

KOAH'DA HAVA YOLU OBSTRÜKSİYONUNUN KISA ETKİLİ İNHALE BRONKODİLATÖRE YANITININ FEV₁ VE FIV₁ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

EVALUATION OF THE RESPONSE OF AIRWAY OBSTRUCTION TO
SHORT-ACTING INHALED BRONCHODILATORS WITH USING FEV₁
AND FIV₁ IN COPD PATIENTS

Enver YALNIZ

Serpil TEKGÜL

M. Ali UÇAR

Mine GAYAF

Naime TAŞDÖĞEN

Berna KÖMÜRCÜOĞLU

Emel PALA ÖZDEN

Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

Anahtar sözcükler: KOAH, FIV₁, bronkodilatör tedavi, havayolu obstrüksiyonu

Key words: COPD, FIV₁, broncodilator therapy, airway obstruction

ÖZET

KOAH'da hava akımı kısıtlamasının kısa etkili inhale bronkodilatöre yanıtının belirlenmesinde FEV₁ düzeyinin ölçümü sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. FEV₁, özellikle amfizem ile birlikte olan KOAH'da bronşöllerin kollapsı nedeni ile tartışmalı sonuçlar verebilirken, FIV₁ ölçümü sırasında kollaps gelişmediğinden veriler daha sağlıklı olabilmektedir. Bu çalışmadaki amacımız KOAH'da hava yolu obstrüksiyonunun kısa etkili bronkodilatöre yanıtının değerlendirilmesinde FIV₁'in FEV₁ ölçümüne göre duyarlılığını belirlemektir. Çalışmada KOAH tanısı almış ve solunum fonksiyon testine (SFT) göre reversibilitesi olmayan 49 hasta incelendi. Hastalara 200 µg salbutamol inhalasyonu öncesi ve inhalasyondan 30 dak. sonra SFT uygulandı. Bronkodilatör öncesi FEV₁ ve FIV₁ değerleri belirlenerek, FEV₁ ile FIV₁ değerlerindeki değişimler Wilcoxon analiz yöntemi ile karşılaştırıldı. 49 hastanın 9'u kadın, 40'ı erkekti ve ort. yaş 62.8 idi. Hastaların bronkodilatör öncesi ort. FEV₁ ve FIV₁ değerleri sırasıyla 1.027±0.464 ve 1.567±0.860 idi. Bronkodilatör sonrası FEV₁ 1.092±0.428 FIV₁ ise 1.829±0.913 olarak saptandı. FEV₁ düzeylerindeki değişim (ΔFEV₁) 0.006±0.114, FIV₁ düzeylerindeki değişim (ΔFIV₁) 0.261±0.522 olarak tespit edildi ve aralarındaki fark istatistiksel

SUMMARY

The measurement of FEV₁ is widely used method to determine the response to inhaled short-acting bronchodilators in airway limitation in COPD. The measurement of FEV₁ is confounded in patients with emphysema by the collapse of the bronchi, which doesn't occur when measuring FIV₁. We aimed to show whether FIV₁ is more sensitive than FEV₁ to assess the response of airway obstruction to short-acting bronchodilators in COPD. We studied 49 COPD patients with no reversibility in pulmonary function tests (PFT). The values for FIV₁ and FEV₁ are recorded before and after inhalation of 200 microgram salbutamol. Changes of FIV₁ and FEV₁ (ΔFIV₁ and ΔFEV₁) are compared with the test by Wilcoxon. Of 49 patients 9 were women and 40 were men; mean age 62.8. FIV₁ and FEV₁ measurements of the patients before inhaled bronchodilator were 1.567±0.860, 1.027±0.464, respectively. After inhalation the mean value for FEV₁ was 1.092±0.428 and FIV₁ was 1.829±0.913. ΔFEV₁ was 0.006±0.114 and ΔFIV₁ was 0.261±0.522 and there was a significant difference (p< 0.05).

açından anlamlı idi ($p < 0.05$). KOAH ağırlık derecesine göre hastalar incelendiğinde, evre 3 grubunda FIV₁'deki değişim, FEV₁ değişimine göre istatistiki olarak anlamlı derecede yüksekti ($p < 0.05$). Sonuç olarak; zorlu ekspirasyon sırasında bronşiollerdeki kollaps nedeni ile hava yolu obstrüksiyonunun bronkodilatör tedaviye yanıtının değerlendirilmesinde FIV₁ düzeyinin belirlenmesinin, FEV₁'e göre daha uygun bir yöntem olduğu kanısına vardık.

