

# ORTA VE AĞIR KOAH'TA SİSTEMİK KORTİKOSTEROİDLERİN YERİ

Hakan GÜNEN\*  
Feridun KOŞAR\*\*

*Kronik obstrüktif akciğer hastalıklarının (KOAH) tedavisinde sistemik kortikosteroidlerin (KS) yeri oldukça tartışmalıdır. Sistemik KS'lerin yan etkilerinden dolayı kronik kullanımlarında kesin faydalı olduklarının objektif kriterlerle belirlenmesi esastır. Çalışmamızda toplam 25, evre II (n=20, FEV<sub>1</sub>:%49 ile %35 arasında) ve evre III (n=5, FEV<sub>1</sub><%35) stabil KOAH'lı hastanın klasik tedavilerine 15 gün süre ile her gün sabahları tek doz alınmak üzere 48mg metil prednizolon eklendi. Hastaların başlangıç ve 15. gün forse ekspiratuar volum (FEV<sub>1</sub>) leri karşılaştırıldığında 4 hastanın (%16) FEV<sub>1</sub>'inde %15'in üzerinde düzelme gözlemlendi. Bu hastaların sistemik KS dozları yavaş yavaş azaltılarak devam edilirken, 15 günlük KS denemesinden fayda görmeyen 21 hastanın steroidi hızla azaltılarak kesildi. Sistemik KS'den fayda gören hastalarda FEV<sub>1</sub> artışının korunduğu en düşük metilprednizolon dozları bulunduğundan sonra çalışma sonlandırıldı. Sistemik KS'den fayda gören 4 hastadaki ortalama FEV<sub>1</sub> artışı %35.1 olurken, diğer hastalarda bu oran ortalama %2.2 olarak kaldı (p< 0.05). Sistemik KS'lerin maksimum klasik tedavi ile belli bir oranın üzerinde düzeltilemeyen ve semptomatik olan kontraendikasyonsuz evre II ve III KOAH hastalarında son basamak tedavi olarak kullanılması gerektiğini düşünüyoruz.*

**Anahtar kelimeler:** KOAH, Sistemik Kortikosteroid, Fayda

## **Role of Systemic Corticosteroids In Moderate And Severe COPD**

*Role of systemic corticosteroids (CS) in treatment of chronic obstructive pulmonary diseases (COPD) is quite controversial. Considering side effects of systemic CS, their efficacy should be clearly documented with objective criteria before their chronic utilization. In our study, 25 grade II (n=20, FEV<sub>1</sub> between 49 and 35%) and grade III (n=5, FEV<sub>1</sub><35%) stable COPD patients were prescribed 48 mg methyl prednisolon as a single daily morning dose for 15 days in addition to their classic COPD treatment. When with their initial and 15<sup>th</sup> day forced expiratory volume (FEV<sub>1</sub>) values, four patients (16%) demonstrated an improvement exceeding 15%. Protecting their improvement, their systemic CS doses were tapered slowly; meanwhile systemic CS doses in other patients, who did not show sufficient improvement, were rapidly tapered and stopped. After establishing minimal systemic CS doses, regarding FEV<sub>1</sub> improvement, study was terminated. When compared with initial FEV<sub>1</sub> levels, average FEV<sub>1</sub> improvement was 35.1% in four patients who benefited systemic CS, and 2.2% in the other 21 patients who did not (p<0.05). In conclusion, we think that systemic CS should be utilized as a last stage treatment option in grade II and III patients without any contraindication, who could not be treated sufficiently and are symptomatic with maximum classic COPD treatment.*

**Key words:** COPD, Systemic Corticosteroid, Benefit

\*İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları AD, MALATYA  
\*\*İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji AD, MALATYA

**Yazışma adresi:**  
Yrd.Doç.Dr. Hakan GÜNEN  
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Turgut Özal Araştırma  
Hastanesi, Göğüs Hastalıkları  
Anabilim Dalı, MALATYA

