yoluyla da tablet ile FEV<sub>1</sub> haricinde tüm parametrelerde %15 üzerinde düzelme saptandı. Bu artışlar FEF<sub>25</sub>, FEF<sub>50</sub> ve FEF<sub>75</sub> de daha belirgindi. Bu olumlu değişiklik, kronik hava yolu obstrüksiyonunun bulunduğu obstrüktif akciğer hastalarının bronkodilatatör tedavisinde salbutamolün yararlı olabileceğini göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. LEIFER, K.N., WITTIG, H.J.: The beta<sub>2</sub> sympathomimetic aerosols in the treatment of asthma. *Ann Allergy* 35 (2):69 (1975).
2. AHLQUIST, P.R.: A study of the adrenotropic receptors. *Amer J Physiol* 153:586 (1948).
3. LANDS, A.M., ARNOLD, A., AULIFF, J.P., LUDUENA, F.P. and BROWN, T.G.: Differentiation of receptor systems activated by sympathomimetic amines. *Nature* 214:597 (1967).
4. BRITAIN, R.T., FARMER, J.B., JACK, D., MARTIN, L.E. and SIMPSON, W.T.: Alpha-[(t-Butylamino) methyl]-4-hydroxy-m-xylene-alpha<sup>1</sup>, alpha<sup>3</sup>-diol (AH 3365): a selective beta adrenergic stimulant. *Nature* 219:862 (1968).
5. HARTLEY, D.: New class of selective stimulant of beta adrenergic receptors. *Nature* 219:861 (1968).
6. CULLUM, V.A., FARMER, J.B., JACK, D. and LEVY, G.P.: Salbutamol: a new selective beta-adrenoceptive receptor stimulant. *British Journal of Pharmacology* 35:141 (1969).
7. GOLDMAN, H.I., McMURDO, J., KANAREK, D.J. and ZWI, S.: Clinical trial of salbutamol aerosol in chronic obstructive airways disease. *Postgrad Med J* 47:Suppl:112 (1971).
8. BARONTI, A., GRIECO, A., VIBELLI, C.: A comparison between inhaled clenbuterol and salbutamol in chronic bronchitis with reversible airway obstruction. *Eur J Respir Dis* 61(3):143 (1980).
9. LAHDENSUO, A.: Bronchodilator effects of fenoterol and salbutamol administered by intermittent positive pressure breathing to patients with asthma or chronic obstructive bronchitis. *Respiration* 45(1):67 (1984).
10. MORGAN, E.B., STREETON, J.A.: Salbutamol in status asthmaticus and severe chronic obstructive bronchitis. *Postgrad Med J* 47:Suppl:125 (1971).
11. MIDDLETON, E.: The place for albuterol aerosol in chronic obstructive airway disease: maximizing its use. *Ann Allergy* 47(5 Pt 2):427 (1981).

12. CHAN, C.S., BROWN, I.G., KELLY, C.A., DENT, A.G. and ZIMMERMAN, P.V.: Bronchodilator responses to nebulised ipratropium and salbutamol singly and in combination in chronic bronchitis. *Brit J Clin Pharmac* 17:103 (1984).
13. BELLAMY, D. and HUTCHISON, D.C.S.: The effects of salbutamol aerosol on lung function in patients with pulmonary emphysema. *Brit J Dis Chest* 75(2):190 (1981).
14. REED, C.E.: Adrenergic bronchodilators: Pharmacology and toxicology. *J Allergy Clin Immunol* 76:335 (1985).
15. TATLICIOĞLU, T.: Bronş astmasında hava yolu obstrüksiyonunun başlıca yeri ve bunun hastalığın etkenleri, hava yolu dilatasyonu yeri ile ilişkisi. Doçentlik Tezi. Ankara (1982).
16. HETZEL, M.R. and CLARCK, T.J.H.: Comparison of intravenous and aerosol salbutamol. *Brit Med J*. 2:919 (1976).
17. WILLIAMS, S. and SEATON, A.: Intravenous or inhaled salbutamol in severe acute asthma. *Thorax* 32:555(1977).
18. JOHNSON, A.J., SPIRO, S.G., PIDGEON, J., BATEMAN, S. and CLARCK, S.W.: Intravenous infusion of salbutamol in severe acute asthma. *Brit Med J* 1:103 (1978).
19. LAWFORD, P., JONES, B.J.M. and MILLEDGE, J.S.: Comparison of intravenous and nebulised salbutamol in initial treatment of severe asthma. *Brit Med J* 1:84 (1978).
20. BLOOMFIELD, P., CARMICHAEL, J., PETRIE, G.R., JEWEL, N.P. and CROMPTON, G.K.: Comparison of salbutamol given intravenously and by intermittent positive-pressure breathing in life threatening asthma. *Brit Med J* 1:848 (1979).
21. SPIRO, S.G., JOHNSON, A.J., MAY, C.S. and PATERSON, J.W.: Effect of intravenous injection of salbutamol in asthma. *Br J Clin Pharmac* 2:495 (1975).
22. THOMPSON, P. and FRIEDMAN, M.: Intramuscular salbutamol in treatment of acute exacerbations of childhood asthma. *Arch Dis Child* 52:551 (1977).