GİRİŞ

Kronik obstrük tif akciğer hastalığı (KOAH) kısmi reversibilite gösteren, progresif ve yavaş seyirli hava akımı kısıtlılığı ile karakterize bir hastalıktır. KOAH'taki en belirgin fizyopatolojik değişim olan hava akımı kısıtlanması iki şekilde ortaya çıkabilir. Bunlardan biri; hava yollarında yeniden yapılanmaya bağlı olarak ortaya çıkan daralmanın hava akımına karşı rezistansı arttırması, diğeri ise proteolitik doku harabiyetine bağlı olarak akciğerin elastik recoil gücünde azalma olması ve bunun sonucunda ekspiratuvar hava akımı için gerekli olan sürücü basıncın azalmasıdır. Normal koşullarda periferik hava yollarını açık tutan etken hava yolunu çevreleyen akciğer parankiminin elastik recoil gücüdür. Amfizemde ortaya çıkan doku harabiyeti sonucunda alveollerin hava yollarına uyguladıkları işınsal çekiş azalmakta, bu da hava yollarında daralmaya neden olmakta ve destek dokusunu kaybeden hava yolu kollabe olmaktadır.

Hastalığın evrelendirilmesinde klinik semptom ve bulguların yanısıra FEV₁ (1. saniye zorlu ekspiratuvar volüm) ve FEV₁/FVC (zorlu vital kapasite) oranındaki azalma kriter olarak kullanılmaktadır. Dolayısıyla KOAH fizyolojik olarak tanımlanan bir hastalıktır ve bu hastalığın değerlendirilmesinde spirometrik testlerin büyük önemi bulunmaktadır (1-3).

KOAH'ta hava akımı kısıtlamasının kısa etkili inhale bronkodilatöre yanıtının belirlenmesinde FEV₁ düzeyinin ölçümü sıklıkla

In relation to severity of COPD, we showed in stage 3 a greater Δ FIV₁ than Δ FEV₁ ($p < 0.05$). We concluded that during forced expiratory ventilation because of the collapse of the bronchi, FIV₁ is superior to FEV₁ in the assessment of the airway obstruction to bronchodilator therapy.

kullanılan bir yöntem olmasına karşın FEV₁, özellikle amfizem ile birlikte olan KOAH'da bronşiollerin kollapsı nedeni ile tartışmalı sonuçlar verebilmektedir. FIV₁ (1. saniye zorlu inspiratuvar volüm) ölçümü sırasında ise kollaps gelişmediğinden veriler daha sağlıklı olabilmektedir. Biz de çalışmamızda KOAH'da hava yolu obstrüksiyonunun inhale bronkodilatöre yanıtının değerlendirilmesinde FIV₁'in FEV₁ ölçümüne göre duyarlılığını belirlemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları polikliniğine başvuran, ATS kriterlerine göre KOAH tanısı almış ve solunum fonksiyon testine (SFT) göre reversibilitesi olmayan (FEV₁'de beklenenin %12'den fazla ya da 200 ml üzerinde değişim olması) 49 hasta incelendi. Spirometrik ölçüm hastanın klinik olarak stabil olduğu ve en az 4 haftadır solunum yolu enfeksiyonunun bulunmadığı bir dönemde ve sabah 09:00 ile 12:00 saatleri arasında hastalar oturur pozisyonda iken yapıldı. Hastaların kullandığı bronkodilatör ilaçlar testten 12 saat önce kesildi. Kısa etkili beta-2 agonist ajan olan salbutamolden 2 puf (ÖDİ ile 200 µg) inhalasyonu öncesi ve inhalasyondan 30-45 dak. sonra SFT uygulandı. Her olguda en az üç başarılı ölçüm yapılarak en iyi ölçüm sonucu değerlendirilmeyle alındı. Ölçümler "Flow handy Zan 100"

