

Bölüm 7



KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞININ TEDAVİSİ



Dieter Ukena

Tanımlar Reversibilite Testi (Geri Dönenebilirlik Testi)
Kronik Obstrüktif Pulmoner Hastalık Astım

I. TANIMLAR

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) tek tek veya bunların bir kombinasyonunu içerir:

- * Amfizem;
- * Kronik bronşit;
- * Kronik nefes alıp verme güçlüğü;
- * Kronik hava akımı obstrüksiyonu;
- * Kronik hava yolu obstrüksiyonu;
- * Geri dönüşsüz obstrüktif havayolu hastalığı (GDOHH)
- * Kronik obstrüktif hava yolu hastalığı;
- * Kronik obstrüktif akciğer hastalığı;
- * Bazı kronik astım şekilleri.

KOAH, kronik bronşit veya amfizem nedeniyle hava akımı obstrüksiyonunun meydana gelmesiyle karakterize bir hastalık durumudur. Hava akıma obstrüksiyonu genellikle ilerleyicidir, beraberinde hava yolu hiper aktivitesi bulunabilir ve bir miktar geri dönüşlü olabilir (Amerika Göğüs Topluluğu (ATS) 1995).

Kronik bronşit diğer öksürük sebeplerinin ekarte edildiği hastalarda birbirini takibeden iki yıl boyunca üç ay kronik prodüktif öksürüğün ortaya çıkması olarak tanımlanır (ATS 1962, 1995). Amfizem ise, hava boşluklarının distalden terminal bronşiolere anormal, kalıcı ve beraberinde duvar harabiyeti görülen ve net fibrozisin olmadığı, genişlemeleridir (ATS 1962, 1995).

Astım hava yollarının, birçok hücrenin yol oynadığı, kronik inflamatuvar bozukluğu olarak tanımlanmaktadır. Özellikle mast hücreleri, özinofiller ve T lenfositleri rol oynamaktadır. Duyarlı kişilerde bu inflamasyon tekrarlayan hırıltı (wheezing) ataklarına, soluksuz kalmaya, daralmaya ve özellikle gece veya sabah erken saatlerde öksürüğe neden olur. Semptomlar çok geniş bir yayılım göstermektedir, fakat farklı derecelerde nefes alıp verme güçlüğü kendiliğinden veya ilaç tedavisiyle geri dönüşlüdür. İnflamasyon aynı zamanda hava yollarının uyarılara aşırı yanıt vermesiyle de ilişkilidir (Astım İçin Küresel Girişim 1995).

KOAH ve astımdaki yapısal ve inflamatuvar değişiklikler başka bir bölümde ele alınacaktır.

II. REVERZİBİLİTE TESTİ

[GERİ DÖNEBİLİRLİK TESTİ]

Bronkodilatörlere karşı reversibilite testi obstrüktif hava yolu hastalıklarının tüm evrelerinde önerilmektedir. Bu testim KOAH'lı hastalarla astım hastalarını ayırt etmede yardımcı bir testtir. Ciddi hava yolu olan birçok KOAH hastası reversibilite gösterebilir. Bronkodilatörlere pozitif yanıt veren hastalar genellikle oral ve inhale steroidlere de yanıt verecektir.

Pozitif spirometrik yanıt diyebilmek için zorlu ekspiratuar volüm (FEV) 1 sn'de 200 ml ve %15 bir artış olması gerektiği akıld tutulmalıdır (İngiliz Göğüs Topluluğu (BTS) 1997b).

Aynı kriterler kortikosteroidlere gelişen yanıtın değerlendirilmesinde de geçerlidir. Kortikosteroid çalışmasından önce ve 2 hafta oral prednizolon (30 mg/gün) tedavisinin ardından veya 6 hafta boyunca inhale steroid (beklometazon 500µg * 2/gün veya eşdeğeri) tedavisinin ardından spirometri testleri uygulanmalıdır. Kortikosteroidlere pozitif yanıt gelişimi düzenli inahale steroid kullanımını gerektirir. Sadece bir parametrede görülen öznel bir pozitif değişme tedaviyi sonlandırma noktası olamaz. Objektif bir değişim KOAH hastalarının sadece %10-20'sinde görülebilmektedir (ATS 1995; BTS 1997b). Ek olarak, KOAH hastalarında inhale glikokortikoidlere oranla kısa süreli oral glikokortikoidlerin kullanımının uzun süreli yanıtın zayıf bir belirteci olduğu giderek net bir hal almaya başlamıştır.

55 hastayı kapsayan 6 çalışmanın bir sistematik incelemesi kafeinin astım hastalarında hava yolu fonksiyonlarını 4 saate kadar düzenlediğini belirtmektedir. Bu nedenle hastaların akciğer testlerinden 4 saat önce kafein almamaları gerekmektedir.

III. FARMAKOTERAPİNİN

GENEL PRENSİPLERİ

Obstrüktif akciğer hastalıklarının tedavileri semptomları ve nefes alma gücünü iyileştirmek için uzun etkili ve kısa etkili müdahaleleri kapsamaktadır (Tablo 7.1 ve 7.2). Kronik hava yolu hastalığını uzun süreçte kontrol altına almak ve devamlılığını sağlamak için uzun-etkili tedaviler (kontroller) günlük olarak uygulanmalıdır. Akut hava yolu obstrüksiyonunda ve meydana gelen bronkokonstrüksiyonda hızlı iyileşme sağlamak için kısa etkili rahatlatıcı tedaviler kullanılır (Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) 1997).

III.a. Uygulama yolu

Obstrüktif hava yolu hastalıklarının tedavileri hem inhale hem de sistemik olarak uygulanabilir.

Sistemik yollar oral (yutarak) ve parenteral (subkutanöz, intramusküler ve intra venöz). İnhalasyon yoluyla ilaçları direkt olarak hava yollarına ulaştırmanın avantajları, hava yollarına yüksek konsantrasyonda ilacı etkili bir şekilde ulaştırabilmek ve sistemik yan etkileri ekarte etmek veya en aza indirmektir. Ek olarak bazı ilaçlar oral olarak verildiğinde absorbe olacaklarından sadece inhale yolla kullanılabilir. Genel olarak inhale uygulanan bronkodilatörlerin etki gösterme süreleri oral uygulananlara oranla daha kısadır.

Aerosol formlarıysa basınçlı veya nefesle aktive olan doz ölçülü inhaler (MDI), kuru toz inhalerler (DPI), nebulize veya ıslak inhalerler olarak bulunmaktadır. Şu an en çok kullanılan inhaler türü doz ölçülü inhalerlerdir (Tablo 7.3). MDI'larla koordine olamayan hastalarda araya konulacak bir tüp (spacer) ilacın ulaşmasını artırır. Bu tüp ilacın ağızda ve orofarenkste birikmesini de önler, kortikosteroidlerin biyo-ulaşılabilirliğini de azaltarak sistemik yan etkilerin oluşma riskini de engeller.

Kuru toz inhalerler freon sıkıştırıcılarını kullanmamaktadır. Bu araçlar standart doz ölçülü inhalerlerle benzer etki potansiyeline sahiptir fakat kullanımları daha kolay olabilir. DPI'ları kullanabilmek için küçük bir nefes gücü gerekmektedir. Bu nedenle, bu cihazları akut alevlenme sırasında hastaların kullanması zor olabilir. Turboinhaler™ inhale edilen steroidün taşınmasını iki kat kolaylaştırdığı için bu cihaz kullanılırken dozu yarıya indirmek gerekebilir (BTS1997a).

Bir hava kompressörü ile geliştirilen, nebulize veya ıslak aerosoller özellikle solunumsal olarak DPI ve MDI kullanımında yetersiz olabilecek 5 yaş altı çocukların tedavisinde faydalıdır. MDI teknolojisi sıkıştırıcı güç olarak kloroflorokarbon (CFC) gazını kullanmaktadır. CFC içeren MDI'lar solunum yolu hastalıklarının tedavisinde düşük maliyetli ve etkili yöntemlerdir. Şu anda dünya genelinde yaklaşık 500 million adet MDI kullanılmaktadır. Bunun sonucu olarak yılda yaklaşık 10.000 ton CFC gazı atmosfere salınmaktadır. CFC salındıktan sonra,

dünya yüzeyini zararlı UV ışıklardan koruyan, ozon tabakasının zarar gördüğü, stratosfer tabakasına gider. Son bir kaç yıl süresince ozon tabakası hem antarktika hem de kuzey yarım küre de ozon tabakasında deliğin görülecebileceği kadar incelmiştir. Kuzey Avrupa'da ozon tabakasındaki incelmelerin %40'lara kadar ulaştığı rapor edilmiştir.

Ozon tabakasını incilmeden korumak için uluslararası toplum (Vienna Antlaşması) bir anlaşma ve protokol (Montreal Protokolü) üzerine anlaşmaya vardı. Montreal protokolü ozon tabakasını yok eden maddelerin üretiminin ve kullanımının ciddi şekilde terk edilmesi gerektiğini bildirdi. Montreal protokolüne imza atan 100 ülke tarafından CFC gazı ihtiva eden ürünler yasaklandı (1987).

Hidrofloroalkan (HFA) -134a (CF_3CH_2F , norfloran) CFC bir alternatiftir ve klor içermediği için de ozon tabakasına zararlı etkisi mevcut değildir. Farmakolojik Testleri için Uluslararası Farmasötik Aerosol Konsorsiyumu HFA-134a'nın aerosol olarak kullanımının güvenli olduğunu bildirdi ve HFA-134a şu anda dünya genelinde CFC'ye güvenli bir alternatif olarak, hem endüstriyel hem de farmasötik alanda kabul gördü. CFC esasına dayanan MDI'lar, HFA-134a esasına göre yeniden tasarlandılar. HFA ile formüle edilen salbutamolün (albuterol) ve flutikazonun CFC formülasyonları kadar etkili ve tolere edilebilir olduğu gösterildi.

Benzer olarak şimdi de beklametazon propionat (BDP) da HFA esasına göre tekrar formüle edildi. Ayrıca BDP yeni formülasyonlarında itici gaz olarak kullanılan maddeler suspansiyon değil solüsyon formundadır. Bu HFA-BDP solüsyonlar aerosollerin ortalama partikül çapını (ortalama aerodinamik kitle çapı, MMAD) konvansiyonel yöntemlerle üretilen CFC temelli ürünlere (MMAD; 3,5-4 μ m; Leach ve v.d. 1998) kıyasla 1.1 μ m gibi daha küçük düzeylere ulaştırmıştır. Bu pratik boyut nedeniyle, HFA-BDP ekstra-iyi aerosoller CFC-BDP formülasyonlarında görülen klasik ilaç birikim şeklini de değiştirmiştir böylece daha fazla partikülün hava yol-

larına ulaşması ve daha az maddenin orofarinkste birikmesi sağlamıştır. Direk radyoaktif işaretlemeye hem gönüllülerde hem de hastalarda yapılmış birikim testlerinin sonuçları akciğerlere ulaşan partikül oranı HFA-BDP %50 iken CFC-BDP'lerde %10 olarak bulunmuştur. Akciğerlere ulaşan inhale steroid miktarı tedavinin faydaları gösteren en önemli etken olduğundan bunun geliştirilmesi birçok klinik faydayı da beraberinde getirmiştir (özellikle astım kontrol etmek için daha düşük dozlara ihtiyaç duyulması gibi). Gerçekten de CFC-BDP'ye oranla HFA-BDP ile eşit astım kontrolü ve devamlılığı daha düşük toplam dozlarda sağlanmaktadır. Şu andaki doz karşılaştırma oranı HFA-BDP/CFC-BDP yaklaşık 2,5-2/1 civarındadır (Shaw 1999).

Diğer bir avantaj da orofarenkste biriken ve yutulmuş BDP dozunun azalmasından dolayı görülebilecek yan etkiler de azaltılmış ve aynı faydalı etki için gerekli toplam doz da azalmıştır (Shaw 1999).

Diğer bir potansiyel avantajları ise periferik hava yollarına ulaşabilirliklerinin (≤ 2 mm çapa) artmasıdır. Mevcut veriler, hava yolu inflamasyonunun alveolar doku da olduğu kadar, hem geniş hem küçük hava yollarında da meydana geldiğini ve hava yolları duvarının yeniden yapılandırılmasının küçük hava yollarında olduğunu bildirmektedir. Astımda küçük hava yollarının tutulduğunun göstergesi ve ölüm sebebi, zamanla astımda meydana gelen akciğer fonksiyonlarında azalmanın hızlanmasıdır ve küçük hava yolları tedavisinin sonuçları net değildir. Yeni geliştirilen ekstra-iyi HFA-BDP'ler bu çözümlenememiş konulara yönlendirilebilir.

Cohrane veri tabanında bulunan 783 hastanın dahil olduğu 13 çalışma sistematik incelemesinde MDI'lar bir fanus ile birlikte kullanılmasıyla nebulizerin ulaştığı başarıya eşit bir başarı sağladığını belirtmiştir. Bu fanusun kullanımı nebulizlerle kıyaslandığında astımlı çocukların tedavisinde daha avantajlı olabilir (Cates ve v.d. 1999)

Tablo 7.1 Uzun dönem kontrol tedavisi

İlaçlar	Endikasyonlar	Mekanizmalar	Olası advers etkiler
Kortikosteroidler (glukokortikoidler) Beklametazon dipropionat (BDP), budesonid, flunisolid, flutikazon propionat, triamsinolon asetonid	Semptomlardan uzun süre korunma, baskılama, kontrol ve inflamasyonun geri çevrilmesi, Oral kortikosteroid ihtiyacının azaltılması.	Antiinflamatuvar: allerjenlere karşı geç reaksiyonu engelleme ve hava yolu aşırı duyarlılığını azaltma, sitokin yapımını baskılama, adezyon proteinlerinin aktivasyonu, inflamatuvar hücrelerin göçü ve aktivasyonu. B2- reseptörlerinin down regülasyonunun geri çevrilmesi, mikrovasküler sızıntının baskılanması	Öksürük, dispne (nefes darlığı), pamukçuk (kandida yazısı) yüksek dozlarda, meydana meydana gelebilecek sistemik etkiler: adrenal baskılama, osteoporoz, büyümenin baskılanması, katarakt, cilt incelmesi, çabuk morarma
Krom içerikliler: Kromolin sodyum, nedokromil	Semptomlardan uzun süre korunma, inflamasyonun düzenlenmesi, temastan, egzersizden veya bilinen allerjenden kaçınma, korunma.	Antiinflamatuvar: allerjenlere karşı hem erken hem geç reaksiyonu engelleme, klor kanalları engelleme, mast hücrelerini stabilize etme. Membran üzerinc: özinüklilerden ve epitelial hücrelerden salgılanan mediyatörlerin baskılanması, egzersize, soğuk ve kuru havaya ve SO ₂ ye karşı akut yanıtın baskılanması	kötü tat (nedokromil)
Uzun etkili B ₂ agonistleri inhaler form Formoterol, salmeterol	Semptomlardan uzun süre korunma özellikle gece semptomlarından, anti inflamatuvar tedaviye destek, egzersizle tetiklenen bronkospazm	Bronkodilatasyon: düz kaslarda gevşeme in vitro ortamında: Mediyatör salınımının baskılanması, damar geçirgenliğinin azaltılması, mukozal temizleme, bronkodilatasyonun sürdürülmesi (> 8-10-12 saat)	Taşikardi, iskelet kaslarında titreme, hipopotasemi, yüksek dozlarda QT intervalinin uzaması, uzun süre bronkoprotektif (koruyucu) etkinin azalması (dini olarak belirgin değil.)
Metilksantinler	semtomlardan	bronkodilatasyon: düz	doz bağımlı akut
Teofilin (uzun salınımlı tabletler ve kapsüller)	Uzun süre korunma ve kontrol, özellikle gece semptomlarından	Kaslarda gevşeme fosfodiesteraz inhibitörlerinden kaynaklanıyor olabilir, özinoofilik birikimin önlenmesi epiteldeki T-lenfosit miktarının azaltılması, diaframın kasılabilirliğinin ve mukosiler temizlemenin azaltılması	Zehirlenme, taşikardi, huluğu kusma, taşiaritmi (SVT), santral sinir sistemi uyan, baş ağrısı, nöbet hematemez, hiperglisemi, normal terapötik dozlarda olabilecek yan etkiler: uykusuzluk, mide rahatsızlığı, isürer veya reflünün tetiklenmesi
Lökotrien modifiye ediciler Zanflukast, montelukast	İlmlü inatçı astımda, semptomlardan uzun süre korunma ve kontrol	Lökotrien reseptör antagonistleri ilmlü inatçı astımda, semptomlardan uzun süre korunma ve kontrol,	Spesifik yan etki yok, Chung-Strauss sendromu ile ilişki, karaciğer enzimlerinde yükselme.
Zilöton		5-lipooksijenaz baskılanması	

Ulusal Sağlık Enstitüleri 1997, modifikasyonlarla

Tablo 7.2 Hızlı etkili tedaviler

İlaç Endikasyonları	Etki	Potansiyel Advers Etkiler
Kısa etkili inhale B2-agonistler Albuterol (salbutamol) Bitolterol Fenoterol Pirbuterol Terbutalin	Akut semptomların rahattılması, Egzersiz öncesi egzersizle tetiklenen bronkospazmdan korunmak için yapılan egzersiz öncesi koruyucu tedavi Bronkodilatasyon: düz kas gevşemesi	Taşikardi, iskelet kaslarında titreme, hipopotasemi, artmış lakük asit, baş ağrısı, hiper glisemi
Anikolinerjikler İpratropium bromid Oksitropium bromid	Akut bronkospazmın azaltılması Bronkodilatasyon: Muskaririk kolinerjik reseptörlerin kompetatif inhibisyonu hava yollarındaki intrinsek vagal uyarının azalması; reflüya veya irritablara sekonder refleks bronkokonstrüksiyonun durdurulması, özofajit, Bez salgısının artması	Bazı hastalarda ağza ve diğer solunum yolu sekresyonlarının temizlenmesi, hırlının artması

Ulusal sağlık enstitüleri 1997, modifikasyonlarla.