23. INGRAM, J.: The effect of intramuscular salbutamol in asthmatics. *Brit J Clin Pharmac* 2:263 (1979).
24. LAHDENSUO, A. and ALANKO, K.: The efficacy as modified by the circadian rhythm of salbutamol administered by different routes. *Scand J Resp Dis* 57:231 (1976).
25. SVEDMYR, N. and LARSSON, S.: Bronchodilating effect and side effects of beta<sub>2</sub> adrenoceptor stimulants by different modes of administration (Tablets, metered aerosol and combinations thereof). *Am Rev Respir Dis* 116:861 (1977).
26. LOURIDAS, G., KAKOURA, M., GALANIS, N., PATAKAS, D. and KASTRITSI, K.: Bronchodilatory effect of inhaled versus oral salbutamol in bronchial asthma. *Respiration* 44(6):439 (1983).
27. GRIMWOOD, K. and FERGUSON, D.M.: Combination of salbutamol inhalational powder and tablets in asthma. *Arch Dis Child* 58(4):283 (1983).
28. WEBBER, B.A., COLLINS, J.V. and BRANTHWAITE, M.A.: Severe acute asthma: A comparison of three methods of inhaling salbutamol. *Brit J Dis Chest* 76:69 (1982).
29. MINETTE, A.: Ventilatory results and side effects of salbutamol given by different routes in coalminers with reversible broncho-obstruction. *Postgrad Med J* 47:Suppl:51(1971).
30. CHRISTENSON, P., ARBORELIUS, M. and LILJA, B.: Salbutamol inhalation in chronic asthma bronchiale: Dose aerosol vs jet nebulizer. *Chest* 79(4):416 (1981).
31. PALMER, K.N.V., GADDIE, J. and LEGGE, J.S.: Aerosol of salbutamol, terbutaline and isoprenaline/phenylephrine in asthma. *Brit J Dis Chest* 67:215 (1973).
32. RONALD, B., GEORGE, M.D., STEPHEN, G., JENKINSON, M.D. and RICHARD, W.L.: Clinical effects of albuterol in the treatment of asthma. *Ann Allergy* 47(5 Pt 2):384 (1981).
33. FISCHBACHER, C.M., MILROY, R., GIANNINI, D. and MONIE, R.D.H.: Comparison of Duovent and salbutamol inhalers in chronic stable asthma. *Postgrad Med J* 60(Suppl 1):28 (1984).
34. VALE, J.R.: Oral salbutamol as a supplement to inhaled aerosol in obstructive respiratory disease. *Scand J Resp Dis* 52:58 (1971).

