

# Astmada Kortikosteroidlerin Yeri

Reha CENGİZLİER\*, Zehra AYCAN\*\*

\* Uzm.Dr.,SSK Ankara Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi, Pediatrik Allerji Kliniği,

\*\* Asist.Dr.,SSK Ankara Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi, Pediatri Kliniği, ANKARA

Son yıllarda astma immünopatolojisinde enflamasyon faktörünün en önemli rolü oynadığı anlaşıldıktan sonra tedavide kortikosteroidler önemli bir yer tutmuştur (1).

Deneysel olarak allerjen uygulanması ile bifazik bir yanıt oluşur. Akut yanıt; mast hücrelerinin aktivasyonu ve degranülasyonu sonucu inflamatuvar mediatörlerin salınımına bağlıdır. Akut faz, hava yollarının daralması, ciltte eritem ve ödem, nazal konjesyonu içerir. Geç yanıt sırasında ise ortamda bulunan mast hücreleri kadar, eozinofiller, lenfositler ve diğer hava yollarını kuşatmış mononükleer hücrelerin her biri, kendi inflamatuvar mediatörlerini salgırlar. Birçok araştırmacı bu deneysel geç fazın astmadaki kronik enflamasyonu daha iyi yansıttığına inanır. İn vitro ve in vivo koşullarda akut yanıtta kısa süreli steroid kullanımı, insan mast hücre degranülasyonunu inhibe etmese de, inhale glukokortikoidlerin uzun süreli uygulanması akut yanıtı mukozal mast hücre sayısını azaltarak baskılar (2). Çalışmalar oral veya inhale steroidlerin geç yanıtı etkilediğini göstermiştir (3).

İnhale glukokortikoidler bugün birçok ülkede kronik astma tedavisinde ilk basamakta kullanılan ilaçlardır. Hem çocukta, hem de erişkin hastada astma kontrolünde uzun etki süreli olma özellikleri sayısız çalışmalarla ispatlanmıştır. İnhale steroidlerin astmalı solunum yolundaki enflamasyonu önleyici etkisi, steroide duyarlı genin transkripsiyonunun ve etkilerinin inhibe edilmesiyle sağlanmaktadır (1,3). Bugün inhale steroidler tedavinin çok erken safhalarında uygulanmaktadır. Bunların yetişkin ve çocuklarda astma morbidite ve mortalitesini düşürdüğüne inanılmaktadır. Ayrıca erken tedavi, astmalı hastalardaki kronik enflamasyon sonucu oluşan yapısal değişiklikleri de önlemektedir (3). Kontrol olgularıyla karşılaştırıldığında astmalı hastalardaki önemli bir değişiklik; epitel hasarının varlığıdır. Hipoteze göre hücreler arasındaki iletişimin bozulması ya hücre tipleri arasındaki oranın değişmesine ya da değişik hücre reseptörleri ve sekretuar fonksiyonların bozulmasına bağlıdır. Sonuçta mukus oluşumunun artması veya bazal membran ve ekstraselluler matriks elemanlarının değişimi gerçekleşir. Artmış tenascin, kolla- jenler ve fibronektin birikimi ve bazal membran kalınlaşması epitel hücreleri ile lamina propria arasındaki iletişimi bozar. Glukokortikoidler ise değişik hücre tipleri ve ekstraselluler matriks elemanlarını etkileyerek bu birikimleri azaltır. Ayrıca enflamasyonu baskılayarak bazal membran kalınlaşmasını önler ve böylece hücreler arası iletişimi artırarak astmanın ilerlemesini engeller (4).

## Astmada Kortikosteroidlerin Etki Mekanizmaları

Astmanın tedavisinde en etkili ilaç olan kortikosteroidler etkilerini birkaç düzeyde gösterebilirler:

### I- Havayolu Enflamatuvar Hücreleri Üzerinden Etkileri

1. Alveolar makrofajlardan enflamatuvar sitokin salınımını inhibe eder (5,6).
2. Enflamasyonda rol oynayan eozinofil sayısını azaltır.

Geliş Tarihi: 15.01.1997

Yazışma Adresi: Dr.Reha CENGİZLİER  
SSK Ankara Çocuk Hastalıkları  
Eğitim Hastanesi,  
Pediatrik Allerji Kliniği, ANKARA

Bunu: hem kemik iliğinde yapımını azaltarak ve hem de eozinofil yapım ve aktivitesi için gerekli olan IL-5 ve GM-CSF'nin etkisini azaltarak yapar (7).