Tel: 422 341 0660

Kortikosteroidlerin (KS) kronik obstrüktif akciğer hastalıklarının (KOAH) tedavisinde kullanımını ile ilgili olarak yapılan bir çok araştırmaya rağmen henüz bir fikirbirliğine varılamamıştır.<sup>1-6</sup> Astım tedavisinde hemen her durumda yeri şüphe götürmez olmasına rağmen, KOAH'taki kullanımında fayda-zarar yönündeki değerlendirmelerin verileri çoğu kez KS'lerin yaygın kullanımının aleyhine sonuçlanmaktadır.<sup>3,7</sup> KOAH'ın akut ataklarının tedavisinde KS'lerin yeri biraz daha sağlam görülmeyle birlikte, kronik KOAH tedavisinde yan etkileri de göz önüne alındığında, KS'lerin belli bir algoritma içinde ve maksimum klasik tedavi metotları ile belli bir düzeyde iyileşme sağlanamayan hastalarda kullanımı yönündeki görüşü kesin olmamakla birlikte ağırlık kazanmaktadır.<sup>4,7,8</sup> Sistemik KS'lerin KOAH tedavisinde kronik kullanımı için hastaların kesin olarak fayda gördüğünün objektif kriterlerle belirlenmesi en önemli esastır.<sup>6,7</sup>

KOAH'lı hastaların %10-20 kadarının sistemik KS kullanımından fayda gördüğü yönünde sonuçlar 1990'ların ortalarına kadar bildirilmiş, buna ek olarak yakın zamanda yapılan çalışmalarla da inhale KS'lerin de KOAH'lı hastaların büyük kısmında FEV<sub>1</sub>'in düşüş hızını yavaşlattığı şeklinde ön bilgiler elde edilmiştir.<sup>4,9-17</sup>

Biz de klinik çalışmamızda bir grup orta ve ağır KOAH'lı hastada sistemik KS kullanımının faydalı olup olmadığını prospektif olarak araştırdık.

#### **MATERYAL ve METOT**

Çalışmaya toplam 33 hasta dahil edildi. Bunlardan çalışma esnasında sık alevlenmeler ve tedavi uyumsuzluğu saptanan 8 hasta çalışma dışı bırakıldı. Çalışmayı tamamlayan 25 hastanın tamamı erkek olup, yaş ortalaması 64.2 ± 7.2 idi.

Çalışma Turgut Özal Tıp Merkezi Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları polikliniğine ardışık olarak başvuran;

1. American Thoracic Society (ATS) kriterlerine göre 20 evre II (FEV<sub>1</sub> %49-35 ) ve 5 evre III KOAH'lı (FEV<sub>1</sub> < %35) (7)
2. En az 6 aydır klasik KOAH tedavisi gören
3. Belirgin nefes darlığı ve günlük aktivitelerinde kısıtlama yakınması olan
4. FEV<sub>1</sub>/FVC < %70
5. En az 10 paket x yıl sigara içiciliği
6. Yaş > 40yıl
7. Klinik olarak belirgin osteoporoz ve kalp yetmezliği ve eozinofilisi olmayan
8. En az 3 aydır akut KOAH atağı geçirmeyen ve tedavisinde değişiklik yapılmayan stabil KOAH'lı hastalardan bu sayılan kriterlerin hepsine birden sahip olanlar dahil edildi.

Çalışma boyunca önceden kullandıkları ipratropium bromide, teofilin, ve salbutamol vs. gibi ilaçların kullanımına dozları değiştirilmemek kaydı ile müdahale edilmedi.