35. KAMBUROFF, P.L. and PRIME, F.J.: Oral and inhaled salbutamol as a bronchodilator. *Brit J Dis Chest* 64:46 (1970)
36. BRITTAIN, R.T.: A comparison of the pharmacology of salbutamol with that of isoprenaline, orciprenaline and trimetoquinol. *Postgrad Med J* 47(3 Suppl):11(1971).
37. BRITTAIN, R.T.: Sympathomimetic bronchodilator drugs. *Pharmacology and Therapeutics Bulletin* 2:423 (1976).
38. KÖNING, P.: The use of albuterol for the prevention of exercise-induced bronchospasm. *Ann Allergy* 47(5 Pt 2):421(1981).
39. ANDERSON, S.D.: Exercise-induced asthma. *Brit J Dis Chest* 69:1 (1975).
40. DEL BONO, N., QUARTIERI, F. and VIBELLI, C.: Aerosolized NAB 365 (Clenbuterol) and salbutamol in exercise-induced asthma. *Curr Med Res Opin* 6:237 (1979).
41. LAFORTUNA, C.: Effect of inhaled salbutamol on mucociliary clearance in patients with chronic bronchitis. *Chest* 80(6):827 (1981).
42. VAN AS, A.: The role of selective beta<sub>2</sub> adrenoceptor stimulants in the control of ciliary activity. *Respiration*. 3:146 (1974).
43. MACKLEM, P.T. and MEAD, J.: Resistance of central and peripheral airways measured by a retrograde catheter. *J Appl Physiol* 22:395 (1967).
44. KORY, R.C., BOREN, H.G. and SNYDER, J.C.: The veterans administration army cooperative study of pulmonary function, clinical spirometry in normal men. *Amer J Med* 30:423 (1966).
45. MORRIS, J.F., KOSKI, A. and JOHNSON, L.C.: Spirometric standarts for healthy nonsmoking adults. *Am Rev Resp Dis* 103:57 (1971).
46. CHERNIACK, R.M. and RABER, M.B.: Normal standarts for ventilatory function using an automated wedge spirometer. *Am Rev Resp Dis* 106:38 (1972).
47. PALMER, K.N.V. and DIAMENT, M.L.: Blood-gas tensions in bronchial asthma. *Brit Med J* 1:31 (1969).
48. GOFREY, S.: Worldwide experience with albuterol(salbutamol). *Ann Allergy* 47(5 Pt 2 ):423 (1981).

49. SHIM, C. and WILLIAMS, M.H.: Bronchial responses to oral vs aerosol metaproterenol in asthma. *Ann Intern Med* 93:428 (1980).
50. SHIM, C. and WILLIAMS, M.H.: Comparison of oral aminophylline and aerosol metaproterenol in asthma. *Am J Med* 71:452 (1982).
51. ORGEL, H.A., MELTZER, E.O., WELCH, M.J. and KEMP, J.P.: Inhaled albuterol powder for the treatment of asthma - A dose-response study. *J Allergy Clin Immunol* 75 (4):468 (1985).
52. GOLDMAN, E., RONCORONI, A.J. and PUY, R.J.M.: The effect of salbutamol on airways obstruction in patients in status asthmaticus. *Postgrad Med J* 47:Suppl:128 (1971).
53. POPPIUS, H. LEINONEN, L. and MUITTARI, A.: A comparative trial of salbutamol and isoprenaline in asthma. *Ann Clin Res* 6:126 (1974).
54. CHOO-KANG, Y.F.J., MacDONALD, H. and HORNE, N.W.: A comparison of salbutamol and terbutaline aerosols in bronchial asthma. *The practitioner* 211:801 (1973).
55. LATIMER, K.M., ROBERTS, R., DOLOVICH, J. and HARGREAVE, F.E.: Salbutamol: Comparison of bronchodilating effect of inhaled powder and aerosol in asthmatic subjects. *Can Med Assoc J* 127 (9):857 (1982).
56. MENELY, G.R., RENZETTI, A.D., STEELE, J.D., WYATT, J.R. and HARRIS, H.W.: Chronic bronchitis, asthma and pulmonary emphysema. Definition and classification of chronic bronchitis, asthma and pulmonary emphysema. *Am Rev Respir Dis* 85:762 (1962).
57. COSIO, M.G., HALE, K.A. and NIEWOEHMER, D.E.: Morphologic and morphometric of effects of prolonged cigarette smoking on the small airways. *Am Rev Respir Dis* 122:265 (1980).
58. SONIA BUIST, A.: Current status of small airways disease. *Chest* 86 (1):100 (1984).
59. CROFTON, J. and DOUGLAS, A.: *Respiratory diseases*, Third edition, 1981, Blackwell Scientific Publications, London, page, 360-363.



60. HOGG, J.C., MACKLEM, P.T. and THURLBECK, W.M.: Site and nature of airway obstruction in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med* 278:1355 (1968).
61. DUNHILLS, M.S., MASSARELLA, G.R. and ANDERSON, J.A.: A comparison of the quantitative anatomy of the bronchi in normal subjects, in status asthmaticus, in chronic bronchitis and in emphysema. *Thorax* 24:176 (1969).
62. TAKIZAWA, T. and THURLBECK, W.M.: Muscul and mucous gland size in the major bronchi of patient with chronic bronchitis, asthma and asthmatic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 104:331 (1971).
63. MOLLOY, W. and HYLAND, M.: Maintenance salbutamol in chronic bronchitis in the elderly. *Age and Ageing* 9 (4):272 (1980).