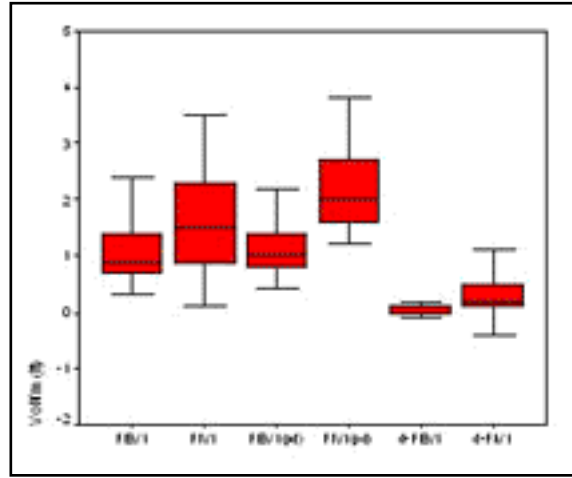
spirometri cihazı ile yapılarak FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, FIVC ve FIV₁ değerleri kaydedildi. Bronkodilatör öncesi FEV₁ ve FIV₁ değerleri belirlenerek, bronkodilatör sonrası FEV₁ ile FIV₁ değerlerindeki değişimler istatistiksel olarak Wilcoxon analiz yöntemi ile karşılaştırıldı. Hastalar ayrıca GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) rehberine göre hastalık ağırlık derecesine göre sınıflandırıldı ve her bir grup hasta FEV₁ ve FIV₁ değerleri açısından ayrı ayrı tekrar değerlendirildi.

BULGULAR

49 hastanın 9'u kadın, 40'ı erkekti ve ort. yaş 62.8 idi. Hastaların bronkodilatör öncesi ort. FEV₁ ve FIV₁ değerleri sırasıyla 1.027±0.46 lt. ve 1.567±0.86 lt. idi. Bronkodilatör sonrası FEV₁ 1.092±0.42 lt., FIV₁ ise 1.829±0.91 lt. olarak saptandı. Hastaların FEV₁ düzeylerindeki değişim (-FEV₁) 0.006±0.11 lt., FIV₁ düzeylerindeki değişim (-FIV₁) ise 0.261±0.52 lt. olarak tespit edildi ve aralarındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı idi (p< 0.05). Hastaların bronko-

dilatör öncesi ve sonrası ort. FEV₁ ve FIV₁ değerleri ile ort. -FEV₁ ve -FIV₁ düzeyleri Tablo 1 ve Şekil 1'de gösterilmiştir.

Çalışmaya alınan hastaları GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) KOAH ağırlık derecesine göre gruplandırdığımızda, evre 1 grubuna dahil hasta-



Şekil 1. Hastaların bronkodilatör öncesi ve sonrası ort. FEV₁ ve FIV₁ değerleri ile ort. FEV₁ ve FIV₁ düzeyleri.

Tablo 1. Hastaların bronkodilatör öncesi ve sonrası ort. FEV₁ ve FIV₁ değerleri ile ort. FEV₁ ve FIV₁ düzeyleri

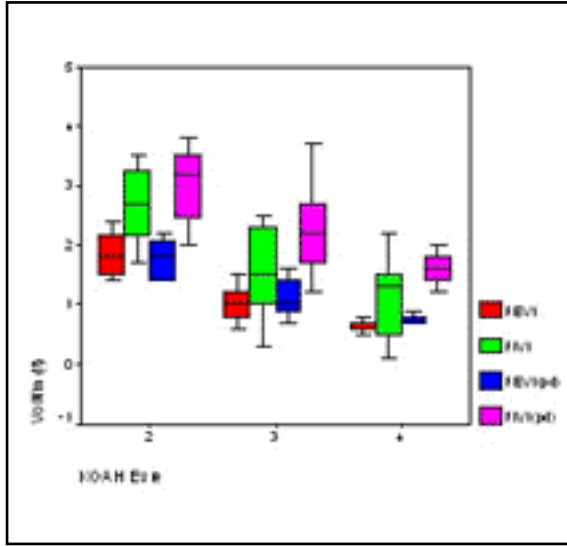
FEV ₁ (lt)	1.027 ± 0.46	FIV ₁	1.567 ± 0.86
FEV ₁ (pd) (lt)	1.092 ± 0.42	FIV ₁ (pd)	1.829 ± 0.91
-FEV ₁ (lt)	0.006 ± 0.11	-FIV ₁	0.261 ± 0.52

pd: inhale bronkodilatör sonrası.