Hastaların çalışma başlangıcındaki bazal solunum fonksiyon değerleri saptandıktan sonra 15 gün süre ile sabahları tek doz alınmak üzere 48 mg metilprednizolon başlandı ve bunu kullandıkları sürece hastaların diyetlerinde yağ ve tuz kısıtlamasına gidildi. Solunum fonksiyon testleri ölçümlerinde Vmax 20c-Sensor Medics Spirogram cihazı kullanılmış olup; her seferinde 3 geçerli ölçümden en yüksek olanı değerlendirmeye alınmıştır. Onbeş günün sonunda yapılan kontrollerde solunum fonksiyonlarında FEV<sub>1</sub> değerindeki düzelmesi %15'ten fazla olanların KS tedavisinden fayda gördüğüne karar verilerek KS dozunun basamaklı olarak azaltılmasına geçildi. Fayda görmeyen hastalarda ise KS dozu hızlı bir şekilde azaltılıp sonlandırılırken, eskiden kullandıkları tedavilerine devam edilerek 3 ay sonra tekrar kontrole çağırılıp solunum fonksiyon testleri yaptırıldı. KS tedavisinden fayda gören hastalar 15-20 günde bir kontrollere çağırıldı ve düzelmeyen korunduğu minimum KS dozu bulununcaya kadar KS'nin dozu 5-10 mg azaltılarak devam edildi. Herhangi bir doz azaltımından sonraki kontrolde solunum fonk-

## Orta Ve Ağır Koah'ta Sistemik Kortikosteroidlerin Yeri

siyonlarında bozulması olanlarda tekrar bir üst doz basamağına çıkılıp 15 gün beklendikten sonra son bir kez daha doz azaltımı denendi ve fayda görenlerde daha sonra doz azaltımına devam edilirken fayda görmeyenlerde bir üst basamaktaki KS dozunda doz sabitlemesi yapıldı. Sistemik KS uygulamasından fayda gören hastalardaki FEV<sub>1</sub>'deki düzelme açısından maksimum faydanın korunduğu minimum idame KS dozu bulunduktan sonra çalışma sonlandırıldı. Daha sonra sistemik KS'den fayda gören ve görmeyen hastaların başlangıç ve en son FEV<sub>1</sub> değerleri karşılaştırılarak arasındaki farklar değerlendirildi. Tüm hastalar, çalışmanın başlangıcında ve kontrollerde kas-iskelet sistemi şikayetleri yönünden sorgulanması ile kardiyoloji uzmanı tarafından EKG, tansiyon ölçümleri ve gerekirse ECHO tetkikleri yapılarak, kalp yetmezliği yönünden değerlendirildi. Sistemik KS tedavisinden fayda gören ve görmeyen tüm hastaların demografik özellikleri ile takip değerleri Tablo 1 ve 2'de gösterilmiştir.

Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS paket programı kullanılarak Mann-Whitney U ve Fischer'in kesin ki kare testleri ile yapılmıştır. Sayısal verilerin tümü ortalama  $\pm$  SD olarak belirtilmiştir. 0.05'ten küçük P değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

### SONUÇLAR

Çalışmayı tamamlayan 25 hastanın 4'ü(%16) 15 günlük oral KS uygulamasından fayda görmüş olup (FEV<sub>1</sub> bazal değerinin %15'ten fazla artmış olması) bu hastaların FEV<sub>1</sub>'leri 15

günün sonunda başlangıca göre ortalama % 26.8 oranında düzelme göstermiştir. Sistemik KS'den fayda görmeyen hastalardan 17'si evre II, 4'ü evre III KOAH'lı; fayda gören hastalardan 3'ü evre II, 1'i evre III KOAH'lı idi (p>0.05). Sistemik KS'den fayda gören hastaların 15. gün kontrollerindeki minimum ve maksimum FEV<sub>1</sub> artışları litre cinsinden sırasıyla 0.21 ve 0.51 litre bulundu (ortalama 0.34 litre). Daha sonra yapılan istatistiksel değerlendirmede sistemik KS'den fayda gören ve görmeyen gruplar arasında yaş, sigara içiciliği, KOAH süresi ve başlangıç FEV<sub>1</sub>'leri yönünden istatistiksel bir farklılık saptanmamıştır (Tablo 1)(p>0.05). KS'den fayda gören 4 hastanın sistemik KS dozlarının basamaklı olarak azaltılması sonunda metil prednisolon dozları 1 hastada 10 mg dozunda, 2 hastada 16 mg dozunda, 1 hastada ise 20 mg dozunda sabitlendi. Bu hastaların KS dozları ikişer kez bu dozların altına düşülmeye çalışılmasına rağmen FEV<sub>1</sub>'lerdeki belirgin azalma nedeni ile tekrar eski doza geri dönüldü. Sistemik KS tedavisinden fayda gören ve görmeyen hastaların çalışmanın başlangıcındaki ve sonundaki FEV<sub>1</sub> değerleri karşılaştırıldığında fayda gören gruptaki fark (ortalama %35.1) görmeyen gruba göre (ortalama %2.2) istatistiksel olarak anlamlı derecede fazladır (p<0.05). Hasta gruplarına ait başlangıç ve takiplerdeki FEV<sub>1</sub> değerleri % ve litre değerleri üzerinden Tablo 2'de gösterilmiştir. Sistemik KS kullanımının yan etkileri yönünden karşılaştırıldığında ise KS kullanan gruptaki kas-iskelet sistemi ve kardiyak şikayetler yönünden çalışmanın sonunda başlangıca göre belirgin bir artış gözlenmemiştir. Sistemik KS kullandıkları sürece muhte-