Tablo 7.3 Aerosol püskürtme cihazları

Cihaz/ilaç	Yaş Grubu	Optimal Teknik	Terapötik Sonuç
Ölçülü doz inhalerler (MDI) B-septomimetikler Kortikosteroidler Krom içerikler Antikolinerjikler	> 5 yaş	Yavaş derin bir soluk esnasında püskürtme: (301/dk veya 3-5 sn) ve 10sn nefes tutma, Ağık ağız tekniği (cihaza 5 cm uzaktan tutma) kapalı ağız tekniğiyle (dudakları cihazın etrafında birleştirme) karşılaştırılabilir	Yavaş soluk alma zor olabilir, püskürtme ve soluk almayı koordine yapmak zor olabilir, özellikle küçük çocuklarda ve yaşlılarda, %80 orofarinksde doz birikimi, gargara sistemik yan etkileri azaltmada faydalıdır.
Nefes-asetatlı MDI	> 5 yaş	Yavaş, derin bir (301/dk veya 3-5 sn) ve 10 sn. nefes tutma	Nefes alma ve püskürtmeyle koordine olamayan hastalar için, özellikle yaşlılarda faydalı. Optimal birikim için daha hızlı nefes almayı gerektirir.
Kuru toz inhalerler (DPI) B-septomimetikler kortikosteroidler	≥ 5 yaş	hızlı (601/dk veya 1-2 sn) derin nefes alma, minimum etkili soluk alma akımı cihaza bağlı.	Hasta cihazın içine nefes verince doz kaybolur, fanuslu veya fanusuz MDI lar kadar etkilidirler, fakat bazıları MDI lardan daha iyi sonuç verir (turbuhaler)
Fanuslu	> 4 yaş	Yavaş bir soluk (301/dk veya 3-5 sn) hemen ardından püskürtme, her püskürtmede bir nefes, eğer yüz maskesi varsa 3-5 nefese izin verilir.	MDI ların tek başına kullanımından daha kolay, yüz maskesiyle küçük çocuklar da kullanılabilir, ufak tüpler püskürtme nefes koordinasyon güçlüğü ortadan kaldırır, fanusun etkisi hem MDI in hem fanusun tipine bağlıdır; bu nedenle birinin sonucu hepsine yönlendirilemez, yüksek oral biyoyararlılığı olan kortikosteroidlerin sistemik emilimleri bunlar sayesinde azalır, bütün hastalara orta doz dan yüksek doz İKS e doğru önerilir, ciddi alevlenme sırasındaki bağışır nebülizer kadar iyidir B2-agonistleri ulaştırmada
Nebulizer B2-agonistler, kromolin, antikolinerjik, kortikosteroidler:	≤ 2 yaş MDI lar maskeli ve fanusla kullanamayan tüm hastalar	yavaş tidal ve arastra derin nefes, ağızlık kullanamayanlar maskeli yüzlerine sıkıca oturtulmalıdır	hasta koordinasyonu ve kooperasyonuna en az bağımlı, orta ve ciddi alevlenme geçiren hastalarda yüksek doz kromolin B2-agonist ulaştırılmak için tercih edilecek yöntem, pahalı, zaman harcatır, çok yer kaplar, çıkış cihaz bağımlı, cihazdan cihaza değişen çıkış çeşitliliği mevcut

Ulusal Sağlık Enstitüleri 1997, modifikasyonlarla

Tablo 7.4 KOAH tedavisi karakteristiklerinin sınıflandırılması

KOAH nm kategorisi	FEV ₁ (olası%)	Semptom ve Belirtiler	Tedavi
Hafif	60-80	anormal bir belirti yok, sigara içicisi öksürüğü, hıç veya çok az nefessizlik	kısa etkili B2-agonist veya gerekirse inhale antikolinerjik semptomatik yanıtı bağlı olarak
Orta:	50-59	orta eforda nefessizlik (± wheezing (hırıltı)), öksürük (± balgam) çeşitli anormal belirtiler, (soluk seslerinde azalma, wheezing duyulması)	olumlu hastalık şeklinde düzenli bir veya kombine ilaç tedavisi, steroid tedavisi, steroid tedavisi göz önünde bulundurulabilir
Ciddi	< 40	dinlenimde veya her türlü efor dü nefessizlik, inatçı öksürük ve wheezing, akciğerlerde havalanma artışı, siyanoz, periferik ödem, ileri hastalıkta polistemi özellikle alevlenme esnasında	düzenli B2-agonist ve antikolinerjik kombinasyon tedavisi diğer ajanların eklenmesinin düşünülmesi, steroid çalışması, eve nebulizer temin etme

IV. KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI

KOAH, kronik, yavaş ilerleyen aylarca belirgin bir değişiklik göstermeyen, havayolu obstrüksiyonuyla ($FEV_1 < \%80$; FEV_1 /vital kapasite oranı (VC) $< \%70$) karakterize bir hastalıktır. Hava yolu obstrüksiyonu genelde sabittir fakat bronkodilatör tedaviyle çok az da olsa iyileşme sağlanabilir. Astımdan farklı olarak KOAH'daki nefes alma güçlüğü hiçbir zaman normal değerlerine dönemez. KOAH tedavisi genellikle semptomlarla konur (Tablo 7.4). Resmi bir tanı ancak spirometrik testlerin uygulanmasıyla konur.

Son yıllarda birçok KOAH tedavi rehberi önerenin ATS, ERS (Avrupa Solunum Birliği) ve BTS basılmıştır. Astıma benzer olarak, uluslararası uzmanların geniş katılımlı bir panelinde Uluslararası Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü (NIH) ve Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) yardımıyla KOAH tedavisi önerileri için global bir yaklaşım geliştirmektedirler. Bu 'ALTIN' rehber, 2000 yılının Eylül ayında taslak olarak yayınlandı. Bütün rehberlerin amacı KOAH'yi sürekli kontrol altında tutabilmeyi başarmaktır.

Bu rehber şunları içermektedir:

- *Semptomları düzeltmek ve hayat kalitesini arttırmak;
- *Alevlenmelerin ciddiyetini ve sıklığını azaltmak;
- *Akciğer fonksiyonlarındaki hızlanmış azalmayı yavaşlatmak;
- *Komplikasyonlardan koruma ve etkili tedavi etme;
- *Mortaliteyi azaltma;
- *Tedaviye bağlı yan etkileri azaltılması.

Şekil 7.1, KOAH tedavisi için ulaşılabilen tedavi aralığını ve hastalığın evresini özetlemektedir. Tedavi amaçlarını sağladığı kanıtlanmış tek yöntem, sigaranın bırakılması ve ciddi KOAH durumunda

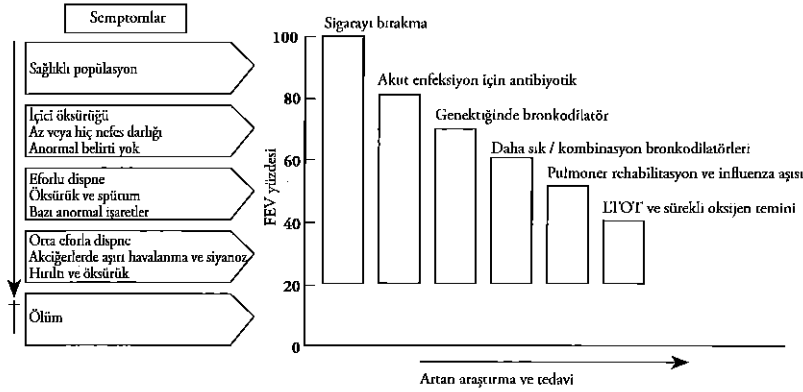
da uzun dönem oksijen tedavisidir (ATS 1995; BTS 1997b; Siafakas v.d. 1995). Şu anda mevcut rehberlerde stabil KOAH tedavisinde var olan iki farmakoterapi seçeneğinden hangisinin seçileceği konusunda bir görüş birliği yoktur. Basamak çıkma tedavisinin stratejisi, hastayı olabileceği en iyi duruma getirene kadar dozları ve sıklığını arttırmaktır. Basamak inme tedavisinin stratejisi mevcut bronkodilatör tedavinin tümü full doz başlayıp daha sonra dozları ve sıklığı azaltarak en iyi yanıt alındığı en küçük doza ulaşmaktır. Klinik olarak en önemli konu olan tedavi hakkında daha uygun çalışmalar gerekmektedir.

IV.a. Bronkodilatasyon

Bronkodilatörler, semptomların uzun süre kontrol altında tutulmasında önemli role sahiptir fakat KOAH'nın ilerlemesini değiştirmemektedir. Tüm rehberler bronkodilatörlerin stabil KOAH'nin farmakoterapisinde esas ilaç olduğu konusunda hem fikirdir. Bu öneriler KOAH hastasında çok az bir bronkodilatasyon sağlanabilecek olmasına rağmen devam etmektedir. Bronkodilatörlerin faydalı olduğu ancak tedavi çalışmalarındaki akciğer fonksiyonlarında düzelmelerin veya fayda parametrelerindeki subjektif iyileşmelerin gösterilmesiyle ortaya konulabilir.

Kısa etkili B_2 -adrenoseptör agonistlerinin semptomları hafifletmek amacıyla kullanılması önerilmektedir. Salbutamol (albuterol) ve benzeri ilaçlar günde en fazla 3-4 kez egzersiz öncesi kullanılabilir.

Antikolinergik ilaçlar KOAH tedavisinde en az B_2 -adrenoseptör agonistleri kadar başarılıdır. Bu ilaçların etkisi, B_2 -adrenoseptör agonistlere göre yavaş başlamakta ve daha uzun sürmektedir. Bu nedenle, ihtiyaç halinde kullanım esasına pek uygun değildir. Antikolinergiklerin ve B_2 -adrenoseptör agonistlerin kombine kullanımı egzersiz kapasitesini diğer ilaçla-



Şekil 7.1 KOAH merdiveni. KOAH tedavi prensiplerinin bileşenlerinin özeti. BTS (1997) izniyle yayınlanmıştır.

rın arttırdığından daha fazla artırabilirler. Aynı MDI içinde kullanımları tedaviyi basitleştirecektir.

IV.a.1. Uzun etkili β_2 -agonistleri

En son yayınlanan BTS rehberlerine göre (1997b), formoterol ve salmeterol gibi uzun etkili β_2 -agonistlerin değerini destekleyen kanıtlar sınırlıdır ve bu ajanlar ancak düzelme sağladığına dair nesnel bir kanıt varsa göz önünde bulundurulmalıdır. Birçok yeni çalışma uzun etkili β_2 -agonistlerin KOAH tedavisinde dispneyi azalttıklarını ve hayat kalitesini arttırdıklarını ve bu nedenle semptomatik kısa etkili kadar etkili olduklarını gösterdi (Cazzola ve v.d. 1999). Bambuterol gibi uzun etkili β_2 -agonistlerin sistemik yan etki gösterme olasılığının yüksek olduğu ve bu nedenle ancak hasta inhale tedavileri kullanıyorsa önerilebileceği belirtilmiştir (Cazzola ve v.d. 1999). Cochrane veri tabanında bulunan 4 randomize kontrollü çalışmanın incelemesi KOAH hastalarının uzun etkili β_2 -agonistlerle tedavi edilmesinin FEV₁'de çok küçük bir yükselme sağladığının altını çizmiştir. Bir çalışmada günde 2 kez 50 μ g salmeterol dozuyla nefessiz kalma da azalma ve hayat kalitesinde belirgin bir artma sağlandığı görülmüştür. Hava yolu fonksiyonlarındaki artışın semptomatik gelişmeye bazı KOAH hastalarının salmeterolle tedavisinde aynı ölçüde yansımadağı görüldü (Appleton v.d. 1999).

IV.a.2. Teofilin

Ksantin KOAH'de kullanılan en tutarlı bronkodilatördür (Cazzola ve v.d. 1999, Fragoso&Miller 1993). Pulmoner ve vasküler vazodilatasyon, santral sinir sistemi sitümilasyonu, solunum kaslarının gücünün ve etkisinin artırılması ve olası anti inflammatuar etkiler gibi teofilinin bronkodilatasyon dışı etkileri terapötik dozlarda bir soru işaretli olmaktadır (Cazzola ve v.d. 1999).

Sürekli-salınan formülasyonları kararlı serum konsantrasyonunu günde 1 veya günde 2 dozlarla oluşturabilir. Terapötik etki >5 mg/l seviyesinin üzerinde meydana çıkar ve yan etkiler gözle görülür bir şekilde >15 mg/l dozlarında başlar. Sigara, alkol, antikonvulsan ve rifampisin karaciğerdeki ilaç metabolizması enzimlerini uyarır ve teofilinin yarı ömrünü azaltır. Diğer taraftan kalp ve karaciğer yetmezliği, yüksek ateş, yaşlılık ve oral kontrasepsiyon teofilinin atılımını azaltır ve serum konsantrasyonunun artmasına sebep olur.

Teofilinin terapötik indeksi dardır ve hatta bazı hastalarda terapötik aralıkta bile yan etkileri görülmektedir. Ek olarak, teofilinin hazırlanma şeklinin değişmesi de serum konsantrasyonunu doz değişmesiyle etkileyebilir. Bu potansiyel sorunlardan dolayı, inhale tedavilerin yeterli yanıtı oluşturamadığı hastalar için teofilinle ilgili çalışmaların yapılması önerilmektedir.

Tablo 7.5 KOAH'da İKS (inhale kortikosteroid) üzerine randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmalar

Yazar	Tedavi	Süre	Sayı	Sonuç	Netice*
Bourbeau ve ar. 1998	Budesonid 1.6 mg/gün	6 ay	79 kişi	Akciğer fonksiyonlarına, hayat kalitesine, semptomlara, egzersiz kapasitesine etkisi yok,	faydasız
Burge ve v.d. 2000	flutikazon 1 mg/gün (ISOLDE)	36 ay	990 kişi	Alevlenme sayısında azalma, semptomlarda azalma, FEV ₁ üzerinc etkisi yok	faydalı
Nishimura v.d. 1999	BDP (3 mg/gün)	4 hafta	30 kişi	5 Kişide yanıt semptomlarda hafif iyileşme	orta yarar
Paggiaro v.d. 1998	fluticazon 1 mg/gün	6 ay	281 kişi	Belirgin gelişmeler: orta ciddi alevlenmeler, akciğer fonksiyonları: öksürük, egzersiz kapasitesi	faydalı
Pauwels v.d. 1999	Budezonid Turbuhaler 0.8 mg/gün (EUROSCOP)	36 ay	1277 kişi	FEV ₁ e etkisiz (çok ufak başlangıç etkisi)	faydasız
Renckma v.d. 1996	Budenozyd 1.6 mg/gün, budenozyd+prednizolon 5 mg	24 ay	58 kişi	FEV ₁ plasebo 60, BUD+PRED 40, BUD 30 (belirsiz)	faydasız
Vestbo v.d. 1999	Budenozyd 1.2 (0.8) mg/gün	36 ay	290 kişi	FEV ₁ etkisiz, alevlenmelerde etkisiz	faydasız

ISOLDE: KOAH Avrupa'da İn hale kortikosteroid çalışması; EUROSCOP: KOAH üzerine çalışma topluluğu; BUD: budonozyd, PRED1: prednizolon
*inhale kortikosteroidlerin faydası hakkında

IV.b. Anti-inflamatuvar İlaçlar

KOAH tedavisinde anti inflamatuvar ajanların rolü hala tartışmalıdır. Şu ana kadar inhale kortikosteroidlerin (İKS) faydalı olduğunu destekleyen çok az kanıt gösterilmiştir (Pauwels v.d. 1999). İKS'lere yaklaşık %10-20 hastada yanıt oluştuğu tahmin edilmektedir (ATS 1995;BTS 1997b) Bu hastalara büyük bir olasılıkla eşlik eden astımları olduğu gözüyle bakmak gerekir.KOAH da İKS tedavisi ile ilgili birçok çalışma tamamlandı (Tablo 7.5).Bazı çalışmalar akciğer fonksiyonları,semptomlar ve alevlenme sıklığı üzerine faydalı etkilerinin olduğunu gösterdi. Hiçbir çalışma artmış akciğer fonksiyon azalması hızı üzerine bir etki gösteremedi. (Tablo 7.5).