3. T lenfositlerin aktivasyonu ve T lenfositlerden sitokin salınımını engeller (5).

4. Uzun süreli steroid tedavisi mukozal mast hücre sayısını azaltır. Bu durumun IL-3 düzeyindeki azalmaya bağlı olduğu düşünülür (8).

5. Hava yollarında inflamatuvar mediatörlerin yol açtığı mikrovasküler göllenmeyi inhibe eder. Bu; post kapiller venül epitelindeki direk etkisine ve vazokortin üzerinden permeabilite azaltıcı etkisine bağlıdır (9).

6. İnhaled steroidler astmalı hastaların hava yolu epitelinde artmış olan GM-CSF'yi azaltır (10).

7. İnsan havayolunda TNF-alfa'nın uyardığı artmış K/8 gen transkripsiyonunu inhibe eder (11).

8. Submukozal gland hücrelerine direk etki ile lipokortin/1 sentezi üzerinden ve inflamatuvar mediatörlerin yapımını azaltmak suretiyle mukus yapımını azaltır (12).

9. Steroidlerin havayolu düz kas kontraktilitesine direk etkisi yoktur. Ancak beta reseptör geni transkripsiyonunu arttırarak hem beta adrenerjik bronkodilatörlere cevabı artırır, hem de uzun süreli beta agonist tedavisinde görülen beta reseptör azalması-duyarsızlaşmasını (taşiflaksi) önler (13).

## II- Astmatik Enflamasyon Üzerine Etkisi

İnhale steroidlerin hava yollarındaki inflamatuvar hücre sayısını ve aktivasyonunu azalttığı gösterilmiştir. Birçok çalışmada inhale budesonid tedavisinden sonra bronko-alveolar lavajda (BAL) eozinofil sayısı ve eozinofil degranülasyonunu gösteren eozinofil katyonik protein konsantrasyonunda azalma gösterilmiştir. Bu T lenfosit ve diğer inflamatuvar hücrelerden sitokin salınımının inhibisyonuna bağlı olabilir. Steroid tedavisi ile ayrıca havayolu epiteli ve silyalı/goblet hücre oranı normale döner, fibroblastların sayısı artar (14). İnhaled steroidlerin kronik kullanımında çocuk ve erişkin astmalı hastalarda havayollarında birkaç hafta içinde inhale histamin ve metakoline karşı hiperaktivitede azalma olur (15). Steroidlerin bazal membran kalınlaşması ve havayolu düz kas hiperplazisi gibi yapısal değişikliklere fazlaca etkisi ol-

madığı söylenirse de son araştırmalar enflamasyonu baskılayarak bazal membran kalınlaşmasını önlediğini göstermiştir (4).

## Steroidlerin Astma Tedavisinde Klinik Etkileri

İnhale kortikosteroidlerin astma semptomlarını kontrol etmede ve akut atakların sıklığını azaltmada etkili olduğu birçok kontrollü çalışma ile gösterilmiştir (16). Eğer hasta günde birden fazla inhale  $\beta_2$  agonist ihtiyacı gösteriyorsa; inhale kortikosteroidler ilk tercih olarak önerilmektedir (17). İnhaled budesonid 200-1200  $\mu\text{g/gün}$  dozunda kullanılırsa:  $\beta_2$ -agonist gereksinimini azaltır ve peak flow rate (zirve akım hızı) artar (18). Ayrıca inhale steroidler oral steroide olan gereksinimi azaltır. İnhaled steroidlerin nokturnal astma tedavisinde de etkili olduğu gösterilmiştir (19).

İnhale steroidlerin devamlı kullanılması gereklidir. Kesildiğinde artmış havayolu cevabı ve semptomlar tedavi öncesi duruma döner. Hafif astmalı hastalarda 1-2 yıl inhale steroid kullanıldığında ilacın kesilmesi halinde artmış havayolu cevabı gösterilmiştir (20). Steroid tedavisinde erken başlamak önemlidir. Semptomların başlamasına takiben bir-iki yıl içinde inhale steroid başlanan hastaların solunum fonksiyonları, geç başlananlara göre daha iyi bulunmuştur (21). Yine aynı çalışmada erken inhale steroid tedavisinin uzun süre kullanılmasıyla havayolundaki bazı kalıcı yapısal değişiklikleri de önlediği öne sürülmüştür. Ayrıca bir başka çalışmada da inhale steroid tedavisinin astma mortalitesini azalttığı ileri sürmüştü de, bu konuda henüz yeterli çalışma yoktur (22).