KISALTMALAR:

- FVC : Zorlu vital kapasite.  
FEV<sub>1</sub> : Birinci saniye zorlu ekspirasyon volümü.  
FEV<sub>1</sub>/FVC : Birinci saniye zorlu ekspirasyon volümünün zorlu zorlu vital kapasiteye oranı.  
FEF<sub>25-75%</sub> : Maksimum ekspirasyon ortası akım hızı.  
FEF<sub>75</sub> : Zorlu vital kapasitenin %75 indeki maksimum ekspirasyon akım hızı.  
FEF<sub>50</sub> : Zorlu vital kapasitenin %50 sindeki maksimum ekspirasyon akım hızı.  
FEF<sub>25</sub> : Zorlu vital kapasitenin %25 indeki maksimum ekspirasyon akım hızı.  
RV : Rezidüel volüm.  
TLC : Total akciğer kapasitesi.  
BTPS : Vücut ısısı ve su buharı ile doymuş.  
VC : Vital kapasite.  
PEFR : Pik ekspiratuvar akım hızı.  
PEF : Pik ekspiratuvar akım

Bronş astmalılarda FVC ye ait ortalamalar, standart hataları ve P değerleri

Dakika	FVC (İnhalasyon)		FVC (Tablet)	
	$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	P	$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	P
0	2.986 ± 0.191		3.240 ± 0.202	
3	3.570 ± 0.190	P < 0.05		
5	3.608 ± 0.173	P < 0.05		
15	3.644 ± 0.175	P < 0.05	3.380 ± 0.199	önemsiz
30	3.692 ± 0.172	P < 0.05	3.492 ± 0.197	önemsiz
45	3.718 ± 0.179	P < 0.05		
60	3.710 ± 0.189	P < 0.05	3.571 ± 0.194	önemsiz
90			3.598 ± 0.197	önemsiz
120	3.666 ± 0.187	P < 0.05	3.642 ± 0.195	önemsiz
150			3.614 ± 0.206	önemsiz
180	3.596 ± 0.212	P < 0.05	3.565 ± 0.223	önemsiz
210			3.555 ± 0.230	önemsiz
240	3.473 ± 0.207	önemsiz	3.514 ± 0.236	önemsiz

Bronş astmalılarda FEV<sub>1</sub> e ait ortalamalar, standart hataları ve P değerleri

Dakika	FEV <sub>1</sub> (İnhalasyon)		FEV <sub>1</sub> (Tablet)	
	$\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$	P	$\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$	P
0	1.881 ± 0.153		2.124 ± 0.188	
3	2.388 ± 0.175	P < 0.05		
5	2.431 ± 0.166	P < 0.05		
15	2.520 ± 0.176	P < 0.05	2.220 ± 0.198	önemsiz
30	2.590 ± 0.193	P < 0.05	2.352 ± 0.208	önemsiz
45	2.553 ± 0.169	P < 0.05		
60	2.591 ± 0.182	P < 0.05	2.466 ± 0.213	önemsiz
90			2.487 ± 0.215	önemsiz
120	2.476 ± 0.176	P < 0.05	2.584 ± 0.223	önemsiz
150			2.551 ± 0.223	önemsiz
180	2.416 ± 0.181	P < 0.05	2.543 ± 0.235	önemsiz
210			2.474 ± 0.230	önemsiz
240	2.330 ± 0.185	önemsiz	2.478 ± 0.236	önemsiz

Brong astmalılarda PEFR e ait ortalamalar, standart hataları ve P değerleri

Dakika	PEFR (İnhalasyon)		PEFR (Tablet)	
	$\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$	P	$\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$	P
0	4.996 ± 0.598		5.590 ± 0.445	
3	6.054 ± 0.647	önemsiz		
5	5.966 ± 0.611	önemsiz		
15	6.009 ± 0.599	önemsiz	5.948 ± 0.492	önemsiz
30	6.130 ± 0.653	önemsiz	6.050 ± 0.500	önemsiz
45	6.166 ± 0.728	önemsiz		
60	6.268 ± 0.711	önemsiz	6.332 ± 0.584	önemsiz
90			6.444 ± 0.572	önemsiz
120	6.025 ± 0.619	önemsiz	6.573 ± 0.560	önemsiz
150			6.526 ± 0.632	önemsiz
180	5.975 ± 0.687	önemsiz	6.374 ± 0.631	önemsiz
210			6.022 ± 0.610	önemsiz
240	5.948 ± 0.606	önemsiz	6.070 ± 0.616	önemsiz