Şu anda, İKS (BDP 1000µg/gün dozuna, budezonid 800µg/gün dozuna, flutikazon 500µg/gün dozuna eşit) oral veya inhale steroidlere yanıt verdiği görülmüş hastalara verilmelidir (kortikosteroidle geri dönüşüm testi). Semptomatik bir rahatlama yaşamayan hastalarda İKS'nin alternatif tedavi olabileceği yönünde hiçbir kanıt bulunmamaktadır. Yine

de kortikosteroidler akut KOAH alevlenmesinde etkilidirler. Eğer aşağıdaki durumlar mevcutsa oral steroidler önerilir (30 mg prednizolon 1 hafta için):

- * Hasta zaten oral steroid alıyorsa
- * Daha önce oral steroidlere yanıt alındığı kanıtlanmışsa,
- * Hava akımı tıkanıklığı artan bronkodilatör dozlarına rağmen yanıt vermiyorsa,
- * Eğer hava akımı tıkanıklığı ilk kez meydana geliyorsa (BTS 1997b).

IV.c. Antibiyotik Tedavisi

Akut KOAH alevlenmesinin majör tetikleyicisi akut hava yolu enfeksiyonlarıdır. Bakterilerin alevlenmeyi tetiklemedeki rolü tartışmalıdır. Bakteri belki alevlenmenin gelişiminde primer rol oynamaktadır ya da viral başlayan süreç üzerine bakteri enfeksiyonu (süperenfeksiyon) eklenerek alevlenme-

nin gelişmesinde rol oynamış olabilir. Alevlenmeye ilişkili majör mikroorganizmalar: *Haemofilus influenza*, *Streptococcus pneumonia*, ve *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*. *Mycoplasma pneumonia* ve *Clamidy pneumonia* bir parça rol oynarlar. FEV₁ <%35 olan KOAH hastalarında gram negatif bakteriler ve özellikle Enterobakteriler ve *Pseudomonas* alt grupları alevlenmede çok önemli rol oynarlar.

Bazı hastalarda alevlenme sırasında antibiyotiklerin etkileri bakteri için etyolojik bir rol önerir. 9 çalışmanın bir meta-analizinde alevlenme sırasında antibiyotiklerin çok küçük bir fayda sağladığı görülmüştür (Saint ve v.d. , 1995). Bu nedenle antibiyotik tedavisi sadece nefes darlığı, balgam hacminde artma ve balgam pürülansının arttığı durumlarda kullanılır (BTS 1999b). Antibiyotik seçimi lokal bakteri duyarlılık verilerine ve lokal deneyimlere göre yapılır. Eski ve daha ucuz bileşikler (örneğin, tetrasiklin, doksisiklin, amoksisilin eritromisin, sefaklor,vs...), yenileri ve daha pahalı olanları kadar etkilidir. Eğer organizmanın direnç geliştirdiği şüphesi varsa veya hastalığın ciddiyeti onu yüksek riskli gruba sokuyorsa, ikinci veya üçüncü kuşak sefalosporinler, florokinolonlar ve yeni makrolidler veya geniş spektrumlu penisilinler tercih edilebilir. Tekrarlayan infeksiyon riski varsa antibiyotik tedavisini sürekli veya aralıklarla uzatmak faydalı olabilir.

İnfeksyonların tedavilerin faydalı olmadığını durumlarda Cochrane veri tabanına göre bronkodilatörler bronşiti olan vakalarda kısa süreli bir düzelmeye sağlar. Bu ufak fayda, ilaçların maliyetine göre düşünülmemelidir (Kellner ve v.d. .1999).

IV.d. Aşılama

İmmünizasyon, influenza ve pnömokokal aşılarla respiratuar trakta olan infeksiyöz komplikasyonları önlemek için yapılır. Tüm KOAH rehberleri yıllık influenza aşısını tavsiye etmektedir. KOAH'de

bu tip aşıların faydasıyla ilgili çalışmalar halen yeterli düzeyde değildir. Pnömokokal aşılar benzer nedenlerle tavsiye edilemez; şayet tavsiye edildiyse 5-10 yılda bir tekrarlanmalıdır.

IV.e. Diğer Farmakolojik Ajanlar

α_1 antitripsin (AAT) destek tedavisi amfizem riski ve ciddi AAT eksikliği olan daha genç hastalar ve sigara içmeyenler için uygun olur. Bu tedavi sık görülen KOAH tiplerinde endike değildir.

Respiratuar uyarıcılar önerilmez. Almitrin gibi ilaçların kullanımı yan etkileri engeller. KOAH'de Sodyum kromoglikat, nedokromil, ketotifen veya anti histaminiklerin diğer anti inflamatuvar ilaçlar içinde yeri yoktur.

Mukolitik ilaçlar, asetilsistein ve ambroksol gibi, balgam atılımını arttırmak için verilir. Bununla beraber bunların geçerliliği ile ilgili çalışmalarda çelişitli sonuçlar ortaya çıkmıştır. Akut alevlenmede bu ilaçların reçete edilmesini destekleyen hiçbir kanıt bulunmamaktadır. 280 hastanın ve 20 çalışmanın dahil edildiği bir Cochrane incelemesinde, egzersizden önce nedokromil sodyum kullanımı egzersiz ile tetiklenen bronkokostrüksiyonun süresini ve ciddiyetini azalttığı bildirilmiştir. Ciddi egzersiz ile tetiklenen bronkokostrüksiyonu olan hastalarda bu etkiler daha net olarak gösterilmiştir (Spooner ve v.d. 1999.)

IV.e.1. Antioksidan Ajanlar

Toplanan delillere dayanarak oksidanlar veya serbest radikaller KOAH patogeneğinde rol oynar, akciğerin antioksidan kapasitesinin arttığı durumda daha güçlü tedavi edici fayda sağlanabilir. Mümkün olan müdahale akciğerde inflamatuvar hücrelerin aktivasyonunun ya da toplanmasının azaltılmasıdır ve böylece reaktif oksijen ara ürünlerinin üretimi sınırlandırılır.

Tablo 7.6 KOAH için ilaç gelişimi

Terapötik sınıf	İlaç
Nötrofilik inflamasyon inhibitörleri	
LTB ₄ antagonistleri	LY 293111, SC-53228, CP-105, SB 201 146
İnterlökin-8 inhibitörleri	IL-8 sentez inhibitörleri, CXCR2 reseptör antagonistleri
NF-κB	
TNF inhibitörleri	anti TNF antikorları (cA 2), çözünür reseptörler.
Adhezyon molekül inhibitörleri	SB 207499, CP 80633, CDP-840
Prostaglandin E analogları	misoprostil, butaprost
Kolşisin	
Makrolid antibiyotikler	Eritromisin, klaritromisin, roksitromisin
Antioksidanlar	n-asetilsistein, kararlı glutatyon analogları, nitronlar
Antiproteazlar	
Nötrofil elastaz inhibitörleri	ICI 200355, ONO-5046
Katepsin inhibitörleri	suramin
Matriks metalloproteaz inhibitörleri	batimastat, marimastat, selektif MMP inhibitörleri
a-1 antitripsin	safleştirilmiş, insan rekombinan, gen transferi
elafin	
Yardımcı lökoproteaz inhibitörleri	insan rekombinan

barnes (1998) toraks53, 137-47, BMJ basım grubundan izinle yayınlanmıştır.

Diğer bir olasılık da endojen antioksidan enzimlerin serbest radikal ürünlerini sınırlandırması veya bir kere üretildiğinde reaktif radikalleri zararsız hale getirebilen enzimatik olmayan antioksidanlardır. N-asetil sistein (NAC) antioksidan özellikleriyle en geniş araştırılmış olan ilaçtır. Glutatyon üretimini artırmak için hücre içi sisteini sağlayarak bir antioksidan gibi hareket edebilen tiyol içeren bir bileşiktir. KOAH'de gözlenen FEV₁'deki azalma üzerinde NAC tedavisinin uzamış etkisi memnuniyet vericidir. Günümüzde mevcut bilgilere dayanarak KOAH'de NAC ile antioksidan tedavinin tavsiye edilmesi erken olur.

IV.e.2. Yeni İlaç Gelişmeleri

KOAH tedavisi için yeni ilaçların gelişimine gereksinim artışı vardır; bunlar lökotrien B₄ antagonistleri, 5-lipooksijenaz inhibitörleri, yeni antioksidanlar, nötrofil elastaz ve matriks metalloproteinaz (MMP) inhibitörlerini kapsamaktadır (Tablo 7.6). Bahsedildiği gibi bu tedavilerin faydalarının gösterilmesi zor olacaktır çünkü akciğer fonksiyonlarındaki düşmeye etkilerinin tespit edilmesi en az iki sene sürecek geniş çalışmalar gerektirmektedir.

IV.f. Sigaranın Bırakılması

Dünya genelinde KOAH'nin tüm evrelerinde sigaranın bırakılması zorunluluk olarak görülmüştür. Bunun başarılması doktorun müdahalesiyle, güçlü destekle, davranış değişiklikleriyle ve farmakolojik müdahalelerle olur. Uzmanca hazırlanmış iyi uygulanmış bir programla FEV₁'de bir iyileşme ve bir yılda %20-30 başarı elde edilir. Sigarayı bırakmak için mevcut farmakolojik ajanların sayısında son birkaç yılda artma meydana geldi. Nikotin yerine koyma tedavisi sakızlarla, yamalarla, nazal sprey veya inhalerler ile uygulanabilir. Sigarayı bırakma tedavisine antidepresan olan bupropiyon santral noradrenerjik aktivitenin artması ve dopaminerjik aktivite ile yardımcı olur. Plasebo ve nikotin yamalarının yalnız kullanımı ile kıyaslandığında sürekli salınımlı bupropiyonun tek ya da nikotin yamalarla kombine kullanılmasının belirgin bir şekilde daha uzun sigarayı bırakırlığı gösterilmiştir. Sigaradan kaçınma süreleri kombine tedavilerde tek başına bupropiyonla elde edilenden daha uzundur.

V. ASTIM

Astım, solunum yollarının kronik inflamatuvar düzensizliği olarak kabul edilmektedir. Bu enflamasyon, tekrarlayan belirtilere, çeşitli soluk alma sorunlarına yol açar ve havayolunun tepkisini artırır. Astımı önleme hem astımın öncelikli gelişimini önlemeyi (birincil önleme) hem de hastalarda astımın ilerlemesini önlemeyi (ikincil önleme) içermektedir. Birincil önleme metodları bilhassa ev tozları gibi ev içerisindeki alerjenlerle temasın azaltılmasını, özellikle bebeklerde olmak üzere pasif sigara içiciliğinden kaçınılmasını ve geniş çapta araç motorlarında tam yanmamış petrolden kaynaklanan egsoz emisyon kirliliğinden kaçınılmasını içerir.

Astım ile mücadelenin en etkili yöntemi, nedensel faktörlerin ortadan kaldırılması ile astım enflamasyonunun önlenmesidir. Prensipite bilinmelidir ki astım birçok hastada etkin bir şekilde kontrol altına alınabilmesine rağmen tedavi edilemez.

Diğer taraftan astım hastalığının görülme oranını ve astuma bağlı ölüm oranlarını etkileyen temel faktörler yanlış teşhis ve uygun olmayan tedavilerdir.

Astım için Global İnisiyatif'e (GINA 1995) göre astım ile mücadelenin hedefleri aşağıdaki gibidir:

- Belirti kontrollerinin yapılması ve kontrollerin sürdürülmesi
- Astım ilerlemesinin önlenmesi
- Akciğer fonksiyonlarının olabildiğince normal düzeyde olmasının sağlanması
- Egzersiz dahil normal aktivite seviyesinin sürdürülmesi
- Astım ilaçlarının yan etkilerinden kaçınılması
- Geri dönüşü olmayan nefes akışı sınırlamalarının önlenmesi
- Astıma bağlı ölümlerin önüne geçilmesi

Tetikleyicilerden kaçınma veya kontrol, hastalığın şiddetlenmesini önler, belirtileri ve ilaca olan ihtiyacı azaltır, bu nedenle farmakolojik olmayan ikincil önleme olarak kabul edilir.

Çevresel kontrol önlemleri, ev içi (toz, hayvan alerjenleri, böcek alerjenleri, mantarlar) ve dışarıdaki alerjenlerden (bitki alerjenleri ve mantarlar) kaçınılmasını içerir. İlave olarak, ev içindeki hava kirlleticilere (temel olarak aktif veya pasif sigara içiciliği) ve harici hava kirleticilere (ozon, nitrojen oksit, asidik aerosol) maruz kalma mümkün olduğu kadar azaltılmalıdır.

Asetilsalisilik asit ve ilgili non-steroid ve anti-inflamatuvar ajanlar şiddetli astım artışına sebep olabilir. Bu maddelere karşı reaksiyon gösteren hastalarda kullanımından kaçınılmalıdır. Ağız yoluyla alınan β -adrenoseptör agonistler veya hatta göz damlaları bile bronkospazmı artırabilir.

V.a. Tedavi

Müzmin astım en etkin olarak günlük uzun dönem kontrol ilaçlarıyla, özellikle anti-inflamatuvar tedavi ile kontrol edilir. Bu kontrolü gerçekleştirmek için doz ve ilaç sayısı ile ilaç kullanım frekansı gereği kadar artırılıp azaltılabilen aşamalı yaklaşıma mevcut kılavuzlarda verilmiştir (Tablo 7.7 ve 7.8). Tedavi hızlı bir kontrol sağlanması için öncelikli olarak hastalığın şiddet seviyesinden daha yüksek bir değerden başlatılmalı daha sonra adım adım azaltılmalıdır ('yüksekten başla, aşağıya doğru in' stratejisi)

İKS müzmin astımlı hastalar için ilk tedavi olarak yerleşmiştir. İKS astmatik havayollarındaki enflamasyonu etkin bir şekilde bloke eden mevcut, uygun tek terapidir. Astımın inflamatuvar prosesinin neredeyse bütün yönlerini engeller. İK'nin astımdaki ilgili etkileri şöyledir:

- Belirtileri kontrol eder
- Hayat kalitesini geliştirir

Tablo 7.7 astım* sınıflandırması

	Semptomlar	gece semptomları	Akciğer fonksiyonları
4. basamak ciddi inatçı	surekli semptomatik fiziksel aktivite sınırlı, sık alevlenme	sık;	FEV1 veya PEF \leq %60, PEF değişkenliği $>$ %30
3. basamak orta inatçı	günlük semptomatik hergün kısa etkili B ₂ agonist kullanımı, aktiviteyi etkileyen alevlenmeler, haftada 2 den fazla alevlenme, özellikle son günlerde	haftada 1 den fazla	FEV1 veya PEF $>$ %60- $<$ %80 PEF değişkenliği $>$ %30
2. basamak ılımlı inatçı	haftada 2 den fazla fakat günde 1 den az alevlenmeler aktiviteyi etkileyebilir	ayda 2 den fazla	FEV1 veya PEF \geq %80 PEF değişkenliği % 20-30
1. basamak ılımlı aralıklı	haftada 2 den az semptomatik, alevlenmeler arasında asemptomatik ve PEF normal, alevlenmelerin özeti (birkaç saatten birkaç güne kadar yoğunluk değişebilir).	\leq 2 defa ayda	FEV1 veya PEF %80 PEF değişkenliği $<$ %20

Ulusal sağlık enstitüleri (1997) den, Ulusal Kalp, Akciğer & Kan Enstitüsü, NIH dan izinle yayınlanmıştır.

* ciddi semptomlardan herhangi birinin görülmesi bu hastayı bu kategoriye alır. Hasta meydana gelen özelliklerden en ciddisine göre sınıflandırılmaktadır.

Tablo 7.8 Yetişkinlerde ve 5 yaşından büyük çocuklarda astım tedavisi

	Uzun dönem kontrol	Rahatlama tedavisi (atak tedavisi)
basamak 4 ciddi inatçı	günlük tedavi anti inflamatuvar: IKS (yüksek doz), uzun etkili bronkodilatör, uzun etkili inhale B ₂ -agonist veya teofilin ve sistemik steroid (2mg/kg/gün, \leq 60 mg/gün)	semptomlar için gereken kısa etkili B ₂ -agonist
basamak 3 orta inatçı	günlük tedavi Orta veya orta düşük doz IKS+ uzun etkili bronkodilatör özellikle gece semptomları için uzun etkili inhale B ₂ -agonist veya teofilin	semptomlar için gereken kısa etkili B ₂ -agonist
basamak 2 ılımlı inatçı	günlük tedavi anti inflamatuvar: IKS (düşük doz) veya kromon teofilin ve lökotrien düzenleyiciler önerilmeyen alternatiflerdir.	semptomlar için gereken kısa etkili B ₂ -agonist
basamak 1	günlük tedavi ihtiyacı yoktur	semptomlar için gereken kısa etkili B ₂ -agonist

Ulusal Sağlık Enstitüsü'nden (1997) den, Ulusal Kalp, Akciğer & Kan Enstitüsü, NIH izniyle yayınlanmıştır.