İnhale steroid dozu hastalığın şiddetine göre belirlenir. Hafif astmalı hastalarda 100  $\mu\text{g}$  / gün dozunda budesonid semptomlarda ve artmış hava yolu cevabında azalma, solunum fonksiyonlarında belirgin düzelme sağlar. Dozun 200-400  $\mu\text{g}$  / gün'e çıkarılması artmış hava yolu cevabını daha da azaltır, semptomları etkilemez. Bu doz çocukların çoğunda egzersize bağlı astmaya karşı tam koruma sağlar. Düşük doz budesonid tedavisi gören hastalardan %74'ünde bronşial duyarlılığın yüksek dozda tedavi görenlerle aynı seviyede olduğu gösterilmiştir (23).

## Astmada Steroidlerin Kullanımı (24)

### 1- İnhale steroidler:

Endikasyonları: Semptomların uzun dönemde önlenmesi, kontrolü ve inflamasyonun düzeltilmesi, ayrıca oral steroid ihtiyacının azaltılması için kullanılır.

Etki mekanizması: Allerjene geç reaksiyonu baskılar, ve solunum yolu hiperreaktivitesini azaltır. Sitokin üretimini, adezyon moleküllerinin aktivasyonunu ve inflamasyon hücrelerinin aktivasyon-migrasyonunu önler. Beta-2 reseptörlerin azalma-duyarsızlaşmasını (down-regülasyon) önler, mikrovasküler sızıntıyı inhibe eder.

Potansiyel yan etkiler: Öksürük, disfoni, ağızda mantar enfeksiyonu. Çok yüksek dozda sistemik etki olabilir. Sistemik yan etkilerle ilgili yeterli çalışma yoktur ve bu yan etkilerin klinik önemi belirlenmemiştir. Örneğin adrenal supresyon, osteoporoz, büyümenin baskılanması, cildin incilmesi gibi yan etkilerdir. "Volume spacer" denilen ve inhale ilaç kullanımını kolaylaştıran basit aletlerle kullanılması halinde lokal yan etkiler ve sistemik emilim azalır. Astma tedavisinde en sık kullanılan inhale kortikosteroidler Tablo 1'de gösterilmektedir (25).

### 2- Sistemik steroidler:

Endikasyonları:

- Akut atakta: Orta şiddette veya şiddetli atakta atağın ilerlemesini önlemek, enflamasyonu baskılamak, hızlı düzelmeyi sağlamak ve relaps hızını azaltmak için kullanılır. Prednizon, metilprednizolon veya prednizolon kullanılır. Erişkinde ilk 48 saat 120-180 mg/gün, 3 veya 4 doza bölünerek, daha sonra ise PEF (zirve akım hızı) değerinin % 70 inin üzerine çıkana kadar veya hastanın bilinen en iyi PEF değerine ulaşana kadar 60-

80 mg/gün kullanılır. Çocukta ise ilk 48 saat 6 saatte bir, 1 mg/kg/doz. Sonra, 1-2 mg/kg/gün (maksimum 60 mg), 2 dozda. Yine PEF %70'in üzerine çıkana veya en iyi değere ulaşana kadar devam edilir.

-Atak dışı tedavide: Persistan astmada etkili kontrolü sağlamak için 3-10 günlük kısa süreli kullanılır. Metilprednisolon kullanılırsa, erişkinde 7.5-60 mg/gün , çocukta 0.25-2 mg/kg/gün tek dozda veya ihtiyaca göre 4 dozda kullanılır. Prednison veya prednisolon kullanılırsa, erişkinde 40-60 mg/gün, çocukta 1-2 mg/kg/gün (maksimum 60 mg/gün) tek veya 2 dozda kullanılır.

-Ağır persistan astmada: semptomların uzun dönem önlenmesi için, enflamasyonun supresyonu, kontrolü, ve geri dönüşü için kullanılır. Sistemik steroidin etki mekanizması, yukarıda inhale steroidde belirtildiği gibidir. Uzun süreli kullanımda etkili olabilen en düşük doz ilaç kullanılmalıdır.