Bronş astmalılarda  $FEF_{25-75\%}$  e ait ortalamalar,  
standart hataları ve P değerleri

Dakika	$FEF_{25-75\%}$ (İnhalasyon)		$FEF_{25-75\%}$ (Tablet)	
	$\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$	P	$\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$	P
0	$1.127 \pm 0.129$		$1.396 \pm 0.197$	
3	$1.570 \pm 0.180$	önemsiz		
5	$1.623 \pm 0.176$	$P < 0.05$		
15	$1.797 \pm 0.226$	$P < 0.05$	$1.444 \pm 0.224$	önemsiz
30	$1.828 \pm 0.217$	$P < 0.05$	$1.603 \pm 0.232$	önemsiz
45	$1.748 \pm 0.177$	$P < 0.05$		
60	$1.747 \pm 0.183$	$P < 0.05$	$1.817 \pm 0.237$	önemsiz
90			$1.928 \pm 0.283$	önemsiz
120	$1.695 \pm 0.199$	$P < 0.05$	$2.000 \pm 0.290$	önemsiz
150			$1.960 \pm 0.271$	önemsiz
180	$1.672 \pm 0.189$	$P < 0.05$	$1.993 \pm 0.285$	önemsiz
210			$1.838 \pm 0.261$	önemsiz
240	$1.558 \pm 0.177$	önemsiz	$1.693 \pm 0.245$	önemsiz

Brong astmalılarda FEF<sub>25</sub> e ait ortalamalar, standart hataları ve P değerleri

Dakika	FEF <sub>25</sub> (Inhalasyon)		FEF <sub>25</sub> (Tablet)	
	$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	P	$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	P
0	2.629 ± 0.281		3.197 ± 0.372	
3	3.530 ± 0.350	önemsiz		
5	3.835 ± 0.322	P < 0.05		
15	3.738 ± 0.444	P < 0.05	3.400 ± 0.419	önemsiz
30	4.099 ± 0.397	P < 0.05	3.594 ± 0.401	önemsiz
45	3.984 ± 0.390	P < 0.05		
60	3.819 ± 0.373	P < 0.05	4.050 ± 0.500	önemsiz
90			4.002 ± 0.440	önemsiz
120	3.786 ± 0.386	P < 0.05	4.244 ± 0.480	önemsiz
150			4.069 ± 0.497	önemsiz
180	3.638 ± 0.362	P < 0.05	3.970 ± 0.466	önemsiz
210			3.622 ± 0.444	önemsiz
240	3.624 ± 0.375	P < 0.05	3.658 ± 0.464	önemsiz

Bronş astmalilarda FEF<sub>50</sub> ye ait ortalamalar, standart hataları ve P değerleri

Dakika	FEF <sub>50</sub> (İnhalasyon)		FEF <sub>50</sub> (Tablet)	
	$\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$	P	$\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$	P
0	1.415 ± 0.159		1.697 ± 0.252	
3	1.970 ± 0.217	P < 0.05		
5	2.089 ± 0.231	P < 0.05		
15	2.317 ± 0.264	P < 0.05	1.815 ± 0.266	önemsiz
30	2.312 ± 0.261	P < 0.05	2.053 ± 0.364	önemsiz
45	2.310 ± 0.227	P < 0.05		
60	2.295 ± 0.242	P < 0.05	2.194 ± 0.320	önemsiz
90			2.472 ± 0.376	önemsiz
120	2.092 ± 0.234	P < 0.05	2.414 ± 0.347	önemsiz
150			2.387 ± 0.333	önemsiz
180	2.048 ± 0.217	P < 0.05	2.428 ± 0.366	önemsiz
210			2.336 ± 0.369	önemsiz
240	2.048 ± 0.241	P < 0.05	2.151 ± 0.357	önemsiz



Bronş astmalılarda FEF<sub>75</sub> e ait ortalamalar, standart hataları ve P değerleri