- Akciğer fonksiyonlarını geliştirir
- Hastalığın şiddetlenmesini önler
- Ölüm oranlarını azaltır (olasıdır)
- Geri dönüşsüz hava yolu değişimlerini engeller
- Astımın doğal anamnezini değiştirir (?)

Hastanın yaşından ve astımın şiddetinden bağımsız olarak, solunan steroidler birçok astım hastasında etkilidir. IKS şimdi bütün müzmin astım hastaları için ilk terapi olarak önerilmektedir. Steroid kullanımı, belirti kontrolü için β_2 -agonist inhaler kullanmak zorundaki hastalarda günde bir defadan fazla başlatılmalıdır (Tablo 7-8). Konvansiyonel astım ilaçlarının dozajları Tablo 7-9 ve 7-1'da özetlenmiştir. Astım kontrolü sağlandığında

solunan kortikosteroid seviyesi adım adım optimal kontrol sağlayacak şekilde en düşük seviyeye kadar düşürülmelidir.

Tedaviye cevap 3 ay kadar uzun bir süre alabilmektedir ve dozdaki herhangi bir değişiklik 3 ay veya daha fazla ara ile yapılmalıdır. Solunan kortikosteroid uygunluğu artırmak için genelde günde 2 defa verilir. Astım daha düzensiz olduğunda günde 4 defalık dozaj tercih edilir. Herhangi bir IKS'den günlük 400µg veya daha azına ihtiyaç duyan hastalarda günde bir defalık doz, günde 2 defalık doz kadar etkilidir (BTS 1997a; GINA 1995; NIH 1997)

Kullanılabilirliği ülkeden ülkeye değişmesine rağmen, birçok solunan kortikosteroid reçete edilebilmektedir (Tablo 7.10). Farklı solunan steroidler arasındaki etkileri karşılaştıran görece az sayıda çalışmalar vardır. Görünen o ki, karşılaştırılabilir antiastım dozlarındaki sistemik etkileri bakımından solunan kortikosteroidler arasında farklar bulunmaktadır (Lipworth 1999). Bütün solunan steroidlerin bir dereceye kadar akciğerler tarafından absorbe edildiği ve bu nedenle sistemik aktiviteleri olacağına dair kanıtlar vardır (Lipworth 1999). Bu nedenle astım kontrolü ile uygun olarak bütün kılavuzlarda solunan steroidlerden en az dozda verilmesi önerilir.

Cochrane'de yedi çalışmanın sonunda çıkan sonuca göre, akut astım şiddetlenmesinden sonra kullanılan küçük miktar kortikosteroid, ilave bakım gerektirecek tekrar sayısını anlamlı şekilde azaltmakta ve β-agonist kullanımını görünen herhangi bir yan etki oluşturmadan azaltmaktadır (Rowe ve v.d. 1999)

Toplam 344 yetişkin hasta ile yapılan 9 çalışmada, hastanede tedavi gerektiren akut astım durumlarında farklı kortikosteroid dozları arasında fark gözlenmediği sonucuna varılmıştır. Düşük doz steroidlerin (≤ 89 mg/gün of metilprednisolon veya ≤ 400 mg/gün hidrokortizon) bu yetişkin hastaların öncelikli müdahalesi için yeterli olduğu ortaya çıkmıştır. Daha yüksek dozların tedavi edici avantajı olduğu gözlemlenmemiştir (Manser ve v.d. 1999)

V.a.1. İlaç Kombinasyonları

Astım kontrolü optimal olmadığına geleneksel tavsiye, IKS dozunun artırılması idi. Bununla beraber, şimdi görülüyorki, IKS doza cevap etkisi daha durgundur ve böylece solunan steroid dozu iki katına çıkarıldıktan sonra akciğer fonksiyonlarında küçük bir gelişme olmaktadır. Bir alternatif strateji diğer sınıf kontrol ilaçları eklemektir. Birçok araştırma göstermiştir ki, IKS ile salmeterol veya formoterol kombinasyonu; akciğer fonksiyonunun geliştirilmesi, β-agonist kullanımından kurtulma, belirti kontrolü ile sakin ve şiddetli astım frekansları konusunda solunan kortikosteroid dozunun artırılmasından daha etkili olmuştur.

Sabit IKS artı flutikazon-salmeterol veya budesonid-formoterol gibi uzun etkili β-agonist kombinasyonları yakında piyasada bulunabilecek ve terapiyi kolaylaştırabilecektir. Uzun etkili β-agonistler, uzun dönem tedavide solunan steroidlere olan ihtiyacı ortadan kaldırmaz ve mutlaka referans terapi olarak solunan steroidlerle birlikte kullanılmalıdır (Verberne v.d. 1999).

Daha önceki çalışmalar ayrıca gösterdiği düşük dozda teofilin ilavesi (serum ilavesi < 10 mg/l) solunan kortikosteroid dozunun iki katına çıkarılmasından daha etkili olmuştur (Markham&Faulds 1998). Benzer veriler şimdi antileukotrenler ile ortaya çıkmıştır. Kombinasyon terapisinin IKS ile yapılan tekil terapiden neden daha etkili olduğu hala açıklanmayı beklemektedir. Steroid-duyarlı enflamasyon olmayan geri dönüşsüz astım bileşenleri olması mümkündür (Barnes 1998b). Hafiften şiddetli astım kadar bir diğer sınıf terapi ilavesi hastalarda bu nedenle solunan kortikosteroid dozunu artırmaya tercih edilebilir.

Üç farklı yerdeki 321 bebek üzerinde yapılan ve yazılış sırasında Cochrane veri tabanında yer alan 6 araştırmaya bakış sonucunda ortaya çıkmıştır ki, evde ailelerin kullanımından fayda görmelerine rağmen hınlı bebeklerde kritik olmayan antiko-

Tablo 7.9 Uzun dönem tedavinin ve ortak tedavisinin normal dozları

	Dozaj formu	Yetişkin dozu
Kısa etkili inhale B ₂ agonisti	MDI 100 µg/puf	Egzersizden 5 dk. önce 2 puff
Albuterol (salbutamol) Albuterol	MDI 100 µg/puf	(Günde 3 ya da 4 kez 2 puff)
PIFA	MDI 400 µg/puf	
Bitolterol	MDI 100; 200 µg/puf	
Fenoterol	MDI 200 µg/puf	
Pirbuterol	MDI 200 µg/puf	
Terbutalin	DPI 200 µg/kapsül	
Albuterol Rotahaler		Egzersizden önce ve gerekirse 4-6 saatte 1-2 kapsül
Albuterol	Nebulizer solüsyon 5 mg/ml (0.5%)	4-8 saatte 2-3 ml salin içinde 1.25-5mg
Bitolterol	Nebulizer solüsyon 2 mg/ml (0.2%)	4-8 saatte 2-3 ml içinde 0.5-3.5 mg
Antikolinerjikler		
Ipratropium	MDI 200 µg/puf	6 saatte 2-3 puff
Oksitropium	MDI 100 µg/puf	
Ipratropium	Nebulizer solüsyon 0.25 mg/ml (0.025 %)	6 saatte 0.25-0.5 mg
Sistemik Kortikosteroidler		
Metilprednizolon	2,4,8,16,32 mg tablet	Kısa dönemli alevlenmede: 3-10 gün için günde 40-60 mg
Prednizolon	5 mg tab, 5 mg/5 ml, 15 mg/5 ml	
Prednizon	1,2,5, 5, 10,20,25 mg tab; 5 mg/ml, 5 mg/5 ml	
Inhale Kortikosteroidler	MDI 50, 100,250 µg/puf	Tablo 37.10
Beklometazon	MDI 200 µg/puf	
Budesonid	MDI 250 µg/puf	
Flunisolid	MDI 50, 125, 250 µg/puf	
Flutikazon	MDI 100 µg/puf	
Triamsinolon	DPI 200 µg/puf	
Beklometazon	DPI 200, 400 µg/puf	
Budesonid	DPI 50, 100,250 µg/doz	
Flutikazon		
Kromonlar		
Kromonil	MDI 1 mg/puf	Günde 3-4 kez 2-4 puff
Nedokromil	MDI 1.75 mg/puf	Günde 2-4 kez 2-4 puff
Kromonil	Nebulizer solution 20 mg/ampule	Günde 3-4 kez 1 ampul
Uzun etkili B ₂ agonisti		
Salmeterol	MDI 25 µg/puff	12 saatte 2 puff
Formoterol	DPI 6, 12 µg/puff	12 saatte 1-2 puff
Salmeterol	DPI 50 µg/blister	12 saatte 1 blister
Albuterol	Sürekli Salınım 4 mg tablet	12 saatte 4 mg
Metilksantinler		
Teofilin	Likitler, sürekli salınım tabletler ve kapsüller	Başlangıç dozu 10 mg/kg/gün, max 300 mg
Likotrien		
Montelukast	10 mg tablet	Gece 1 tablet
Zafirlukast	20 mg tablet	2 x 20 mg/gün
Zileuton	600 mg tablet	2400 mg (iki 300 mg'lık tablet veya bir 600 mg'lık tablet)

Ulusal sağlık enstitüleri (1997) den, Ulusal Kalp, Akciğer & Kan Enstitüsü, NIH dan izinle yayınlanmıştır.

Tablo 7.10 Yetişkinlerde İKS için günlük dozlar

İlaç	Düşük doz (µg)	Orta doz (µg)	Yüksek doz (µg)
Beklometazon dipropiyonat (BDP)	≤400-500	≤800-1000	> 800-1000
HFA-BDP	≤200	≤400	≤800
Budesonid Turbuhaler	≤400	≤800	> 800
Flunisolid	≤500	≤1000	> 1000
Flutikazon Propiyonat	≤200-250	≤400-500	> 500
Triamsinolon asetonid	400-1000	1000-2000	> 2000

linerjik terapi uygulanmasını destekleyecek kanıt yoktur (Everard v.d. 1999). Bunun yanında 836 çocuk ile yapılan 10 çalışma sonucunda görülmüştür ki akut astımlı çocuklarda solunan β_2 -agonistlerine ilave edilen yüksek dozda antikolinerjik, akciğer fonksiyonunu mütevazi bir şekilde geliştirmekte ve hastane müdahalesini azaltmaktadır. Bunun yanında yan etki artışı yoktur. Tek dozda antikolinerjik, şiddetli astımlı çocuklarda akciğer fonksiyonunu geliştirebilir fakat hastane müdahalesinin azaldığı görülmemiştir (Plotnick v.d. 1999).

V.a.2. Spesifik İmmünoterapi

Astımla mücadelede spesifik immünoterapinin rolü konusunda incelemeler devam etmektedir. Bu tedavi alıtta yatan alerjiyi tedaviye yönlendirilmiştir. Çimen poleni, ev tozları, hayvan alerjenleri veya

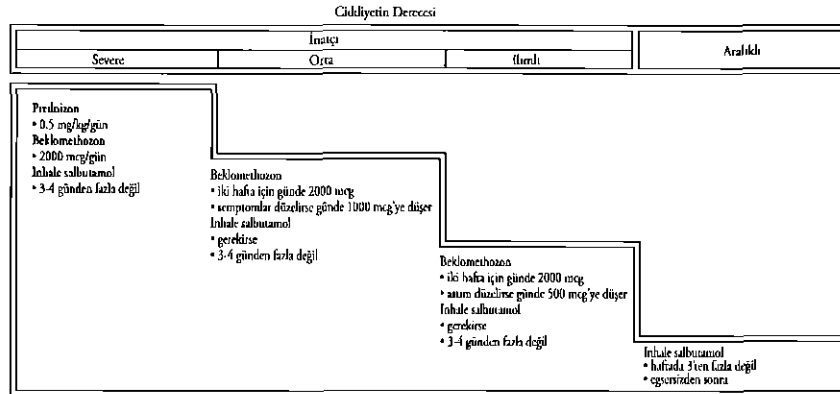
Alternaria Alerji kaynaklı astımda etkili olmak için ortaya çıkarılmıştır (Bousquet v.d. 1990). Spesifik immünoterapi alerjenlerden uzak durmak mümkün olmadığı ve uygun ilaç mümkün olmadığı veya astım belirtilerini kontrol altına almada başarısız olduğunda düşünülebilir. Bu tür terapi tehlikeli olabilir ve sadece bu tarz tedavi için eğitim almış profesyoneller tarafından uygulanmalıdır (Abramson v.d. 2100 Cochrane Database).

V.a.3 Alternatif Tıp

Tablo 7.11 Gelişmekte olan ülkelerde uygun anti astım tedavisi

Anti inflamatuvar		
Kortikosteroid	beklametazon aerosol Prednizon	250 µg her puf ta 5 mg tablet
Bronkodilatör		
B-2 semptomimetik	salbutamol	aerosol: 200 µg her puf ta

Şekil 7.2 Düşük gelişmiş ülkelerde astım tedavisi rehberi ciddiyetin derecesi



Şekil 7.2 Düşük gelişmiş ülkelerde astım tedavisi. (WATLD, 1996) Afri-Kübel ve Enzanon (1996). Yetişkinlerde Astım Tedavisi: Düşük Gelişmiş Ülkeler için rehber. pi-Viel, Gruppo'nun izniyle çoğaltılmıştır.

Tablo 7.3 Şiddetli akut astımın tedavisi için klavuz

Başlangıç değerlendirilmesi	
Klinik ciddiyet belirtilerleri nabız > 110/dk, solunum hızı > 25/dk PEF: < %60 tahmini veya en iyi SaO ₂ < 92 Cümlelerin sonunu getiremiyor	Kan gazı ciddiyet belirtilerleri PaCO ₂ > 6 kPa (45 mmHg) PaCO ₂ < 8 kPa (60 mmHg) pH < 7.35
Hayatı tehdit eden durumlar Sessiz akciğer, silyanöz, solunum güçsüzlüğü Bradikardi veya hipotansiyon Bilinçlilik konfüzyon veya koma PEF < %30 tahmini veya en iyi	
Başlangıç tedavisi	
Oksijen (en az % 60 FIO ₂)	ilk yanıt alırları tedavi için hastaneye kabul ve tedavi
nebulize salbutamol (oksijen içinde) ± nebulize ipratropium	ilk 1 saatte yanıt
Oral kortikosteroid	→
her 30 dk bir nebulize salbutamol uygulaması nebulize ipratropium I.V. kortikosteroid IV salbutamol veya teofilini akülda bulundur.	Hayatı tehdit eden durumlar 30 dk geçmesine rağmen zayıf yanıt (ciddiyet belirtilerleri) Ek olarak
	(prömotoraksi ekarte etmek için göğüs filmi; serum potasyum seviyesinin takibi birlikte yüksek doz B-agonist bir saat geçmesine rağmen zayıf yanıt (ciddiyet belirtilerleri) olması ertübaşyon ve mekanik ventilasyon için yoğun bakıma yatış.

Tablo 7.3 Şiddetli akut astımın hastane tedavisi. Lipworth (1997) Lancet 350 (11, 18-23.

Alternatif iyileşme metotları farmakolojik tedavinin yerine tavsiye edilmez. Bazı araştırmacıların ilgisini çekmesine ve bazı hastalarda popülerlik kazanmasına rağmen alternatif iyileşme metotlarının bilimsel temelleri henüz kurulmamıştır (NIH 1997).

V.a.4 Oral Kortikosteroid-Tutucu Terapisi

Oral kortikosteroid tedavisinin ciddi yan etkilerinin görüldüğü hastalarda kortikosteroid ihtiyacını düşüren birçok tedavi vardır (Barnes 1998b).

Metotreksat, oral gold ve cyclosporin A ihtiva eden immunosupresif ajanlar oral kortikosteroid tutucu etkisi gösterirler. Bütün bu terapilerin oral kortikosteroidlerden daha sorunlu yan etkileri olabilir ve bu nedenle oral kortikosteroid gereksini-

mini azaltan ilave tedavi olarak belirtilmişlerdir. İyi cevap veren tesadüfi hastalar mevcuttur. Potansiyel yan etkileri sebebiyle, immünoşüpresan kullanılan tedaviler solunulan kortikosteroid dozajını düşürmek için bir yol olarak düşünülemezler. Azatioprin, dapson ve hidrosiklorokin gibi diğer terapiler faydalı bulunmamıştır. İndirgenmiş metilprednizolon metabolizmasından dolayı steroid tutucu etkisi olan makrolide troleandomisinle küçük bir terapötik etiri sağlanmıştır.