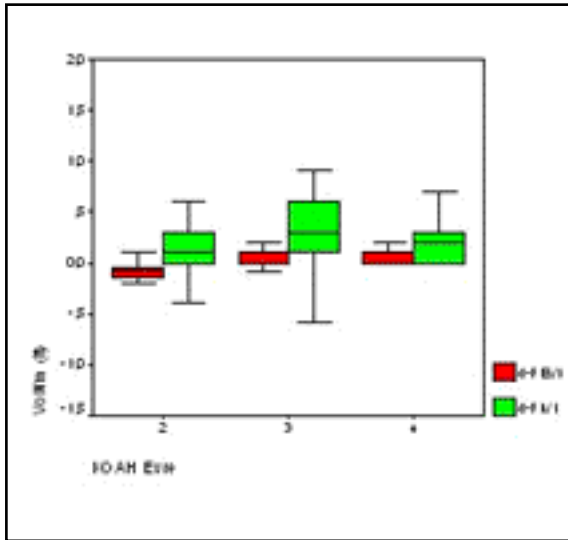
Tablo 2. KOAH şiddetine göre evrelendirilen hastaların bronkodilatör öncesi ve sonrası ort. FEV₁ ve FIV₁ değerleri ile ort. FEV₁ ve FIV₁ düzeyleri.

	Evre 2	Evre 3	Evre 4
FEV ₁ (lt)	1.843 ± 0.15	1.044 ± 0.05	0.665 ± 0.03
FEV ₁ (pd) (lt)	1.757 ± 0.17	1.128 ± 0.06	0.765 ± 0.05
-FEV ₁ (lt)	0.080 ± 0.04	0.080 ± 0.01	0.100 ± 0.02
FIV ₁ (lt)	2.671 ± 0.27	1.556 ± 0.14	1.129 ± 0.17
FIV ₁ (pd) (lt)	2.986 ± 0.27	2.232 ± 0.13	1.682 ± 0.09
-FIV ₁ (lt)	0.128 ± 0.12	0.360 ± 0.10	0.170 ± 0.14

pd: inhale bronkodilatör sonrası.



Şekil 2. KOAH şiddetine göre hastaların bronkodilatör öncesi ve sonrası ort. FEV₁ ve FIV₁ değerleri.



Şekil 3. KOAH şiddetine göre sınıflandırılan hastaların ort. FEV₁ ve FIV₁ düzeyleri.

mız yoktu. Hastaların 7'si evre 2, 25'i evre 3 ve 17'si evre 4 grubuna dahildi. Evrelere göre hastaların bronkodilatör öncesi ve sonrası ort. FEV₁ ve FIV₁ değerleri ile ort. FEV₁ ve FIV₁ düzeyleri Tablo 2 ve Şekil 2'de belirtilmiştir.

Evrelere göre FEV₁ ve FIV₁ değişimleri değerlendirildiğinde; evre 3 grubunda FIV₁'deki değişim, FEV₁ değişimine göre istatistiki olarak anlamlı derecede yüksekti (p< 0.05). KOAH şiddetine göre sınıflandırılan hastaların ort. FEV₁ ve FIV₁ düzeyleri Şekil 3'te gösterilmiştir.

TARTIŞMA

KOAH inhale bronkodilatör ile tam olarak geri dönüşü olmayan hava yolu obstrüksiyonu ile karakterizedir. Hastalığın fizyopatolojisindeki iki temel mekanizmadan biri olan kronik inflamasyon remodelinge ve küçük hava yollarında daralmaya yol açarken, parankim hasarı sonucu elastik recoil gücünün azalması ekspirasyon süresince hava yollarının açıklığının sürdürülmesini güçleştirir (2).