Dakika	FEF <sub>75</sub> (İnhalasyon)		FEF <sub>75</sub> (Tablet)	
	$\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$	P	$\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$	P
0	0.590 ± 0.074		0.658 ± 0.085	
3	0.824 ± 0.141	önemsiz		
5	0.882 ± 0.119	P < 0.05		
15	0.967 ± 0.158	P < 0.05	0.722 ± 0.100	önemsiz
30	0.986 ± 0.149	P < 0.05	0.804 ± 0.107	önemsiz
45	0.874 ± 0.138	önemsiz		
60	0.908 ± 0.116	P < 0.05	0.892 ± 0.139	önemsiz
90			0.910 ± 0.126	önemsiz
120	0.842 ± 0.112	önemsiz	1.097 ± 0.179	P < 0.05
150			1.029 ± 0.155	P < 0.05
180	0.818 ± 0.101	önemsiz	1.034 ± 0.159	P < 0.05
210			0.908 ± 0.140	önemsiz
240	0.796 ± 0.109	önemsiz	0.866 ± 0.136	önemsiz

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda FVC ye ait ortalamalar, standart hataları ve P değerleri

Dakika	FVC (İnhalasyon)		FVC (Tablet)	
	$\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$	P	$\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$	P
0	2.449 ± 0.278		2.387 ± 0.288	
3	2.630 ± 0.278	önemsiz		
5	2.698 ± 0.292	önemsiz		
15	2.775 ± 0.278	önemsiz	2.442 ± 0.280	önemsiz
30	2.861 ± 0.279	önemsiz	2.526 ± 0.292	önemsiz
45	2.855 ± 0.291	önemsiz		
60	2.956 ± 0.281	önemsiz	2.633 ± 0.292	önemsiz
90			2.587 ± 0.273	önemsiz
120	2.848 ± 0.290	önemsiz	2.635 ± 0.280	önemsiz
150			2.721 ± 0.318	önemsiz
180	2.708 ± 0.272	önemsiz	2.772 ± 0.309	önemsiz
210			2.651 ± 0.296	önemsiz
240	2.614 ± 0.263	önemsiz	2.603 ± 0.288	önemsiz

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda FEV<sub>1</sub> e ait ortalamalar, standart hataları ve P değerleri

Dakika	FEV <sub>1</sub> (İnhalasyon)		FEV <sub>1</sub> (Tablet)	
	$\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$	P	$\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$	P
0	1.320 ± 0.214		1.270 ± 0.213	
3	1.416 ± 0.221	önemsiz		
5	1.469 ± 0.235	önemsiz		
15	1.545 ± 0.226	önemsiz	1.238 ± 0.200	önemsiz
30	1.568 ± 0.229	önemsiz	1.304 ± 0.208	önemsiz
45	1.552 ± 0.227	önemsiz		
60	1.583 ± 0.233	önemsiz	1.361 ± 0.215	önemsiz
90			1.377 ± 0.198	önemsiz
120	1.474 ± 0.217	önemsiz	1.390 ± 0.203	önemsiz
150			1.392 ± 0.204	önemsiz
180	1.461 ± 0.220	önemsiz	1.409 ± 0.651	önemsiz
210			1.363 ± 0.202	önemsiz
240	1.417 ± 0.223	önemsiz	1.348 ± 0.207	önemsiz

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda PEFR e ait ortalamalar, standart hataları ve P değerleri

Dakika	PEFR (İnhalasyon)		PEFR (Tablet)	
	$\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$	P	$\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$	P
0	3.185 ± 0.555		3.366 ± 0.491	
3	3.816 ± 0.596	önemsiz		
5	3.717 ± 0.565	önemsiz		
15	4.376 ± 0.588	önemsiz	3.435 ± 0.484	önemsiz
30	4.228 ± 0.598	önemsiz	3.667 ± 0.444	önemsiz
45	3.840 ± 0.638	önemsiz		
60	4.022 ± 0.647	önemsiz	3.842 ± 0.538	önemsiz
90			3.967 ± 0.473	önemsiz
120	3.901 ± 0.613	önemsiz	3.902 ± 0.505	önemsiz
150			3.848 ± 0.573	önemsiz
180	3.830 ± 0.580	önemsiz	3.895 ± 0.633	önemsiz
210			3.612 ± 0.567	önemsiz
240	3.804 ± 0.481	önemsiz	3.479 ± 0.581	önemsiz

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda FEF<sub>25-75%</sub> e ait ortalamalar, standart hataları ve P değerleri