**Tablo 1.** Grupların başlangıçtaki demografik ve klinik özellikleri.

	Yaş(yıl)	Sigara(paketxyıl)	Hastalık süresi (yıl)	FEV <sub>1</sub> (%)
Steroidden fayda görmeyen (n:21)	62 $\pm$ 7.1	49.5 $\pm$ 18.7	11.8 $\pm$ 5.8	39.3 $\pm$ 7
Steroidden fayda gören (n:4)	71 $\pm$ 2.7	41.2 $\pm$ 19.3	8.5 $\pm$ 5.3	40.7 $\pm$ 6.2
p değeri	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

**Tablo 2.** Grupların başlangıç ve takiplerindeki FEV<sub>1</sub> değerleri.

	Başlangıç	FEV <sub>1</sub> değerleri (% ve litre olarak)	
		15. Gün	3. Ay
Steroidden fayda görmeyen (17 Evre II, 4 Evre III)	%39.3 $\pm$ 7 (1.21 litre)	%40.2 $\pm$ 8.4 (1.24 litre)	%40.6 $\pm$ 10.1 (1.25 litre)
Steroidden fayda gören (3 Evre II, 1 Evre III)	%40.7 $\pm$ 6.2 (1.22 litre)	%52 $\pm$ 10.9 (1.56 litre)	%55.5 $\pm$ 14.1 (1.66 litre)

melen hastalara uygulanan yağ ve tuz kısıtlamasından dolayı kardiyoloji uzmanı tarafından başlangıç ve kontrollerde yapılan EKG ve tan-siyon değerlendirmelerinde önemli farklılıklar saptanmadı. Son iki değerlendirmede hasta sayısı yalnızca dört olduğu için istatistiki analiz yapılmamıştır.

## TARTIŞMA

Toplam 6 ay süren bu prospektif klinik çalış-manın sonucunda 25 evre II ve III KOAH'lı hastanın 4'ünde (%16), sistemik KS kullanımı FEV<sub>1</sub> parametresine göre değerlendirildiğinde solunum fonksiyonlarını kalıcı bir şekilde orta-lama %35.1 oranında düzeltmiştir.