V.a.5 Gelişen Ülkelerde Astımla Mücadele

Astım kentleşme ve endüstriyelleşme seviyesiyle artış göstermektedir. Kentleşme ve endüstriyelleşmenin hızlı olduğu ve nüfuslarının büyük oranının genç olduğu gelişmekte olan ülkelerde

astımın gelecekte artacağı beklenmektedir. Astımın gelişmekte olan ülkelerde 100-200 milyon insanı etkileyeceği ve yılda 40-50 bin ölüme yol açacağı tahmin edilmektedir. Ayrıca astımın maliyetinin 10-20 milyar dolar arasında olacağı tahminlenmektedir. Uluslararası Tüberküloz ve Akciğer Hastalıklarıyla Mücadele Birliği (IUALTD) düşük gelirli ülkelerde sağlık hizmeti verilmesi için bir model geliştirmiştir. Ulusal Tüberküloz Programı için bu model Dünya Bankası tarafından düşük gelirli ülkelerde en maliyet etkin tıbbi müdahale olarak değerlendirilmiş ve Dünya Sağlık örgütü tarafından Global Tüberküloz Programı için temel kabul edilmiştir. IUALTD (1996) az gelirli ülkelerde yetişkinlerde astımla mücadelede yönerge oluşturmak için bu model çatusını kullanmıştır.

Bu yönergelerde sadece iki çeşit ilacın astım tedavisinde gerekli olduğu tanımlanmıştır (Tablo 7.11). Diğer astım yönergelerindeki tavsiyelere çok benzer olarak, bu ilaçlar kullanılarak aşamalı yaklaşım ile uzun erimli olarak astımla mücadele önerilmektedir (Şekil 7.2).

KAYNAKÇA

Abramson MJ, Puy RM, Werner JM (2001) Allergen immunotherapy for asthma (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1. Oxford, update software.

American Thoracic Society (1962) Chronic bronchitis, asthma, and pulmonary emphysema: a statement by the Committee on Diagnostic Standards for Nontuberculous respiratory Diseases. *Am Rev Respir Dis* 85, 762-8.

American Thoracic Society (1995) Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 151, S77-121.

Appleton S, Smith B, Veale A, Bara A (1999) Regular long-acting beta-2 adrenoceptor agonists for chronic obstructive pulmonary disease (Cochrane Review). In *The Cochrane Library*, Issue 4. Oxford, update Software.

Bara AI, Barley EA (1999) Caffeine for asthma (Cochrane Review). In *The Cochrane Library*, Issue 4. Oxford, update Software.

Barnes PJ (1998a) New therapies for chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 53, 137-47.

Barnes PJ (1998b) Efficacy of inhaled corticosteroids in asthma. *Allergy Clin Immunol* 102, 531-8.

Barnes PJ, Pedersen S, Busse WW (1998) Efficacy and safety of inhaled corticosteroids. New Developments. *Am J Respir Crit Care Med* 157, S1-S33.

Bourbeau J, Rouleau MY, Boucher S (1998) Randomised controlled trial of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 53, 477-82.

Bousquet J, Hejjaoui A, Michel FB (1990) Specific immunotherapy in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 86, 292-305.

British Thoracic Society (1997a) The British guidelines on asthma management. *Thorax* 52 (Suppl. 1), S1-S21.

British Thoracic Society (1997b) Guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 52 (Suppl. 5), S1-S32.

Burge PS, Calverley PMA, Jones v.d. on behalf of the ISOLDE study investigators (2000) Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 320, 1297-1303.

Cates CJ (1999) Holding chambers versus nebulizers for beta-agonist treatment of acute asthma (Cochrane Review). In *The Cochrane Library*, Issue 4. Oxford, update Software.

Cazzola M, Donner CF, Matera MG (1999) Long acting P₂ agonists and theophylline in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 54, 730-6.

Everard ML, Kurian M (1999) Anti-cholinergic drugs for wheeze in children under the age of two years (Cochrane Review). In *The Cochrane Library*, Issue 4. Oxford, update Software.

Fragoso CAV, Miller MA (1993) Review of the clinical effects of theophylline in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 147, S40-7.

- Global Initiative for Asthma (1995) *Global strategy for asthma management and prevention*. NIH, Bethesda MD, NHLBI, Publication-No. 95-3659.
- International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IU ATLD) (1996) *Management of Asthma in Adults*, pmi-Verlagsgruppe, Frankfurt, Germany.
- Kellner ID, Ohlsson A, Gadomski AM, Wang EEI. (1999) Bronchodilators for bronchiolitis (Cochrane Review). In *The Cochrane Library, Issue 4*. Oxford, update Software.
- Leach CL, Davidson PJ, Boudreau RJ (1998) Improved airway targeting with the CFC-free HFA-beclomethasone metered-dose inhaler compared with CFC-beclomethasone. *Eur Respir J* **12**, 1346-53.
- Lipworth BJ (1997) Treatment of acute asthma. *Lancet* **350** (Suppl. II), 18-23.
- Lipworth BJ (1999) Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy. A systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* **159**, 941-55.
- Lundback B, Linnarsson M, Andersson S v.d. (1995) Possible effect of acetylcysteine on lung function. *Eur Respir J* **5** (Suppl. 15), 895.
- Manser R, Reid D, Abramson M (1999) Corticosteroids for acute severe asthma in hospitalised patients (Cochrane Review). In *The Cochrane Library, Issue 4*. Oxford, update Software.
- Markham A, Faulds D (1998) Theophylline. A review of its potential steroid sparing effects in asthma. *Drugs* **56**, 1081-91.
- National Institutes of Health (1997) *Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma*. NIH, Bethesda, MD, Publication No. 97-4051A.
- Nishimura K, Koyama H, Ikeda A v.d. (1999) The effect of high-dose inhaled beclomethasone dipropionate in patients with stable COPD. *Chest* **115**, 31-7.
- Paggiaro PL, Dahle R, Bakran J v.d. (1998) Multicentre randomised placebo-controlled trial of inhaled fluticasone propionate in patients with obstructive pulmonary disease. *Lancet* **351**, 773-80.
- Pauwels RA, Lofdahl C-G, Laitinen LA v.d. (1999) Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. *N Engl J Med* **340**, 1948-53.
- Pauwels R, Newman S, Borgstrom L (1997) Airway deposition and airway effects of antiasthma drugs from metered-dose inhalers. *Eur Respir J* **10**, 2127-38.
- Plotnick LH, Ducharme FM (1999) Combined inhaled anticholinergics and beta-2-agonists for initial treatment of acute asthma in children (Cochrane Review). In *The Cochrane Library, Issue 4*. Oxford, update Software.
- Renkema TE, Schouten JP, Koeter GH, Postma DS (1996) Effects of long-term treatment with corticosteroids in COPD. *Chest* **109**, 1156-62.
- Rowe BH, Spooner CH, Ducharme FM v.d. (1999) Corticosteroids for preventing relapse following acute exacerbations of asthma (Cochrane Review). In *The Cochrane Library, Issue 4*. Oxford, update Software.
- Saint Bent S, Vittinghoff E, Grady D (1995) Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. A meta-analysis. *JAMA* **273**, 957-60.
- Shaw RJ (1999) Inhaled corticosteroids for adult asthma: impact of formulation and delivery device on relative pharmacokinetics, efficacy and safety. *Resp Med* **93**, 149-60.
- Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB v.d. (1995) Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* **8**, 1398-420.
- Spooner CH, Saunders LD, Rowe BH (1999) Nedocromil sodium for preventing exercise-induced bronchoconstriction (Cochrane Review). In *The Cochrane Library, Issue 4*. Oxford, update Software.
- Verberne AAPH, Frost C, Roodra RJ v.d. (1997) One year treatment with salmeterol compared with beclomethasone in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* **156**, 688-95.
- Vestbo J, Sorensen T, Lange P v.d. (1999) Long-term effect of inhaled budesonide in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* **353**, 1819-23.

BAĞ DOKUSU, KEMİK VE EKLEM HASTALIKLARI

John Darmawan

Giriş Yumuşak Doku Romatizma Otoimmün Enflamatuar Hastalıklar
Osteoarthritis Osteoporoz

I. GİRİŞ

Romatizmal rahatsızlıklar, bağ dokusu ve kas sisteminin tıbbi rahatsızlıkları olarak tanımlanır. Bu hastalıkları içine alan tıbbi disiplin romatoloji olarak bilinir. Romatizmal rahatsızlıkların temel kategorileri yumuşak doku romatizmal hastalıkları, osteoporozis, kristal depo hastalıkları ve enfeksiyöz artittir.

Anlayışımızın oldukça değişmiş olmasına rağmen, yukarıda tanımlanan hastalıklar detaylı bir şekilde bilinmemektedir. Bu hastalıkların görülmesi hem akut hem kronik genetik müdahaleler ve çevresel risk faktörleri nedeniyle artmıştır.

I.a. Terapötik seçeneklere giriş:

Romatizmal rahatsızlıklarda terapötik seçenekler genel fiziksel ve tıbbi unsurlardan oluşur. Genel önlemler, genel ve etkilenen eklem bölgesel istirahati ve atel, korse ve boyunluk gibi deteklerden oluşur. Hayat tarzı değişiklikleri ve akut fiziksel travmadan korunma veya kronikleşmiş aşırı eklem kullanımının önüne geçilmesi de genel önlemlere dahildir.

Fiziksel önlemler, fizyoterapi ve hareket terapisinden oluşur. Tıbbi önlemler temel olarak farmakötik terapilerdir fakat ortopedik bölümleri de içerebilir.

Romatizmal ağrı için yaygın kullanılan ağrı kesiciler parasetamol, düşük doz NSAID ve tramadol

HCL'dir. NSAID'lerin gastrointestinal yan etkisi için yüksek risk altında olan hastalar için asit sekresyon inhibitörleri, H₂ antagonistleri ve proton pompa inhibitörleri veya misoprostol eklenmesi etkili olabilir. İntra artiküler kortikosteroid uygulanması romatolojik hastalık gruplarından artritlerde etkili ve eklem koruyucu olabilir.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Romatoloji İş Gücü ve Romatolojik Hastalıklar Demekleri Topluluğu'nun beşinci toplantısında anti romatizmal ilaçların kullanımı ile ilgili bir rehber çıkarılmıştır. Bu kullanım kılavuzu, belirtiler, kontrendikasyonlar, dozlar ve kullanımla ilgili diğer prensiplerin yanı sıra ilaç toksikasyonu ve uygun tavsiyeler konularını da içerir. Konu olan ilaçlar, analjezikler, NSAID'ler, yavaş etki eden antiromatizmal ilaçlar, kortikosteroidler ve hipo ürisemik ajanlardır (Russell v.d. 1994).

Farmasötik ve tıbbi terapilerin yanı sıra kas-iskelet hastalıklarının farmasötik olmayan terapisi de alternatif tedavi olarak gereklidir.

Bol miktarda merhem, losyon ve geleneksel, manyetik ya da elektronik aletler marketlerde satılmaktadır, fakat hemen hemen hiçbir tıbbi kanıtlanmış tedaviler değildir.

II. YUMUŞAK DOKU ROMATİZMASI

Yumuşak doku romatizması, temelde yatan otoimmün hastalıkların, osteoartrit, osteoporoz ya da gut gibi birçok spesifik hastalığın ortaya çıkış

şekli olabilir. Spesifik bir neden tespit edilmedikçe bu hastalık non-spesifik yumuşak doku romatizması olarak bilinir.

Yumuşak doku romatizmaları, temel olarak, non spesifik alt sırt ağrıları (LBP), omuz tutukluğu epikondilit ve tendinit şeklinde ortaya çıkar.

Yumuşak doku romatizmalarında dinlenme ya da hareket esnasındaki ağrı, tutukluk, hassaslık ya da özürülük öncelikli baskın özellikleridir. Fiziksel deformasyonlar minimaldir fakat engeller temel problemdir. Non spesifik alt sırt ağrısı nezedden sonra dünya da en yaygın ikinci hastalıktır.

Süresi göz önünde bulundurulduğunda alt sırt ağrısı aşağıdaki şekilde sınıflandırılır:

1. Akut LBP 7 gün sürer, başlangıçta ağrısızdır.
2. Kronik LBP'deki akut ağrı veya önceden var olan kronik LBP'nin alevlenmesi
3. Subakut LBP 7 günden fazla üç aya kadar sürer
4. Kronik LBP 3 aydan fazla
5. Konservatif tedaviye olan yanıtız inatçı LBP
6. Kronik LBP sendromu; davranışı etkileyen LBP'nin psikolojik ve sosyal sonuçları

II.a. Yumuşak Doku Romatizması Tedavisi

Çoğu LBP iki hafta içinde oluşur. Hastaların yüzde 90'ı altı ay içinde ağrıdan kurtarılır. Sadece hastanın yüzde bir ya da ikisi operasyon ihtiyacı duyabilir. Disk hernisine (bel fıtığına) bağlı olarak siyatik ile beraber LBP hastalarının yüzde 70'i ya da 93'ü 2 ya da 8 haftada operasyonsuz iyileştirilir.

Ağrılar yerleşmeden önce analjezikler, minimum ölçüde dinlenme ve uygun fizyoterapi gereklidir.

İltihaplı bir durum söz konusu olduğunda, yumuşak doku romatizmasının farmasötik terapisi analjezikler ve NSAID'lerden oluşur. Tıbbi non farmasötik terapi lokal ve genel dinlenmenin yanısıra fizyoterapi içerir.

LBP'nin tekrar oluşmaması sıkı bir egzersizle etkili bir biçimde sağlanabilir.

Kronik LBP'de kabul edilebilir yaşam şartları, tolere edilebilir ilaç yan etkileri ve egzersizlerin sınırları hasta tarafından kararlaştırılır.

Dayanıklılık egzersizleriyle beraber semptomatik, farmasötik ve destekleyici tedavi LBP hastaları tedavisi için temeldir.

III. OTOİMMÜN İNFLAMATUAR HASTALIK

Otoimmün romatizmal hastalıklar şunları kapsar:

Seronegatif spondiloartropatiler (SpA), romatoid artrit (RA), sistemik lupus eritematosus (SLE), polimiyozit, dermatomyozit, polimiyalji romatika, akut temporal arterit, dev hücreli arterit, Behçet hastalığı, Sjögren sendromu, Felty sendromu, Mikst konnektif doku hastalığı.

Sistemik otoimmün inflamatuvar hastalıklar, kronik ilerleyici hastalık seyriyle beraber akut ya da sinsi başlangıca sahip olabilir. Böyle bir kronik ilerlemeye içkin olarak, geri dönüşsüz organ hasarının görünmediği başlangıç döneminde, geri dönüşlü otoimmün inflamasyon ve engellilik görülür.

Romatoid artritte aşkar erozyonlar varsa geri dönüşsüz hasar ve engellilik oluşur.

Başlangıç belirtileri akut ağrı atakları, tutukluk, burkulma, sıcaklık hissi ve kızarıkluktur. Bu tarz belirtilerin hepsi veya bir kısmı SLE, RA, SpA hastalıklarında bir grup periferik eklemlerde ortaya çıkar.

Kırıklık ve genel yorgunluk artrite öncülük veya eşlik edebilir.

Hastalık kortikosteroidlerle tedavi edilirken başlangıçta, otoimmün inflamasyonu ve/ya glukokortikoidle tetiklenen osteoporoz nedeniyle eklem kemiklerinde acı olur. İlerleyici erozyonu takiben subkondral skleroz, erime ve son olarak ankiloz ortaya çıkar. İlerleyici hasar kemik kırıkdağına, tamamen eriyene kadar, ligamanlara, eklem kapsülüne, tendonlara ve kaslara ağrı verir. Bu ilerleyici değişiklikler birikerek değişik seviyelerde kalıcı hasara ve eklem deformitelerine ve takiben hayat kalitesinde düşüşe neden olur.

Otoimmün hastalıkların eklem dışı belirtileri hastalığın ciddiyetine işaret eder. Bu belirtiler kalpte, gözde, böbreklerde, hematopoetik sistemde ve sinir sisteminde ortaya çıkabilir. Onyıllar boyunca farmasötik tedaviye rağmen SLE ve RA hastalarında bu eklem dışı belirtilerin ortaya çıkması beklenen hayat süresinin kısalmasına işaret eder.

III.a. Terapötik Prensipler

Azdan şiddetliye otoimmün inflamasyonda, hastalığın ilerleyişini yavaşlatmak için immünsupresan gerekir. Tek veya kombine bir şekilde verilen immünsupresanlara aşırı hassasiyetin olduğu erken evrede otoimmün inflamasyonun baskılanması gerektiği konusunda fikir birliği artmaktadır. Eğer inflamasyon erken evrede yok edilirse, telafi edilemez rahatsızlıklar ve hasar önlenir. Bu, remisyonu immün supresan verildiği sürece sağlar ve devam ettirir. Pratisyen hekimler immünsupresanların kullanımında tecrübeye ve başta bir romatoloji uzmanının rehberliğine ihtiyaç duyarlar.