Maksimal akım oranlarının, örneğin FEV₁'in ölçümünün, KOAH tanısı ve ağırlığının değerlendirilmesinde tartışılmaksızın kabul edilen bir diagnostik yöntem olmasıyla birlikte, yakın zamanda yapılmış araştırmalar bronkodilatör etkinliğinin klinik olarak ortaya konulmasında kısıtlamalar olduğunu göstermiştir (4).

KOAH, akciğer kompliyansında ve elastik recoil'ındaki değişiklikler yanısıra, progresif hava yolu kısıtlılığı ile karakterize bir hastalıktır ki hiperinflasyonla kendini gösterir. Bundan dolayı, bir bronkodilatörün etkinliğinin KOAH'lı hastada anlaşılabilmesi, akciğer volümlerinin ölçümünü kapsamalıdır. Günümüzde kabul edilmektedir ki, FEV₁'deki değişimlerin gösterilmesi, dispnedeki değişimleri yansıtmada yeterli değildir (5). Bronkodilatör reversibilite testi KOAH'lı hastalarda belirgin astmatik komponenti dışlamada önemli iken ağır hastalıkta semptomatik yararın gösterilmesinde relatif olarak inefektiftir (6). Yapılan çalışmalarda, bronkodilatör tedavi ile hastaların başta dispne olmak

üzere semptomlarında az alma, yürüme mesafesi ve egzersiz kapasitesinde artış olmasına karşın bu iyileşmenin spirometrik parametrelerle bağlantılı olmadığı gösterilmiştir. Bu da reversibilite testi negatif olan hastaların da tedaviden yarar görebileceğini ve testin bronkodilatör tedaviye başlamak veya sürdürmek için ölçüt alınmaması gerektiğini göstermektedir (7,8). Pellegrino ve ark. (9), kronik havayolu obstrüksiyonu bulunan hastalarda yaptıkları bir çalışmada, bronkodilatör ilaçlara fonksiyonel yanıtın gösterilmesinde FEV₁ değişiminin belirlenmesinin sıklıkla yetersiz kaldığını belirtmişlerdir.

Akciğer ve hava yolu elastisitesi kaybının yol açtığı ekspiratuar hava yolu kollapsı ve akım kısıtlaması hipotezine bağlı olarak, hava yolu kollapsının konvansiyonel zorlu ekspiratuar manevralar sırasında gelişmesi nedeni ile, bronkodilatörlerin etkisi yanlış değerlendirilebilir, ya da olduğu değer altında belirlenebilir (10,11). Zorlu ekspiratuar manevraları sırasında, azalmış elastik recoil'e bağlı hava yolu kollapsı nedeni ile inhale bronkodilatör sonrası düz kas hücrelerinin relaksasyonu olmaz. Zorlu inspiratuar sırasında ise negatif intraplevral basınç nedeni ile bu hava yolu kollapsı gelişmez ve bronkodilatör sonrası düz kas hücre relaksasyonu engellenmez. İspirasyonda transmural basınç etkisiyle hava yolları açık olduğundan inspiratuar akımlar genellikle korunmuştur (12-14). Bu nedenle reversibilite değerlendirmesinde FIV₁ ölçümü, FEV₁ ölçümüne göre bronkodilatör yanıtı daha iyi gösterilir. Bu ayrıca KOAH'ta belirgin FEV₁ değişikliği olmamasına karşın bronkodilatör tedavi sonrası dispne değişimi de açıklar. Son yıllarda yapılan araştırmalarda FIV₁ değişimi dispne ile FEV₁ değişimine göre daha ilişkili bulunmuş ve bronkodilatör etkisinin KOAH'lı hastalarda zorlu inspirasyon sırasında daha iyi değerlendirilebileceği belirtilmiştir (12).