Sistemik KS kullanımı özellikle KOAH'lı hasta-ların yaşlı olmaları nedeni ile KS yan etkileri göz önüne alındığında çok dikkatli yapılmalıdır. KOAH'lı hastaların yaklaşık %10-20'sinde fay-da sağlayan sistemik KS kullanımının hangi mekanizmalar yoluyla etkili olduğu henüz tam olarak saptanamamıştır. Bununla birlikte öne sürülen etki mekanizmaları arasında bronş inflamasyonunu, fibroze gidişi, bronş damar-larından eksüdasyonu, kemotaktik olayları ve hava yolu nötrofilisini azaltması ve inflamatuvar hücrelerin membran stabilitesini arttırması sayılabilir.<sup>18</sup> Bugün için bazı çalışmalarda wheezing, reversibilite testi pozitifliği ve bal-gam eozinofilisi gibi kriterlere bakılarak hangi hastaların KS'den fayda göreceğini saptamaya yönelik araştırmalar olmakla beraber, eğer bir kontraendikasyon yok ise 15-20 günlük oral KS denemesinden daha iyi bir metot henüz bulunamamıştır.<sup>7,19-23</sup> Sistemik KS'den fayda gördüğü düşünülen hastaların FEV<sub>1</sub>'lerindeki artış bazal seviyeye göre minimum %15'ten fazla olmalıdır. Bazı araştırmacılar ise bunu yeterli bulmayıp FEV<sub>1</sub>'deki mutlak artışın aynı zamanda 200 cc'den de fazla olması gerektiğini savunmaktadırlar (24-25). Bizim çalışmamızda da bununla paralel olarak 15 günlük oral KS denemesiyle 25 hastanın 4'ünün FEV<sub>1</sub>'i %15'in üzerinde düzelmesine rağmen (an azı 210 cc olmak üzere), bu hasta gruplarının başlangıçtaki evreleri, demografik ve solunum fonksiyonları karşılaştırmalarında 2 grup arasında hiçbir parametrede farklılık

bulunamamıştır (p>0.05). 15 günlük sistemik KS denemesinden fayda gördüğü saptanan hastaların tedavilerine devam edildiğinde sis-temik KS dozunun basamaklı olarak azaltılma-sına rağmen solunum fonksiyonlarının bozul-madığı ve daha önce yapılan çalışmalarda belirtilmeyen bir sonuç olarak FEV<sub>1</sub> değerlerin-deki düzelmelerin çalışmanın sonuna kadar art-maya devam ettiği gözlenmiştir (%26.8'den %35.1'e) (Tablo 2).

KOAH'lı hastaların büyük çoğunluğunun yaşlı olmaları ve kullanılan sistemik KS'lerin yan etkileri nedeni ile başlangıçta elde edilen faydanın korunduğu minimum dozun saptan-ması zorunludur. Genel olarak KOAH'lı hasta-larda kullanılan sistemik KS dozunun 15-20 mg'ın altına düşürülebildiği durumların nadir olduğu bilinmektedir.<sup>19</sup> Bizim çalışmamızda da sistemik KS denemesinden fayda gören hasta-larda deneme esnasında kullanılan KS dozunu yaklaşık ortalama %68 oranında düşürmek mümkün olmuştur (1 hastada 10 mg'a, 2 has-tada 16 mg'a, 1 hastada ise 20 mg'a kadar). ATS en son KOAH konsensus bildirgesinde sis-temik KS kullanımından fayda gören hasta-larda yan etkilerinin daha az olması nedeni ile bir kereye mahsus olmak üzere inhale KS'ye geçilmesini önermektedir.<sup>7</sup> Fakat Harding ve ark. çalışmasında da belirtildiği üzere bu denemelerin genellikle başarısızlıkla sonuçlan-dığını rapor eden çalışmalar şu an için çoğun-luktedir.<sup>22</sup> Biz çalışmamızda inhale KS'ye geçiş denemesi yapmadık.

Bu klinik çalışmanın sonucunda maksimum klasik tedavi ile yeterli düzelmeye sağlanamayan KOAH'lı hastalarda son basamak ilaç tedavisi olarak sistemik KS eklenmesinin %16 hastada olumlu sonuç verdiği, bu hastalarda solunum fonksiyonlarını objektif kriterlerle ortalama %35.1 oranında arttırdığını saptadık. Biz bu tip kontraendikasyonsuz özellikle evre II ve III KOAH'lı hastalarda sistemik KS'lerin denenme-si gerektiğini düşünüyörüz.

## KAYNAKLAR

1. Ortaköylü G, Tuncay E, Karalar S, ve ark. KOAH'ta reversibilite ve steroid kullanımı. Toraks Demeği I.Yıllık Kongresi özet kitapçığı 1996;528.