Bu terapötik ajanların uygulanması 1-3 ayda düzenli kemik iliği, böbrek ve karaciğer fonksiyonlarının laboratuvar gözlemini gerektirir. Ardından tera-

pötik ajanlar bu gözlem sonuçlarına göre düzenlenir. Şayet siklofosamid 1 ile 3 ay ek olarak kullanılsa düzenli idrar tetkiki ile takibi yapılmalıdır. Yavaş etki eden anti romatizmal ilaçlar d-penisilamin ve altın tuzlarıdır. Bu iki ilaç da hem sık advers etkilerinden hem de uzun süreli kullanımdaki etkisizliklerinde son zamanlarda daha az kullanılmaktadırlar. Hidroksikinidin ve sulfasalzin hafif ve orta otoimmün inflamasyonda kullanılır.

Dirençli orta ve şiddetli otoimmün hastalıklar, uzun vadede güvenli ve etkili immünsupresanlar kombine edilerek tedavi edilir. Bunlar, azatiyopirin, metotreksat, siklosporin, kortikosteroidlerin immünsüresan dozları veya eşdeğerleri 12mg/gün'den fazla metilprednizolon ile birlikte siklofosamid (Tablo 8.1). Metilprednizolon IV 31.25-125 mg yükleme dozu ardışık 3 gün hızlı şekilde şiddetli acıyı ve hastalığın kısıtlayıcı kademesini durdurur. Pulse siklofosamid veya metilprednizolon artı siklofosamid otoimmün vasküller lezyonları kontrol eder. RA için immünsupresan kombinasyon tedavisinde farklı etki mekanizmalarını kullanan ilaçların birleştirilmesi etkinliği artırır. Dahası değişik toksiteleri olan ilaçların birleştirilmesi yan etki riskini en aza indirir. Bunun yanı sıra bileşimdeki toksik ilaçların düşük dozları kullanılabilir ki bu da toksisiteyi azaltır. Örneğin, fazla düşük doz siklosporinin kortikosteroidlerle kombine edilmesi gereklidir. Siklosporine bağlı GFR azalması metotreksat-siklosporin kombinasyonunda metotreksat seviyesinde yükselmeye neden olur. Kortikosteroid-metotreksat-siklosporin kombinasyonunda daha düşük siklosporin tedavi dozajına gerek duyulur (Tablo 8.1).

Tablo 8.1: SLE ve romatoid artrit hastalarında tekli doza kıyasla kombine selektif immüno-supresan terapötik dozları

İmmüno-supresanlar	Kombinasyon dozları	Standart Dozları
MPS (oral/gün)	12 mg/gün*	20-160 mg/gün
Puls i.v. MPS	3 ardışık gün için 31.25-125 mg/1.m	3 ardışık gün için 1000 mg/gün
Puls i.v. (MTX)	Ağızdan 7.5-15 mg/1.m. 5-10 hafta	Ağızdan 15-25 mg/hafta 10-25 mg/hafta
CyS	1-2 mg/kg vücut ağırlığı/gün	2-5 mg/kg vücut ağırlığı/gün
Puls i.v. CyP	200-600 mg/1-4 hafta	800-1000 mg/4 hafta
Puls i.v. MPS+CyP	2-4 haftada 31.25-125 mg+200-600	1000 mg+100 mg 4 hafta için

MPS: metilprednizolon; MTX: metotreksat; CyS: siklosporin; CyP: siklofosfamid

İmmüno-supresanlarla kombinasyon terapisi- nin avantajları hızlı ve yüksek oranda yanıt, daha az yan etki, tolerans oluşumu ve daha az zehirlenme riski olarak sıralanabilir.

Kombinasyon terapisinin dezavantajı, metilprednizolonla yapılan ilk hafta tedavisi hariç, tek başlarına kullanılabilirliği kıyaslandığında yan etkilere müdahale zorluğudur. Metotreksat ilk ay içinde yanıt verdirilebilir fakat siklosporin ve siklofosfamid ilk yanıtlanı göstermek için en azından bir ya da iki ay gerektirir. Diğer dezavantajlar ise aşırı ilk doz yüklemesi nedeniyle zehirlenmeler, ilk doz düşük gelirse yetersiz tedavi ve remisyon sağlandığında hangi ilacın dozunun ilk olarak düşürüleceği sorunudur. Eğer böyle bir durum olursa ilk kesilmesi gereken özellikle gelişmekte olan ülkelerde en pahalı olan ilaçtır (örn: siklosporin). Eğer metilprednizolon ve metotreksat gibi iki hızlı etkili ilaç kombine edilmişse, gecikmiş başlangıç yanıtından ve uygun olmayan tedaviden sakınılmış olur. Düşük doz selektif immüno-supresanların kombine edilmesi nadiren ılımlı geçici yan etkilerin ortaya çıkmasına neden olur. Ağrı kesiciler ve NSAID'ler tedavi süresince semptomları rahatlatmak için kullanılabilir.

Kortikosteroidlerin sebep olduğu osteoporozdan kaçınmak amacıyla, kortikosteroidlerin immüno-supresif dozlarının 5 aydan daha fazla kullanılması gerektiği belirtilmiştir. Uzun süreli kortikosteroid kullanımından katarakt, ciltte incelme, kolay kızarma, enfeksiyonlara yatkınlık, diyabet ve kalça eklemine avasküler nekroz gibi diğer sonuçları nedeniyle de vazgeçilmiştir. Otoimmün hastalıkların

tedavisinde bu yöntemler uygulanabilir ve bu gruba dahil olan farklı klinik gruplar için benzerdir.

III.b. Seronegatif Spondiloartropatiler

SpA, negatif romatoid faktörlerle yakından ilişkili heterojen bir grup hastalıktır. Bu grup şunları kapsar: reaktif artrit, psöriatik artrit, kronik inflamatuvar bağırsak hastalığı ve ayrılanmayan spondiloartropatiler. Bu hastalıkların genetik, serolojik, artiküler, ekstra artiküler, radyolojik ve terapötik ortak bazı karakteristikleri vardır.

III.b.1. Reaktif Artrit

HLA B-27 pozitif olan bireyler de, intestinal traktta meydana gelen bakteriyel enfeksiyondan 1-3 hafta sonra bir immün tepki ortaya çıkabilir. Sebep olan bakteriler şunlar olabilir: *Salmonella typhimurium*, *Shigella flexneri* ve *Shigella sonnei*, *Campylobakter jejuni*, *Campylobakter lari*, *Clamidyia trachomatis*, *Yersinia enterokolitica*, *Staphylococcus aerus*, *Hafnia alvei* veya *cryptosporidium*. Benzer otoimmün tepkiye yol açabilen ürogenital trakt enfeksiyonunun etkeni olan bakteri henüz net değildir. Erkeklerde üretrit ve prostat hikâyesi ve kadınlarda servisit ve sistit hikâyesinden sonra reaktif artrit sık görülmektedir. Reaktif artrite ilgili ortaya çıkan HLA b-27, artrit, üretrit ve konjunktivit ile birlikte görülen Reiter hastalığını da kapsamaktadır.

III.b.2. Ankilozan Spondilit

Ankilozan spondilit aksiyal eklemlerin tutulduğu ve periferik eklemlerin pek tutulmadığı otoimmün inflamatuvar bir hastalıktır. Eklemlerin kalsifikasyonu, sinovit, para artiküler kemik sklerozu, osteit, enthesit, diskit ve son olarak ankilozan hastalığın görünen semptomlarıdır. Hastalığın ankilozan spondilite gidişatı anlaşılabilir ve sinsidir, ateş eşliğinde veya ateş olmadan ani olarak ortaya çıkabilir. Ankiloz, hastalık ortaya çıktıktan 4-12 yıl sonra görünür. Zaman içinde omurga kronik inflamasyonları, vertebraların tamamen kaynaşmasına, ankiloz denen sürece neden olur. Omurga kaynaştıktan sonra ağrı kaybolur.

III.b.4. Psöriatik Artrit

Psöriazis kronik cilt ve tırnak hastalığıdır. Psöriazis hastalarının yaklaşık %10'unun da psöriatik artrit görülür.

III.b.5. Kronik İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Artrit

İnflamatuvar bağırsak hastalığı artrit veya enteropatik artropatiler, inflamatuvar bağırsak hastalığı veya infeksiyöz enterit, Whipple hastalığı, intestinal by-pass cerrahisi veya çölyak hastalığı ile ilişkili romatolojik sendromları kapsamaktadır. İnflamatuvar bağırsak hastalığı, ülseratif kolit ve Crohn hastalığından oluşmaktadır. Spondiloartropatili hastalarda sık sık gut inflamasyonu ortaya çıkar. Kronik spondiloartropatili hastaların dörtte biri Crohn hastalığının erken belirtilerini göstermektedir.

III.b.6. Seronegatif Spondiloartropatilerin Tedavisi

Seronegatif spondiloartropatilerin etkili tedavisi için, ankilozan spondilit veya sporadik artrit tanısı

alması beklenmemelidir. Seronegatif spondiloartropatiler, ılımlı, orta ve ciddi olarak sınıflandırılır. İlimli seronegatif spondiloartropatiler analjezikler ve NSAID'ler ile tedavi edilir. Şiddetli sabah spinal ağrı ve tutukluğunu kontrol altına almak için yatariken yüksek doz NSAID gastrointestinal koruma ile birlikte alınır. Aksiyel periferik ve/ya entesopatik ağrı 24 saat/gün sürdüğünde kan analjezik seviyeleri her 6-8 saatte bir alınan NSAID'lerce daha iyi korunmalıdır. Naproksen, diklofenak ve ketoprofen dozları sırasıyla 1500-2000 mg, 200 mg ve 400-450 mg'dür. Her gün artırılabilir. NSAID'ye zayıf yanıt oluşmadan önce, yakın takiple günlük oral fenilbutazonun 800 mg'ye kadar artırılması denenebilir. Bu, mide kanaması gibi yan etki riski yüksek olmadığı zaman denenebilir. Bununla beraber, birçok durumda immünespresantların kombinasyonu daha iyi bir seçenek olur. Orta ve ciddi aksiyel periferik ve/ya entesopatik ağrılar, NSAID'ler yeterli dozda olmasına rağmen iyi yanıt vermeyebilirler. İlave hidroklorokin veya sulfasalazin, tek veya kombinasyon olarak, yanıtı neden olabilmektedir. Ciddi ve ağrılı hastalıklarda, diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi düşük doz immünespresantların kullanım değeri hakkında görüş birliği gelişmektedir.

III.b.6.1. Ankilozan spondilit ve reaktif artritün tedavisi.

Ankilozan spondilit ve reaktif artritün tedavileri benzerdir. Metilprednizolon ve/ya siklofosfamidün IV puls dozu bu iki hastalıkta da vaskulit gibi ekstra artiküler organlardaki komplikasyonlarının kontrolünü sağlar. Kortikosteroidler ve gözü dilate eden damlalar oküler inflamasyonu baskılamak, ağrıyı dindirmek ve skar oluşumundan korumak için kullanılırlar. İnflamasyonu azaltmak ve körlüğü engellemek gerektiği zaman bazen kortikosteroidler göz içine enjekte edilebilir. İnatçı ciddi sakroileit ve/ya periferik artrit, NSAID ile yeterli tedavi alınmasına rağmen intra-artiküler kortikosteroidlerin tek seride aralıklarla uygulanmasıyla hafifletilebilir. Ciddi

hastalıkların tedavileri diğer oto immün hastalıklar-dakilere benzerdir.

Yazım süresince Cochrane veri tabanında anki-lozan spondilit için yapılmış faydalı farmakoterapiyi içeren sistematik bir inceleme bulunamadı.

III.b.6.2 Psöriatik artrit tedavisi.

Psöriatik artrit eklem inflamasyonun psöriyazisten bağımsız olarak diğer seronegatif spondiloartropatilerin tedavisine benzer tedavileri vardır. Yine de, metotreksat, psöriatik artrit psöriatik cilt lezyonlarını ve artritini beraber iyileştirir. Metotreksat ve siklosporin kombinasyonunun psöriyatik artrit için ideal tedavi kombinasyonu olduğu savunulmaktadır. Bu immün supresanların kombinasyonu diğer ciddi otoimmün hastalıklarda olduğu gibi ciddi psöriyatik artrit tedavisinde de etkilidir.

Yazım süresince Cochrane veri tabanında psöriyatik artrit için yapılmış faydalı farmakoterapiyi içeren sistematik bir inceleme bulundu. İnceleme sonuçları şöyledir:

Yüksek doz parenteral metotreksat ve salazopirin faydalı olduğu gösterilmiş tek iki ilaçtır. Görülen etkiyi arttırmak için azatiyopirin, etretinat, düşük doz oral metotreksat ve belki kolşisin bunların etkili olabileceğini önermekte fakat ileri çok merkezli klinik çalışmalarla bunların faydasının ortaya konulması gerekmektedir. Dahası plasebo grupta gelişimin arttırılmasının sağlanması, kontrolsüz çalışmaların tedavi kararı verilirken rehber olarak kullanılmamaları gerektiğini önermektedir.

III.b.6.3.Kronik inflamatuvar bağırsak hastalığına bağlı olarak oluşan artrit tedavisi.

Kronik inflamatuvar bağırsak hastalığındaki artrit diğer otoimmün hastalıklardaki gibi semptomatik ve immün supresif terapi şeklinde tedavi edilir. Sindirim sisteminde inflamasyonun azalmasına her

zaman eklem inflamasyonundaki azalma da eşlik eder. Diğer taraftan inatçı lokomotor sistem inflamasyonu genellikle inatçı sindirim sistemi inflamasyonu ile ilişkilidir. İnflamatuvar bağırsak hastalığının tedavisinde başarılı bir ilaç olan sulfasalazin, seronegatif spondiloartropatilerin tedavisinde de aynı başarıyı göstermiştir. Kronik inflamatuvar bağırsak hastalığı ve artrit, immün supresan ve semptomatik tedavi kombinasyonuyla kontrol altına alınabilir.

III.c. Romatoid Artrit

Genetik ve çevresel risk faktörlerinin karışık bir şekilde etkileşmesiyle romatoid artrit belirtileri ortaya çıkar. Romatoid artrit akut inflamasyon mediatörleri, histamin serotonin, bradikinin, prostoglandin ve lökotrienleri kapsar. Kronik inflamatuvar dan sorumlu mediatörler interlökin 1,2,3 granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör ve tümör nekroz faktör, α -interferon ve platelet derived büyüme faktörüdür.

Romatoid kronik bir hastalıktır fakat bugün oto immün inflamasyon kolaylıkla baskılanabildiği için ilerleyici bir hastalık değildir. Eklemlerin geri dönüşü hasarları ve engellilik, uygun bir farmasötik tedavi erken evrede uygulanabilirse engellenebilir.

III.c.1. Romatoid artrit tedavisi.

Romatoid artrit (RA) tedavisinin tarihine kısa bir göz atmaya değer. Aspirin, RA tedavisinde kullanılan ilk ilaçtır. Ototoksik etkilerinden ve ciddi gastrik yan etkilerinden dolayı RA artritindeki kullanımını giderek azalmaktadı. Ciddi yan etkilerinin ve reçete edilmelerinin yasaklanmış olmasına rağmen 1948 yılında kortizonun keşfinden sonra kortikosteroidlerin RA için bulunmuş kesin çözümler olduğu düşünüldü. Prednizonun başarısız olmasından sonra NSAIDler geliştirildi ve deneme-yanılma yöntemiyle başarılı bir şekilde uygulandı. Geleneksel

NSAID'lerin uygulanması özellikle gastrointestinal olmak üzere birçok yan etkiye sahipti. Bu durum COX-2, COX-3 inhibitörleri gibi daha güvenli ilaçların araştırılmasına sebep oldu. NSAID'lere yanıt uyumsuz olduğunda hastalığı düzenleyici anti romatizmal ilaçlar (DMARD) tek veya kombine kullanımda tedavi ilaçlarımızın arasına eklendi (D-penisilamini, altın tuzlarını hidroksiklorokin ve sülfasalazini kapsayan DMARD). Sonuç olarak, hastalık uygun dozlarda NSAID ve DMARD ile kontrol altına alınmadığında tekli veya kombine olarak immün supresan kullanımı rutin kullanıma girdi.