İspiratuar akım çok iyi korunsa bile, şiddetli amfizem sıklıkla ekspiratuar akışta çok hızlı bir azalmaya neden olur. Amfizemde havayolları, yapısında var olan destek elastik dokunun kaybına bağlı olarak, zorlu ekspirasyon sırasında hızlı kollapsa ve/veya daralmaya açıktır. İspirasyon sırasında ise, kolayca genişler, inspiratuar akış korunur. Taube ve ark. (10)'nın yapmış oldukları çalışma sonucunda KOAH'da inhale B₂ agonist etkisinin zorlu inspirasyon sırasında ekspirasyondan daha doğru ifade edilebilir olduğu görülmüş ve KOAH'lı hastalarda bronkodilatasyonun değerlendirilmesinin zorlu inspirasyonla yapılmasının ümit vaat eden bir araç olduğu kanısına varılmıştır. Çalışmada, bronkodilatör inhalasyonu sonrası Pimax'ın değişmediği ve FIV₁ ile dispne arasındaki korelasyonun ağır KOAH hastalarında en iyi parametre olmasının nedeninin, sadece zorlu inspirasyon sırasında maskelenmeyen bronkomotor tonustaki değişim olduğu belirtilmiştir. Yine salin inhalasyonunun etkisini belirlemek için yapılan bir başka çalışmada, olgulardaki FIV₁ değişiminin FEV₁ değişiminden büyük, FIV₁'deki değişimin IVC ile benzer olduğu bulunmuştur. Çalışmanın sonucunda hem FEV₁ hem FIV₁'de salin ile inhalasyon sonucu bir kötüleşme olmasına karşın, FIV₁'in hava yolu kollapsından daha az etkilendiği için FIV₁ ölçümünün daha avantajlı bir yöntem olduğu belirtilmiştir (15).

Biz de çalışmamızda kısa etkili inhale bronkodilatör sonrası SFT uygulanan hastalardaki ortalama FIV₁ değişimini FEV₁ değişiminden yüksek bulduk ve bunu daha önce yapılmış çalışmalarda ortaya konulan sonuca benzer şekilde ekspiratuar sırasında hava yollarının kollabe olması nedeni ile bronkodilatöre yanıtı iyi yansıtamamasına bağladık. KOAH ağırlık derecesine göre FEV₁ ile FIV₁ düzeylerindeki değişimler gruplar arasında karşılaştırıldığında, evre 3 grubundaki hastalarda, obstrüksiyon ve amfizem düzeylerinin daha ağır olması nedeni ile evre 2

grubundaki hastalara göre FIV₁ değişimi FEV₁ değişiminden daha yüksek olarak izlendi. Evre 4 grubundaki hastalarda FIV₁ değişiminin FEV₁ değişimine göre daha yüksek bulunmamasını ise, bu hastalarda izlenen ileri derecede obstrüksiyon sonucu inspiratuar akımların da ekspiratuar akımlar gibi azalmasına bağladık.

İnspiratuar akım ölçümleri ile ilişkili en büyük tereddüt bu manevraların tekrarlanabilirlikleri ile ilgilidir. Çünkü bu ölçümlerin klinik uygulanabilirliği güvenli şekilde tekrarlanabilme özelliğine bağlıdır. İnspirasyon eğrisi efora bağımlıdır, bu nedenle submaksimal efora karşı çok duyarlıdır, buna karşın ekspiratuar eğri büyük ölçüde efordan bağımsızdır. FEV₁'in tekrarlanabilirliği konusunda fikir birliği mevcutken henüz FIV₁ ölçümü için bu kadar kesin veri yoktur ve bu konuda çalışmalar sürmektedir. 2002'de yayımlanan bir çalışmada, FIV₁'in tekrarlanabilirliğinin özellikle de yüzde değişim olarak

FEV₁ ile benzer olduğu belirtilmiştir. Bu araştırmada, bir B₂ agonist ya da antikolinergik inhalasyonundan sonra zorlu inspiratuar volümlerdeki değişikliklerin tekrarlanabilirliği, zorlu ekspiratuar volümlerdeki değişikliklerde olduğu gibi bulunmuştur. Ayrıca dispnenin hafif KOAH'ı olanlarda hem FIV₁, hem FEV₁ ile ilişkili iken, daha ağır KOAH'ta sadece FIV₁ ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Çalışmanın sonucunda, zorlu ekspiratuar manevralara ek olarak zorlu inspiratuar manevraların değerli veri sağladığı, bronkodilatasyonun değerlendirilmesinde FIV₁ ölçümünün özellikle ağır KOAH'lı olgularda tekrarlanabilir ve bilgi verici bir prosedür olduğu belirtilmiştir (10).