## Orta Ve Ağır Koah'ta Sistemik Kortikosteroidlerin Yeri

2. Postma DS, Steenhuis EJ, van der Weele LT, Sluiter HJ. Severe chronic airflow obstruction: can corticosteroids slow down progression? *Eur Respir J Dis* 1985; 67:56-64.
3. Jantz MA, Sahn SA. Corticosteroids in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1079-100.
4. O'Byrne PM, Postma DS. The many faces of airway inflammation: Asthma and chronic airway inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:Supp.
5. Postma DS, Peters I, Steenhuis EJ, Sluiter HJ. Moderately severe chronic airflow obstruction: can corticosteroids slow down progression. *Eur Respir J* 1988; 1:22-6.
6. Murray JF, Petty LT. Frontline treatment of COPD. New Jersey: Snowdrift Pulmonary Foundation, Inc., 1996;323.
7. American Thoracic Society Statement. Standards for the diagnosis and care of patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:Supp.
8. George RB, San Pedro GS. COPD: Clinical course and management. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, eds. *Fishman's pulmonary diseases and disorders*. New York: McGraw-Hill, 1998;683-96.
9. Ziment I. Pharmacologic therapy of obstructive airway disease. *Clin Chest Med* 1990; 11:461-86.
10. Kerstjens HA, Brand PL, Hughes MD, et al. A comparison of bronchodilator therapy with or without inhaled corticosteroid therapy for obstructive airway disease. *N Eng J Med* 1992; 327:1413-9.
11. Renkema TE, Schouten JP, Koeter GH, et al. Effects of longterm treatment with corticosteroids in COPD. *Chest* 1996; 109:1156-62.
12. Derenne JP. Effects of high-dose inhaled beclomethasone on the rate of decline in FEV<sub>1</sub> in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:A463.
13. van Grunsven PM, van Schayck CP, Derenne JP, et al. Metaanalysis of the long-term effects of the inhaled corticosteroids in COPD. *Eur Respir J* 1997; 10:392S.
14. Paggiaro PL, Dahle R, Bakran I, et al. Multicentre randomized placebo-controlled trial of fluticasone propionate in COPD. *Lancet* 1998; 351:773-80.
15. Burge PS. A double blind randomized placebo controlled two year study of inhaled beclomethasone dipropionate in patients with COPD. *Eur Respir J* 1997; 10:391S.
16. Sipahioğlu B, Yılmaz G, Erk M. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında inhalasyon kortikosteroidlerinin yeri. *Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği XXI. Kongresi özet kitapçığı* 1993;S38.
17. Mirici A, Bektaş Y, Kaynar H, ve ark. KOAH'ta inhaler steroid kullanımının solunum fonksiyonları ve balgam nötrofilisine etkisi. *Toraks Derneği 2. Kongresi özet kitapçığı* 1998;S84.
18. Calverly PMA. Inhaled corticosteroids are beneficial in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:341-4.
19. Snider GL, Faling LJ, Rennard SI. Chronic bronchitis and emphysema. In: Murray JF, Nadel JA, eds. *Textbook of respiratory medicine* vol 2. Philadelphia: W.B. Saunders, 1994;1331-97.
20. Lebowitz MD, Postma DS, Burrows B. Adverse effects of eosinophilia and smoking on the natural history of newly diagnosed chronic bronchitis. *Chest* 1995; 108:55-61.
21. Shim C, Stover DE, Williams MH. Response to corticosteroids in chronic bronchitis. *J Allergy Clin Immunol* 1978; 62:363-7.
22. Harding SM, Freedman S. A comparison of oral and inhaled steroids in patients with COPD. *Thorax* 1978; 33:214-7.
23. Weir DC, Gove RI, Robertson AS, et al. Response to corticosteroids in COPD. *Eur Respir J* 1991; 4:1185-90.
24. Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB et al. Optimal assessment and management of COPD. *Eur Respir J* 1995; 8:1398-1420.
25. Chapman KR. Therapeutic approaches to COPD: An emerging consensus. *Am J Med* 1996; 100:5-10S.