Potansiyel yan etkiler: Kısa kullanımda olan yan etkiler reversibldir. Glukoz metabolizmasında anormallikler, iştah artışı, vücutta sıvı tutulması, kilo alımı, psikolojik değişiklikler, hipertansiyon, peptik ülser, nadiren de femurda aseptik nekroz. Uzun kullanımda, adrenal aks supresyonu, deride incelleme, hipertansiyon, diabet, Cushing sendromu, katarakt, kas zayıflığı, nadiren de immün fonksiyon bozukluğu. Sistemik steroid kullanımı ile var olan herpes virus enfeksiyonu, su çiçeği, tüberküloz, hipertansiyon, peptik ülser daha kötüleşebilir.

## İnhale Glukokortikoidlerin Farmakodinamik ve Farmakokinetik Özellikleri

Glukokortikoidlerin en önemli farmakokinetik özelliği lipofilik olmalarıdır. Lipofiliklik olarak:

**Tablo. 1.** Sık Kullanılan inhale kortikosteroidler ve eşdeğer etkileri.

İnhale Steroid	yan ömrü (saat)	relatif sistemik etki (saat)	relatif topikal etki (saat)
<b>Halojeni</b>			
• Beklametazon dipropionat	15	3.5	0.6
• Triamsinolon	3-4	5.3	0.4
• Flunisolid	1-2	12.8	0.3
<b>Halojensiz</b>			
• Budesonid	1.5	1	1
• Flutikazon propiyonat	3		

**Tablo 2.** İn hale kortikosteroidlerin farmakokinetiği

	Klirens (L / dk)	Volüm dağılımı (L / kg)	Yarılanma ömrü (st)
Flunisolide	1.0	1.8	1.6
Triamcionole acetonid	0.8	1.4	1.5
Budesonide	1.4	4.3	2.8
Flutikozan Propiyonat (FP)	0.9	3.5	3.1

fluticasone propionat (FP) > beklametazon dipropionat (BDP) > budesonid > triamsinolon asetonid > flunisolid olarak sıralanabilir.

Daha lipofilik olan inhale glukokortikoidler bronşial sıvıda hızlı çözülmeyeceği için havayollarında mikro depolar halinde depolanabilirler ve etki süreleri de daha fazla olabilir. Lipofilik olmalarının şu avantajları vardır:

1. Akciğer dokusunda artmış depolanma
2. Akciğer lipid kompartmanında daha yavaş salınım
3. Glukokortikoid reseptörlerine daha iyi bağlanma
4. Daha uzun süre GR'de kalma.

İnhale steroidlerin farmakokinetik özellikleri Tablo 2'de verilmiştir (26).

Glukokortikoidlerin farmakodinamik özelliklerinde ise %50 inhibitör cevap oluşturan doz (IC<sub>50</sub>) dikkate alınır. IC<sub>50</sub> değerleri; flutikozan propiyonat (FP) 0.3; dexometozan 5.9; Beklametazon dipropionat (BDP) 2.0 ve budesonid için 0.8'dir (27).

Abbinante-Nissen ve arkadaşları (28) glukokortikoidlerin antiproteaz, sekretuar lökosit proteaz inhibitörü (SLPI) gibi maddelerin insan havayolu hücrelerinde sentezini artırdığını göstermişlerdir. Yine steroidlerin reseptör afiniteleri ile SLPI arasında korelasyon olduğunu söylemişlerdir.

Steroidlerin etkileri, yan etkileri ve kullanımları ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. Yeni geliştirilecek steroidlerle tedavi edici özelliklerinin artıp yan etkilerinin azaltılması amaçlanmaktadır. Bu tür steroid preparatlarının kullanıma katılması ile hastalığın tedavisinde de büyük adımlar atılması mümkün olabilecektir.