5 yıllık süreçte bu rejimle hastaların %30'unun üstünde tam remisyon görüldü. Bu remisyon ortalama 10 ay sürdü. 5 yıl sonunda hastaların yaklaşık yarısı metotreksat kullanmaya devam ederken çeyreğinden azı diğer DMARD ilaçları kullanmaya devam etti. 5 yıldan sonra yan etkilerinden ve etki yetersizliğinden dolayı uygulanmaları sonlandı. Bu tedavilere rağmen eklem erozyonları devam etti ve inatçı deformitelere, engelliliğe ile artmış mortaliteye yol açtı. Şu anda RA'da geri dönüşümsüz hasarlar oluşmadan inflamasyonu baskılamak için tam ve erken bir supresyonun gerektiği konusunda tam bir fikir birliği sağlanmıştır. Kortikosteroidlerin ciddi inflamasyonun tedavisinde tekrar en faydalı ilaçlar olmaları on yıllar almıştır. RA'nın bu tedavi tarihi hem RA da hem de diğer ciddi oto immün hastalıklarda ciddi inflamasyonun tedavisi için uygun bir tedavi seçmede model oluşturdu. Uzun süreli tedavinin amacı günlük fonksiyonelliğin bağımsızlığını artırmaktır. Eğer remisyon sağlanırsa devam ettirilebildiği kadar ettirilmelidir. Birlikte çabalayarak ulaşılabilecek, mümkün orta ve uzun süreli tedavileri belirleyen doktorken, kabul edilebilir kaliteli bir yaşamın seviyesini ve ilacın tolere edilebilir yan etkilerini belirleyen hastadır. Aynı zamanda hastalar klinik durumu, tedavinin amacını ve tedavi planını doktorlarıyla beraber kendileri belirler.

Oto immün inflamasyon, immün sürece bağlı eklem erozyonlarının röntgen görüntülümde görülmediği sürece suprese edilebilir. Metilprednizo-

lon, metotreksat ve siklosporin tek veya kombine olarak uygulanması periartiküler inflamasyonu durdurur veya inflamasyondan korur. Ek doz metilprednizol ve/ya siklofosamid vaskülitte beraber görülen RA belirtilerini kontrol altına alır. Ciddi RA, tedaviye optimal yanıtıdır (Boers v.d. 1996.). Metilprednizon ve metotreksat gibi hızlı etki immüsupresanların kombinasyonu kısa sürede en etkili tedavi elde edilir. Penisilamin, altın tuzları, hidroksiklorokin ve sülfasalazin erozyondan korunmak için çok geç olabilecek 3-6 aydan önce fayda sağlamamaktadır. RA da bazı hastalarda erozyonların 3 ay sonra x-ray görüntüleme yöntemiyle, hastalık ortaya çıktıktan 1 ay sonra da magnetik rezonans ve ultrasonografi ile gösterilmiştir.

RA süreçleri 2 yıldan az olan hastalar hala tedaviye ilımlı bir şekilde yanıt verirken, 2 yıldan fazla olanlar erozyondan korumada daha az veya çok az bir yanıt vermektedir. Sonuç olarak RA'nın erken teşhisi ve kalıcı hasarın oluşmasından önce etkili bir immüsupresan tedaviye başlamak hastalığı kontrol altına almada tedavinin vaz geçilmez unsurudur.

Eklem deformiteleri nedeniyle oluşan kronik ağrı ve engellilik hali protez uygulanmasından fayda görebilir. Uzun dönemde kalça, diz, omuz, bilek eklemlerinin eklem replasman cerrahisinden fayda görmüştür.

RA'da farmakoterapinin faydası üzerine çokça çalışmaya Cochrane veri tabanında rastlanılabılır.

Sulfasalazin üzerine olan: Sülfasalazin aktif RA olan hastalarda klinik ve istatistiksel olarak belirgin olarak fayda sağladığı görülmüştür. Tüm sağlık durumu üzerine etkisi ve radyolojik ilerleme net değildir fakat tutarlı görünmektedir (Suarez –Almazor ve v.d. 1999b)

Altın kullanımı üzerinde duran çalışma: 'Enjekte edilebilir altının ciddi toksisite yaratma riskinden dolayı kullanımı kısıtlı olsa da kısa dönem de istatistiksel olarak belirgin faydalı olduğu gösterilmiştir' (Clark ve v.d. 1999).

Penisilamin hakkındaki sonuçlar şöyledir:

'Hastalığı aktif olan hastalar üzerine penisilamin istatistiksel olarak belirgin fayda sağladığı gösterilmiştir, etkisi diğer DMARDS ilaçlara benzer olarak ortaya çıkmıştır fakat toksisitesi belirgindir. Uzun dönem fonksiyonel durum ve radyolojik ilerleme net değildir' (Suarez –Almazor ve v.d. 1999f).

Hidroksiklorokin hakkındaki görüşler:

'Hidroksiklorokinin RA tedavisi üzerine faydalı olduğu görülmüştür. Genel olarak etkileri ılımlıdır, fakat RA'lı hastaları tedavi ederken düşük toksisite profilleri göz önünde bulundurulmalıdır' (Suarez –Almazor ve v.d. 1999a).

Prednizolon kullanımı hakkında görüşler: 'Ulaşılabilir sınırlı verilere dayanan bir çalışmaya göre, orta sürede RA hastalarının tedavisinde prednizolon kullanılması, ciddi yaygın RA'nın tedavisi hesaba katıldığında, plaseboya üstündür ve aspirin veya klorokin tedavisiyle karşılaştırılabilir düzeydedir' (Criswell ve v.d. 1999).

Yine başka bir incelemenin belirttiğine göre:

Düşük doz prednizolon (günlük maksimum 15 mg'lık doz), RA'lı hastaların tedavisinde özellikle diğerleri tarafından kontrol altına alınmadıysa, aralıklarla uygulanabilir. Prednizolonun yüksek etkili olmasından kaynaklı olarak kısa dönem plasebo kontrollü düşük doz prednizolonun ve diğer oral kortikosteroidlerin klinik etkileri üzerine çalışmalar artık gerekli değildir (Gotsche ve & Joghansen 1999).

Siklofosfamid ile ilgili çalışma:

Hastalığın aktivitesi üzerine RA'lı hastalar siklofosfamid tedavisinden istatistiksel olarak belirgin fayda sağladığı gösterilmiştir. Etkisi, antimalarya veya sülfasalazin gibi diğer DMARDS ilaçlara benzer biçimde ortaya çıkmıştır, fakat metotreksattan düşüktür. Toksikitesi ciddi ve kullanımını kısıtlıyor olsa da diğer DMARDS'lerle karşılaştırıldığında dü-

şük risk oranı verilmiştir (Suarez –Almazor ve v.d. 1999d).

Siklosporin ile ilgili üç randomize klinik çalışmanın incelenmesi: 'İlerleyen RA'sı olan hastaların kısa süreli (1 yıla kadar) tedavilerinde önemli bir klinik fayda sağladığı gösterilmiştir' (Wells ve v.d. 1999).

Azatiyopirin incelemesinin sonuçları: Eklem-lerinde aktif hastalık olduğu düşünülen RA'lı hastalarda istatistiksel olarak belirgin fayda sağladığı görülmüştür. Bu deliller az sayıda hastadan elde edilmiş olsa da eski çalışmalara dahil edildi. Uzun dönem ve radyolojik olarak etkileri veri yetersizliği nedeniyle tayin edilememiştir. Diğer DMARDS'lar incelendiğinde toksisitenin daha yüksek ve en ciddi problemi olduğu gösterilmiş. Azatiyopirini diğer DMARDS'larla kıyaslandığında kullanmayı destekleyecek hiç bir kanıt bulunmamaktadır (Suarez –Almazor ve v.d. 1999e).

Metotreksat (MTX) kullanımı üzerine sistematik çalışma:

Hastaların %22'si yan etkiler nedeniyle metotreksat kullanmaktan vazgeçmiştir. Bu oran plasebo grupta ise %7 olarak bulunmuştur. RA'lı hastalarda kısa dönem MTX kullanımının istatistiksel olarak anlamlı ve belirgin bir faydasının olduğu gösterilmiştir (Suarez –Almazor ve v.d. 1999c).

Neyse ki, aşağıdakileri belirten bir çalışma da mevcuttur:

Folat desteğinin, metotreksatın, özellikle oral ve gastro intestinal yan etkilerini azalttığını destekleyen sonuçlar mevcuttur. Folik asitin folinik asitten farkı tespit edilemedi. Bu nedenle

folinik asitin maliyet-yararlılık düşünüldüğünde folik asitten daha faydalı olduğu bulunmalıdır (Ortiz ve v.d. 1999).

Bu metnin yazımı sırasında, Cochrane veri tabanında çocukluk dönemiyle ilgili RA farmakoterapisinin faydası ile ilgili sistematik bir inceleme bulunamamıştır.

III.d. Sistemik Lupus Eritematozus (SLE)

Lupus birçok klinik, inflamatuvar ve immünolojik özelliği paylaşan bir sendromlar spektrumunu yansıtmaktadır. Bu spektrum latent lupusu, neonatal lupusu, ilaçlarla tetiklenen lupusu, diskoid lupusu, SLE, ilerleyen lupusu ve anti forfolipid sendromunu içermektedir.

Hastalık erken eğerde kontrolü mümkün olan tahmin edilemeyen akut alevlenmeler ve remisyonlarla karakterize, geniş bir klinik belirti aralığına sahiptir. Eklem, cilt, böbrek, beyin, seroza, akciğer, kalp ve gastrointestinal traktı da kapsayan klinik bir yatkınlık da vardır. Histolojik olarak tekrarlayan, yaygın ve çeşitli vasküler lezyon şeklindeyken, serolojik olarak SLE immün bozuklukta görülen durumlara göre sınıflandırılmaktadır. SLE, her zaman kronik ilerleyen, yaşam boyu süren, potansiyel olarak ölümcül olan bir hastalık değildir, çünkü uzun dönem tedavi gerektirmeyen remisyonlar mümkündür.

III.d.1. SLE'nin Tedavisi

Lupus tedavisine, vital organlar geri dönüşümsüz hasar almadan önce erkenden başlanmalıdır. SLE'nin çeşitli tedavilerinden kaynaklı toksisiteyi en aza indireyecek bir bakım sürdürülmelidir. SLE'li hastalarda uzman bakımının şu tür faydaları vardır: daha az hastanede tedavi ihtiyacı, hastalığın kontrolsüz alevlenmesi, daha az böbrek hastalığı ve son aşama böbrek hastalığı olanlarda daha az diyaliz gereksinmesi, daha az tüm eklem replasman tedavisi gerektiren avasküler nekroz atakları, daha az osteoporoz ve kırık.

Daha dikkatli kullanılan steroidler ve steroid tutucu ajanlar ateroskleroz ciddiyetini azaltabilir. Ateroskleroz, günümüzde, SLE'nin doğal gidişatındaki komplikasyonu olarak kabul edilen serebrovasküler hasarlarla ve MI görülme sıklığını artırmasıyla sonuçlanır. Hasta memnuniyetini temin eden ve sağlık durumunu iyileştiren koruyucu önlemler influenza (ve şayet belirtildiyse), pnömokok aşısı, tüberküloz için erken tarama, UV ışınların tehlikelerinden korunmayı içeren hasta eğitimi, bazen diyet tavsiyesi ve hasta remisyondayken uygun egzersizleri içerir.

SLE'deki ciddi otoimmün inflamasyonun baskılanmasında, metilprednizolon, MTX, siklosporin ve siklofosfamidinin düşük doz kombinasyonları etkili olabilir. SLE'nin vaskulit, nefrotik sendrom, silioretinal komplikasyonlarını ve nöropsikiyatrik komplikasyonlarını işaret eden belirtiler metilprednizolon ve/ya siklofosfamidin ek olarak IV yolla uygulanımı ile kontrol altına alınır. Bu durumda, siklofosfamidle metilprednizolonun kombinasyonunun ajanların tek başına kullanımlarından daha etkili olduğu görülmüştür. Bu durum yalnızca erken tanı almış olan SLE hastalarının ve geri dönüşümsüz organ hasarı oluşumundan önce etkili olan immün supresyonun kontrolü için önemlidir.

IV. OSTEOARTRİT

NSAID'ler osteoartrite diğer tüm artritlerden 5 kat daha fazla reçete edilmektedir. Bu, osteoartritin tıpta en sık karşılaşılan artrit tipi olduğunu belirtiyor. Osteoartrit üç farklı süreçle sonuçlanır; inflamasyon, bozulma ve eklem kapsülünü, sinoviumu, kırıkdağı ve subkondral kemiği kapsayan onarım. Farklı derece ve yoğunlukta değişebilecek üç süreç eş zamanlı olabilmesine rağmen aktif cvre süresince inflamasyon baskındır. Bu hastalık ellerde, kalçada dizde, ayakta, dirseklerde, omuzda, lokalize olabilir ve vertebral osteoartrit gibi ortaya çıkabilir. Osteoartrit tek bir hastalık antitesi değildir çünkü farklı

bölgeler farklı risk faktörlerine maruz kalabilir ve osteoartrit sonuçları, tutulan eklem, tutulma süresine, sıklığına ve bununla birlikte inflamasyon sürecinin devam ettiğine bağlı olarak, farklı hastalar arasında fakat her bir hasta arasında da ayrı ayrı farklı olabilir.

IV.a. Osteoartritin Tedavisi

Osteoartrit tedavisi, bilinen bir kesin yolu olmadığından genellikle korunmaya yönelik tedaviler etrafında dönmektedir. Osteoartrit tedavisindeki farmakolojik yöntemler semptomları düzenleyen hızlı ve yavaş etkili ilaçları içerir. Parasetamol, NSAID ve tramadol önceliklidir. Yavaş etkili semptomları düzenleyici ilaç intraartiküler sodyum hyaluronattır. Hızlı etkili semptomları düzenleyici ilaçlar ağrıyı baskılayabilir, inflamatuvar fazda akut ve kronik aşırı kullanıma bağlı eklem hasarını tetikleyebilir. Osteoartritin inflamatuvar fazında eklem korunmasından en fazla faydalanan, özellikle yük binen eklemlerdir. Osteoartrit için hastalığı modifiye eden ilaçlar mevcut değildir. Osteoartritin inflamatuvar fazı günlük yaşamda kronik kullanıma bağlı ilerleme gösteren eklem hasarından önce hızlıca baskılanmalıdır. Cochrane veri tabanında romatoid artrit tedavisi için faydalananı içeren iki sistematik inceleme ulaşılabilir. Çalışmacıların NSAID hakkındaki yorumları şöyledir:

Bu alanda fazla sayıda yayın bulunmasına rağmen sadece birkaç randomize kontrollü çalışma bulunmaktadır. Dahası, iki veya daha fazla NSAID'yi karşılaştıran çoğu çalışma önemli bir tasarım hatası yapar. Bu inceleme, NSAID'lerin önerilen eşdeğer dozları arasındaki fark ile ilişkili hiçbir gerçek delile ulaşamadığını bildirdi. Karşılaştırılan ilaçların dozları üzerine yapılan çalışmalarda çoğu, fayda ile ilgili klinik olarak önemli farklar tespit edebilecek kadar yeterli güce sahipti. NSAIDler arasında faydaları açısından bir fark saptanamadı; diz için reçete edilecek

NSAID seçimi yaparken güvenlik hastanın kabülü ve maliyet göz önünde bulundurulmalı. (Watson v.d. 1999).

NSAIDlerle ilişkili diğer bir incelemede:

Kalça osteoartriti olan hastaların dahil edildiği çalışmalar, osteoartrit vaka tanımının ve gider maliyeti standartasyonu eksiklikleri nedeniyle zayıf olarak görünmektedir. Bu analiz temelinde kalça osteoartriti NSAID seçimi için hiçbir açık öneride bulunulamaz. Özetle, kalça osteoartriti olan hastalarda farklı NSAID'lerin toksisite ve faydaları ile ilgili yapılmış tanımlayıcı bir sıralama yoktur. Osteoartritte NSAID çalışmaları, RCT'ye göre beklenen birçok özellik kalitesinde eksiktir. Bu özelliklerin bazıları, değerlendirme sonuçlarının standardizasyonunun eksikliği ve osteoartrit için tanımlanan vakaların standardizasyonunun eksikliği içeren tüm osteoartrit çalışmalarına mahsustur (Towheed v.d. 1999).

V. OSTEOPOROZİS

Osteoporozis, kemik dokunun mikroyapısal bozulması ve düşük kemik kitlesi ile karakterize bir metabolik kemik hastalığıdır. Bu, kemik kırılabilirliği ve devamında kemik kırılma riskinde artışa neden olacaktır. Kemik mineral yoğunluğu anlamına gelen BMD, dual x-ray absorpsiyometri ile tanımlanabilmektedir. WHO standartlarına göre kemik mineral yoğunluğu en az 1 standart deviasyon (sd) altında BMD normal kemik derecesi olarak tanımlanır. Osteoporoziste kemik mineral yoğunluğu 2.5 sd'den fazla düşük BMD tanımlanırken osteopeni de (düşük kemik kitlesinde) kemik mineral yoğunluğu 1 ve 2,5 sd arasında düşük BMD tanımlanır. Birincil osteoporozise, kadınlar ve erkeklerin her ikisinde özellikle postmenopozal kadınlarda hormon yetersizliğinden kaynaklandığına inanılmaktadır. İlaçlar ve çeşitli endokrin, metabolik, otoimmün ve beslenmeyle ilgili hastalıklar ikincil osteoporozise neden olabilmektedir.