Dakika	FEF <sub>25-75%</sub> (Inhalasyon)		FEF <sub>25-75%</sub> (Tablet)	
	$\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$	P	$\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$	P
0	0.674 ± 0.171		0.540 ± 0.115	
3	0.707 ± 0.183	önemsiz		
5	0.750 ± 0.192	önemsiz		
15	0.805 ± 0.198	önemsiz	0.591 ± 0.137	önemsiz
30	0.820 ± 0.191	önemsiz	0.653 ± 0.159	önemsiz
45	0.794 ± 0.195	önemsiz		
60	0.837 ± 0.215	önemsiz	0.682 ± 0.152	önemsiz
90			0.750 ± 0.166	önemsiz
120	0.716 ± 0.169	önemsiz	0.684 ± 0.142	önemsiz
150			0.655 ± 0.138	önemsiz
180	0.751 ± 0.185	önemsiz	0.680 ± 0.148	önemsiz
210			0.698 ± 0.152	önemsiz
240	0.743 ± 0.190	önemsiz	0.631 ± 0.133	önemsiz

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda FEF<sub>25</sub> e ait ortalamalar, standart hataları ve P değerleri

Dakika	FEF <sub>25</sub> (İnhalasyon)		FEF <sub>25</sub> (Tablet)	
	$\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$	P	$\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$	P
0	1.546 ± 0.346		1.460 ± 0.284	
3	1.742 ± 0.442	önemsiz		
5	1.903 ± 0.404	önemsiz		
15	1.818 ± 0.368	önemsiz	1.544 ± 0.308	önemsiz
30	1.942 ± 0.369	önemsiz	1.574 ± 0.312	önemsiz
45	1.978 ± 0.378	önemsiz		
60	1.840 ± 0.318	önemsiz	1.624 ± 0.307	önemsiz
90			1.797 ± 0.346	önemsiz
120	1.882 ± 0.372	önemsiz	1.698 ± 0.299	önemsiz
150			1.642 ± 0.295	önemsiz
180	1.758 ± 0.307	önemsiz	1.670 ± 0.314	önemsiz
210			1.633 ± 0.309	önemsiz
240	1.801 ± 0.338	önemsiz	1.534 ± 0.297	önemsiz

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda FEF<sub>50</sub> ye ait ortalamalar, standart hataları ve P değerleri

Dakika	FEF <sub>50</sub> (İnhalasyon)		FEF <sub>50</sub> (Tablet)	
	$\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$	P	$\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$	P
0	0.869 ± 0.224		0.694 ± 0.216	
3	0.863 ± 0.202	önemsiz		
5	0.952 ± 0.276	önemsiz		
15	0.951 ± 0.226	önemsiz	0.706 ± 0.178	önemsiz
30	1.056 ± 0.279	önemsiz	0.746 ± 0.186	önemsiz
45	0.993 ± 0.217	önemsiz		
60	1.073 ± 0.248	önemsiz	0.911 ± 0.253	önemsiz
90			0.883 ± 0.181	önemsiz
120	0.943 ± 0.243	önemsiz	0.866 ± 0.184	önemsiz
150			0.828 ± 0.188	önemsiz
180	1.012 ± 0.260	önemsiz	0.825 ± 0.182	önemsiz
210			0.796 ± 0.178	önemsiz
240	0.941 ± 0.258	önemsiz	0.762 ± 0.213	önemsiz

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda  $FEF_{75}$  e ait ortalamalar, standart hataları ve P değerleri

Dakika	$FEF_{75}$ (İnhalasyon)		$FEF_{75}$ (Tablet)	
	$\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$	P	$\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$	P
0	$0.348 \pm 0.120$		$0.265 \pm 0.043$	
3	$0.344 \pm 0.114$	önemsiz		
5	$0.347 \pm 0.110$	önemsiz		
15	$0.364 \pm 0.144$	önemsiz	$0.338 \pm 0.074$	önemsiz
30	$0.399 \pm 0.108$	önemsiz	$0.317 \pm 0.073$	önemsiz
45	$0.425 \pm 0.125$	önemsiz		
60	$0.484 \pm 0.172$	önemsiz	$0.345 \pm 0.078$	önemsiz
90			$0.423 \pm 0.096$	önemsiz
120	$0.407 \pm 0.110$	önemsiz	$0.351 \pm 0.073$	önemsiz
150			$0.336 \pm 0.057$	önemsiz
180	$0.386 \pm 0.112$	önemsiz	$0.347 \pm 0.071$	önemsiz
210			$0.372 \pm 0.069$	önemsiz
240	$0.403 \pm 0.108$	önemsiz	$0.329 \pm 0.061$	önemsiz