## KAYNAKLAR

1. Barnes PJ. New Drugs for Astma: Clin Experiment Allergy 1996; 26: 738-45.
2. Koliner M, Metcalfe D. The Mast Cell in Health and disease. In: Schleimer RP: The effects of antiinflammatory steroids on mast cell. New York. Marcel Dekker 1992; 483.
3. Djukanovic R, Wilson JN, Britten KM, et al. Effect of an inhaled corticosteroid on airway inflammation and symptoms in asthma. Am Rev Respir Dis 1992; 145: 669-674.
4. Laitinen LA, Laitinen A. Remodelling of asthmatic airways by glucocorticosteroids. J Allergy Clin Immunol 1996; 26: 738-45.
5. Schwiebert LA, Beck LA, Stellato C, et al. Glucocorticosteroid inhibition antiallergic action. J Allergy Clin Immunol 1996; 97: 143-52.
6. Borish L, Mascali J, et al. Detection of alveolar macrophage derived IL-1b in asthma inhibition with corticosteroids. J Immunol 1992; 149: 3078-82.
7. Evans PM, O' Connor BJ, Fuller RW, et al. Effects of corticosteroids on peripheral eosinophil. Hil counts and density profiles in asthma. J Allergy Clin Immunol 1992; 91: 643-9.
8. Djukanovic R, Wilson JW, Britten YM et al. Effect of corticosteroids on airway inflammation and symptoms of asthma. Am Rev Respir Dis 1992;145: 699-74.
9. Boschetto P, Rogers DF, Fabbri LM, Barnes PJ. Corticosteroid inhibition of airway microvascular leakage. Am Rev Respir Dis 1991; 143: 605-9.
10. Sousa AR, Poston RN, Lane SJ, et al. Detection of GM CSF in asthmatic bronchial epithelium and decrease by inhaled corticosteroid. Am Rev Respir Dis 1993; 147: 1557-61.
11. Kwon OJ, Collins PD, Au B, et al. Glucocorticoid inhibition of TNF- $\alpha$  induced K-8 gene expression in human primary cultured epithelial cells. Am Rev Respir Dis 1993; 147: A 752.
12. Shimura S, Sasahi T, Ikeda K et al. Direct action of glucocorticoid on glycoconjugate secretion from airway submucosal glands. Am Rev Respir Dis 1990; 141: 1044-99.
13. Mac JCU, Addoch I, Barnes PJ. Dexamethasone increase  $\beta_2$  adrenoceptor gene expression in human lung. Am Rev Respir Dis 1992; 145: A 834.
14. Laitinen LA, Laitinen A, Haahtela T. Cooperative study of the effects of inhaled corticosteroids, budesonide and of a  $\beta_2$  agonist, terbutaline on airway inflammation in newly diagnosed asthma. J Allergy Clin Immunol 1992; 90: 32-42.

15. Baets FM, Goetyn M, Kerrebijn KF. The effects of two months of treatment with inhaled budesonide in bronchial responsiveness to histamine and house dust mite antigen in asthmatic children. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 581-6.
16. Barnes PJ, Pedersen S. Efficacy and Safety of inhaled corticosteroid in asthma *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1-26.
17. International Consensus Report on Diagnosis and Management of Asthma. *Clin Exp Allergy* 1992; 1: 1-72.
18. Haahtela T, Jarvinen M, Vava T, et al. Comparison of a  $\beta_2$  agonist, terbutaline with an inhaled steroid in newly detected asthma. *N Engl J Med* 1991; 325: 388-92.
19. Dahl R, Pederson B, Hagglof B. Nocturnal Asthma. Effect of treatment with oral sustained release terbutaline, inhaled budesonide and the two in combination. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83: 811-5.
20. Haahtela T, Jarvinen M, Vava T et al. First-line treatment of newly detected asthma: an inhaled steroid? One year's follow-up after two years treatment. *Eur Respir J* 1992; 5 (suppl), 15: 135.
21. Pedersen S, Agertoft L: Effect of long-term budesonid treatment on growth, weight and lung function in children with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: A 265.
22. Ernst P, Spitzer WD, Suissa S, et al. Risk of total and near Fatal asthma in relation of inhaled corticosteroid use *JAMA* 1992; 268: 3462-4.
23. Haahtela T, Jarvinen M, Vava T, et al. Effects of reducing or discontinuing inhaled budesonide in patients with mild asthma. *N Engl J Med* 1994; 331: 700-5.
24. National Heart, Lung, and Blood Institute. Highlights of the expert panel report panel report II: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. U.S.A, February 1997.
25. Check WA, Kaliner MA. Pharmacology and pharmacokinetics of topical corticosteroid derivatives used for asthma therapy. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 544-51.
26. Hrattsand B, Selroos O. Current drugs for respiratory diseases In: Page CP, Metzger WS eds. *Drugs and the lung* New York: Raven Press, 1994: 101-220.
27. Johnson M. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of inhaled glucocorticoids. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 169-76.
28. Abbinante-Nissen JM, Simpson LG, Leikauf GD. Corticosteroids increase secretory leukocyte protease inhibitor transcript levels in airway epithelial cells. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: A 869.