V.a. Osteoporozisin Tedavisi

Hastalıkla tetiklenen, ilaçla tetiklenen, yaşla tetiklenen ve menopoza tetiklenen osteoporozisin tümüne oranla önlenmesi daha ucuz ancak kırılmalar meydana gelir gelmez tedavi daha zordur ve pahalı bir hal almaktadır.

Osteoporozis, postmenopozal kadınlarda kalsiyum, d vitamini, bifosfonat veya hormon replasman tedavisi (HRT) ile tedavi edilebilmektedir. Özellikle üçüncü dünya ülkelerinde, yan etkiler, yüksek maliyet ve bazen de etkinliğin sınırlı oluşu kalsitonin kullanımını sınırlandırmaktadır. Romatizmal artritteki hastalık aktivitesi tarafından kemik oluşumu azaltılmaktadır, oysa steroid kullanıcılarında kemik rezorpsiyonu yükseltilmiştir. Romatizmal artritte, HRT rezorpsiyonu azaltılmaktadır. HRT'den fayda sağlayan romatizmal artritli postmenopozal kadınlar kortikosteroidlerle tedavi edilmektedir. Bununla beraber, HRT'nin düşük uyumu, bilgisizlikten dolayı gelişmekte olan ülkelerde Batı ülkeleri gibi deneysel ülkelere göre daha kötüdür.

Mevcut farmasötik tedaviler kemik kitlesini yeteri kadar çok arttıramamaktadır. HRT'li kemik mineral yoğunluğundaki artış yaklaşık 10 yıllık periyotta %13,1'dir -ki bu oran menopoz sonrası kaybedilen kemik kitlesinden daha azdır. Günümüzde osteoporozis denetimi için en uygun maliyetli yaklaşım birincil korumadır.

VI. KRİSTAL BİRİKİM HASTALIĞI

Kristal birikimle ilgili eklem rahatsızlıkları: akut gutlu artrit ve monosodyum ürat kristallerinden dolayı kronik tofus gutlu artrit; kalsiyum pirofosfat dehidrat kristallerinin neden olduğu kronik pirofosfat eklem rahatsızlıkları ve akut yalancı gut; akut kalsifik periartrit; akut hidrokksiapatit artrit; temel kalsiyum fosfat-hidrokksiapatit kristallerinin bozulmasından dolayı Milwaukee-omuz sendromunu içeren kronik hidrokksiapatit artritidir.

VI.a. Gut

Gut hiperürisemiye sekonder monosodyum ürat, monohidrat kristallerinin birikimiyle oluşan (monosodyum ürat depo hastalığı) bir inflamatuvar yanıtıdır. Hiperürisemi, serum ürat konsantrasyonunun erkeklerde $>0,7\text{mg/dl}$, kadınlarda $>0,6\text{mg/dl}$ olmasıdır. Hiperürisemi, aşırı üretimin (vakaların %10-15'i) veya üratın renal atılımındaki azalmanın (vakaların %85-90'ı) sonucudur ki bu 24 saatte 400mg ürik asitten daha azdır. Ürat klirensinin $<6/\text{dl}$ olması veya üratın kreatin klirensine oranının %6'dan küçük olması üratın yetersiz atılımı olarak değerlendirilir. Hiperürisemi temeli sıklıkla azalmış ürat atılımı ve pürin içerikli diyetin aşırı tüketimi kombinasyonu ile ilişkilidir. Gutun kliniği inflamatuvar artrit tekrarlayan akut atakları, tofaze birikimleri ürik asit nefrolitiazisi ve sonunda kronik nefropati şeklinde ortaya çıkar. Bu ortaya çıkan klinik durum, ürat kristallerinin eklemlerde, dokularda, renal tübüllerde ve parankimde çökmesi nedeniyle olur. Gut diğer artrit formlarına kıyasla daha kolay tedavi edilebilir ve kontrol altına alınabilir.

VI.a.1. Gut ve hiperüriseminin tedavisi

Özellikle gut ve hiperürisemi de, kristal birikimle giden hastalıkların farmasötik tedavisi etkilidir. Gutun tedavisi: 1) akut atakların yok edilmesi; 2) tekrarlayan atakların engellenmesi; 3) tofus, nefrolitiazis ve nefropati gibi kronik gut komplikasyonlarının geri çevrilmesi ve profilaksisi üzerinde yoğunlaşmaktadır.

Obeziteyi, hipertansiyonu, aşırı alkol tüketimini ve hiperlipidemiği düşürmek için hayat tarzının düzeltilmesi bu üç hedefle başarıya ulaşmak çok önemli olmaktadır. Bu nedenle, genel pratisyenler veya aile hekimlerince gut en iyi şekilde tedavi edilebilmektedir.

Tablo 8.2: Gut ve hiperürisemide kullanılan ilaçlar

İlaçlar	Dozaj	Yan Etkiler
NSAID		
İndometasin	2 gün için günde dört kez 50 mg, daha sonra günde üç kez 50 mg ve üç kez 25 mg, son olarak ılı artrit tamamen yatıştıktan 1-2 gün sonra bitirilir	GI rahatsızlığı, baş ağrısı, baş dönmesi, halsizlik, hipertansiyon
Ibuprofen	Günde üç kez 800 mg ve daha sonra günde dört kez 400 mg'ye indirilir	GI reaksiyonları, baş ağrısı
Diklofenak	Günde üç kez 50 mg ve sonrasında günde üç kez 400 mg'ye düşer	GI reaksiyonları ve baş ağrısı
Naprosen	Başlangıç 200 mg, sonrasında günde dört kez 100 mg	GI reaksiyonları ve baş ağrısı
Piroksikam	5 gün boyunca günde bir kez 40 mg	GI reaksiyonları ve baş ağrısı
Sulindak	Başlangıç 200 mg, sonrasında günde 4 kez 100 mg	GI reaksiyonları ve baş ağrısı
Kolsişin	Başlangıç 1 mg, artrit yatışmaya ve yan etkiler ortaya çıkıncaya dek 2 saat aralıklarla 5 mg	Mide bulantısı, diyare, kusma
Hipürisemikler		
Allopurinol	Başlangıçta 50-100 mg/gün ve kademeli olarak 3-4 haftada günde 300 mg/gün'e çıkar	Deride raş, Steven-Johnson sendromu, GI rahatsızlığı
Ürikozürükler		
Probenesid	Başlangıçta 0.5 g/gün ve kademeli olarak günde iki veya üç kez 1-3'e çıkar	Baş ağrısı, iştah kaybı, mide bulantısı veya kusma
Sülfünpirazon	Başlangıçta günde iki kez 50 mg, sonra günde iki kez 100'ye ardından da günde iki kez 200 mg'ye çıkar. Bazın günde iki kez 400 mg verilir.	Sırt alt kısmında veya ayaklarda ağrı, dizürü
Benzbromaron	Başlangıçta kahvalıda 25-50 mg, minimal elekran dozdan günde üç kez e kadar artırılabilir	Diyare ve deride raş

G.I. gastrointestinal trakt.

Akut gut tedavisinde kolşisin ve/ya NSAID etkilidir. Kolşisin, özellikle kombine hepatorenal hastalığı ve renal yetmezliği olan hastalar da daha dikkatli kullanılmalıdır. Diyalize edilemediği için kronik hemodiyaliz hastalarında kolşisin kullanımından kaçınılmalıdır. Etki oluşana kadar geçen sürede NSAID kolşisine göre daha üstündür. Gut tedavisinde kullanılan NSAID dozunun, genel teröpatik aralığın üst limiti veya üstünde olduğu gözetilmelidir. NSAID ve kolşisin kontrendike olduğu veya gut hastaları içinde bu ilaçlara karşı direnç geliştiğinin gösterilmesi durumunda parenteral yoldan kullanılan kortikosteroidler etkili bir alternatif olabilmektedir. Sistemik tedavilere direnç gösteren gut hastalığına tutulmuş eklemlerde intraartiküler kortikosteroidler etkilidir. Ürat konsantrasyonlarının önlenmesi < %5 mg ve tekrarlayan atakların yok edilmesi < %4 mg ile baskılanması ve onarılması, gutu önlemektedir. Hiperüriseminin çevresel düzeltilebilir sebepleri en aza indirilmeli ya da yok edilmelidir. İlaçlar, akut gut artrit kontrolünde etkili, hiperürisemi kontrolünde ise etkisizdir.

Allopurinol, ürat üretimini azaltmakta ve birincil ve ikincil aşırı ürat üretiminde kullanılmaktadır. Probenesid, benzbromaron ve sülfünpirazon gibi ürikozürük ilaçlar (Tablo 8.2), üratın temizlenmesini ve üratın temizlenmiş fraksiyonel atılımı artırır. Bu ajanlar, yetersiz ürat atılımında kullanılmaktadır. Tropikal ve astropikal iklimlere sahip gelişmekte olan ülkelerde ürolitiasis görülme sıklığı %40'ın üstündedir. Ürikozürüklerin kullanımı, ürolitiasis hikayesi bulunan hastalarda kontrendikedir. Ürolitiasis hikayesi olmayanlarda ürikozürükler, dehidratasyon riskinin yüksek olduğu durumlarda özel tedbirlerle halen uygulanabilmektedir.

Çalışma sırasında, Cochrane veri tabanında gutun farmakoterapisinin faydaları ile ilgili hiçbir sistematik incelemeye rastlanmamıştır.

VII. İNFEKSİYÖZ ARTRİT

İnfeksiyöz artritler viral, bakteriyel ve fungal artritleri içermektedir. İnfeksiyöz artrit riski, otoim-

mün hastalığı ve immün yetmezliği olan hastalarda yüksektir. Akut bakteriyel artritler, çoğunlukla yaşlılarda ve 15 yaşından küçüklerde kan yolu ile yayılmadan ortaya çıkmaktadır. Akut monoartrit ve ateş, eklem enfeksiyonu şüphesini yükseltmektedir.

VII.a. İnfeksiyöz Artrit Tedavisi

İnfeksiyöz artrit, kültür sonuçları beklenirken geniş-spektrumlu antibiyotik ile derhal tedaviye başlanmalıdır. Sebepler, 24 saat içerisinde geri dönüşü olmayan eklem hasarı yapabilen gram negatif gonokoklar gibi belirli bakterilerin sebep olduğu akut enfeksiyöz artritir. Deri enfeksiyonları, özellikle bacak veya ayakta lokalize ise, immün yetmezliği olan hastalarda eklem enfeksiyonunu engellemek için gecikmeden antibiyotikle tedaviye başlanmalıdır. Aspirat kültürleri ve/ya biyopsi sonuçları bilindiği zaman, spesifik antimikrobiyel ajanlar derhal infüzyon yoluyla verilmelidir. Tüberküloz nedeniyle oluşan kronik enfeksiyöz artrit, gelişmekte olan ülkelerde ender değildir. Eklem tüberkülozu akciğer tüberküloz tedavisi ile karşılaşıldığında tüberküloz basili eradike etmek için tüberkülostatik ilaçların kombinasyonu gibi daha ileri tedaviler gerektirmektedir. Artritlerin diğer formlarının tedavisinde de benzer şekilde lokal dinlenme ve eklem korunması hızlı iyileşme için istenmektedir.

VIII. ÖZET

Otoimmün bozukluklar, akut travma ya da kronik aşırı kullanım nedeniyle oluşan yumuşak doku enfeksiyonları, alıta yatan hastalıkların farmasötikal terapisi ile aşırı kullanımın ve akut travmanın engellenmesi, kortikosteroidlerin intralezyonel enjeksiyonu, lokal istirahat ve analjezikler ile etkili tedavi edilebilmektedir. Romatizmal hastalıklar, otoimmün inflamasyonun erken döneminde düşük doz selektif immünespresantların kombinasyonla-

nyla etkili şekilde baskılanır. Oral ve parenteral immünespresantların kullanımı ve kortikosteroidlerin intralezyonel ve intra-artiküler enjeksiyonları bazen uzmanlık ve beceri gerektirmektedir. Aneljeziklerin ve NSAID'nin halen romatizmal ağrı tedavisinde majör rolü bulunmaktadır. Bazı ciddi hastalıklar ve komplikasyonlardan farklı olarak romatolojik hastalıklar, bir romatoloji uzman gözetimi ve rehberliği denetiminde pratisyen hekimler tarafından tedavi edilebilir.

KAYNAKÇA

- Boers M, Verhoeven AC, Markusse HM v.d. (1996) Combination of step down steroids, methotrexate, and sulfasalazine in early rheumatoid arthritis (COBRA trial). *Arthritis Rheum* 39 (Suppl.), S104.
- Bologna C, Jorgensen C, Sany J (1996) Association of methotrexate and corticosteroids in the treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 14, 401-6.
- Caccavo D, Lagana B, Mitterhofer AP v.d. (1997) Long-term treatment of systemic lupus erythematosus with cyclosporin A. *Arthritis Rheum* 40, 27-35.
- Clark P, Tugwell P, Bennet K v.d. (1999) Injectable gold for rheumatoid arthritis (Cochrane Review). In *The Cochrane Library, Issue 4*. Oxford, update Software.
- Criswell LA, Saag KG, Sems KM v.d. (1999) Moderate-term, low-dose corticosteroids for rheumatoid arthritis (Cochrane Review). In *The Cochrane Library, Issue 4*. Oxford, update Software.
- Darmawan J (1998) Pharmaceutical therapy of severe rheumatoid arthritis. *Med Progr IS*, 10-16.
- Darmawan J, Valkenburg HA, Muirden KD, Wigley RD (1995) The prevalence of soft tissue rheumatism, a World Health Organization International League Against Rheumatism COPCORD study. *Rheumatol Int* 15, 121-4.
- Dias J, Veloso VG, Msiska R v.d. (1998) Antiretroviral therapy and its political and social context in Brazil. *Int Conf AIDS* 12, 994-5 (abstract no. 44298).

- Eastell R (1995) Management of corticosteroid-induced osteoporosis. UK Consensus Group Meeting on Osteoporosis. *J Int Med* 237, 439-47.
- Gotzsche PC, Johansen HK (1999) Short-term, low-dose corticosteroids and non-steroidal anti-inflammatory drugs for rheumatoid arthritis (Cochrane Review). In *The Cochrane Library, Issue 4*. Oxford, update Software.
- Gran JT, Husby G (1992) Ankylosing spondylitis: current drug treatment. *Drugs* 44, 585-603.
- Hedstrom SA (1997) Septic bone and joint infections. *Curr Opin Rheumatol* 9, 317-20.
- Jones G, Crotty M, Brooks P (1999) Interventions for psoriatic arthritis (Cochrane Review). In *The Cochrane Library, Issue 4*. Oxford, update Software.
- Langford CA (1997) Chronic immunosuppressive therapy for systemic vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 9, 41-7.
- Machold KP, Eberl G, Leeb BF v.d. (1998) Early arthritis therapy: rationale and current approach. *Rheumatol* 25 (Suppl. 53), 13-19.
- Ortiz Z, Shea B, Suarez Almazor M v.d. (1999) Folic acid and folic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis (Cochrane Review). In *The Cochrane Library, Issue 4*. Oxford, update Software.
- Russell AS, Darmawan J, Scott DL v.d. (1994) Guidelines for use of antirheumatic drugs. *J Rheumatol* 21 (Suppl. 41), 79-81.
- Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B v.d. (1999a) Antimalarials for rheumatoid arthritis (Cochrane Review). In *The Cochrane Library, Issue 4*. Oxford, update Software.
- Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B v.d. (1999b) Sulfasalazine for rheumatoid arthritis (Cochrane Review). In *The Cochrane Library, Issue 4*. Oxford, update Software.
- Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B v.d. (1999c) Methotrexate for rheumatoid arthritis (Cochrane Review). In *The Cochrane Library, Issue 4*. Oxford, update Software.
- Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B v.d. (1999c) Cyclophosphamide for rheumatoid arthritis (Cochrane Review). In *The Cochrane Library, Issue 4*. Oxford, update Software.
- Suarez-Almazor ME, Spooner C, Belseck E (1999e) Azathioprine for rheumatoid arthritis (Cochrane Review). In *The Cochrane Library, Issue 4*. Oxford, update Software.
- Suarez-Almazor ME, Spooner C, Belseck E (1999e) Penicillamine for rheumatoid arthritis (Cochrane Review). In *The Cochrane Library, Issue 4*. Oxford, update Software.
- Toivanen A, Toivanen P (1996) Reactive arthritis (makale özeti). *Curr Opin Rheumatol* 8,334-40.
- Towheed T, Shea B, Wells G, Hochberg M (1999) Analgesia and non-aspirin, non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis of the hip (Cochrane Review). In *The Cochrane Library, Issue 4*. Oxford, update Software.
- Watson MC, Brookes ST, Kirwan JR, Faulkner A (1999) Non-aspirin, non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis of the knee (Cochrane Review). In *The Cochrane Library, Issue 4*. Oxford, update Software.
- Wells G, Hagenauer D, Shea B v.d. (1999) Cyclosporine for rheumatoid arthritis (Cochrane Review). In *The Cochrane Library, Issue 4*. Oxford, update Software.