Sonuç olarak; zorlu ekspirasyon sırasında bronşiollerdeki kollaps nedeni ile hava yolu obstrüksiyonunun bronkodilatör tedaviye yanıtının değerlendirilmesinde FIV₁ düzeyinin belirlenmesinin, FEV₁'e göre daha uygun bir yöntem olduğu kanısına vardık.

KAYNAKLAR

1. Bartu Saryal S. Solunum fonksiyon testleri. Editörler: Bartu Saryal S, Acıcan T. Güncel bilgiler şığında kronik obstrüktif akciğer hastalığı. Bilimsel Tıp Yayınevi 2003; 49-69.
2. Demir T. KOAH'da solunum fonksiyon testleri. Göğüs Hastalıkları Serisi 2004; 1: 27-30.
3. Gülmez İ. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı: Patogenez, patoloji ve patofizyoloji. Türkiye Klinikleri Göğüs Hastalıkları Dergisi 2003; 1 (1): 7-12.
4. O'Donnell DE, Forkert L, Webb KA. Evaluation of bronchodilator responses in patients with irreversible emphysema. Eur Respir J 2001; 18: 914-20.
5. Celli B, Zu Wallack R, Wang S, Ketsen S. Improvement in resting inspiratory capacity and hyperinflation with tiotropium in COPD patients with increased static lung volumes. Chest 2003; 124(5): 1743-8.
6. Hadcroft J, Calve rley PMA. Alternative methods for assessing bronchodilator reversibility in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2001; 56: 713-20.
7. Kaçmaz Başoğlu Ö, Erdinç E. Reversibilite testi ve kronik obstrüktif akciğer hastalığındaki yeri. Toraks Dergisi 2002; 3(3): 321-8.
8. Di Marco F, Milic-Emili J, Boveri B, Carlucci P, Santus P, Casanova F, Cazzola M, Centanni S. Effect of inhaled bronchodilators on inspiratory capacity and dyspnea at rest in COPD. Eur Respir J 2003; 21: 86-94.
9. Pellegrino R, Rodarte JR, Brusasco V. Assessing the reversibility of airway obstruction. Chest 1998; 114: 1607-12.
10. Taube C, Kanniss F, Gronke L, Richter K, Mücke M, Paasch K, Eichler G, Jörres RA, Magnussen H. Reproducibility of forced inspiratory and expiratory volumes after broncodilation in

patients with COPD or asthma. *Respir Med* 2003; 97(5): 568-77.

11. Manriquez J. Spirometric reversibility to salbutamol in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Differential effects on FEV1 and on lung volumes. *Rev Med Chil.* 2004; 132 (7): 787-93.
12. Taube C, Lehningk B, Paasch K, Kirsten DK, Jörres RA, Magnussen H. Factor analysis of changes in dyspnea and lung function parameters after bronchodilation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J respir Crit Care Med* 2000; 162: 216-20.
13. Newton MF, O'Donnell DE, Forkert L. Response of lung volumes to inhaled salbutamol in a large population of patients with severe hyperinflation. *Chest* 2002; 121: 1042-50.
14. Bartu Saryal S. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında tanı yöntemleri. *Konuk Ed:*

Umut S, Erdinç E. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı. *Toraks Kitapları*, sayı 2; Ekim 2000: 63-82.

15. Taube C, Holz O, Mücke M, Jörres RA, Magnussen H. Airway response to inhaled hypertonic saline in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1810-5.

Yazışma Adresi:

Dr. Serpil TEKGÜL
Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi
Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Yenişehir/İZMİR
Tel: 0232 433 33 33/178
E-mail: tekguls@yahoo.com
