

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında İnhaled Kortikosteroid Tedavinin Yeri

Duygu Özol, Tülin Aysan

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir

ÖZET

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) hava akımında obstrüksiyon ile karakterize, çevresel ve genetik faktörler sonucu oluşan genellikle progresif seyirli kronik bir hastalıktır. KOAH'ta hava yolu duvarında kronik inflamasyon ve onarım nedeniyle yapısal değişiklikler meydana gelir. Potent anti-inflamatuar etkileri bilinen inhale kortikosteroidlerin, KOAH tedavisindeki rolleri araştırılmıştır.

Akciğer Arşivi: 2001; 1: 32-39.

Anahtar kelimeler: KOAH, inflamasyon, inhale steroidler

SUMMARY

Chronic obstructive pulmonary diseases that is caused by genetic and environmental factors; are characterized by airflow limitation which is generally progressive. As a result of chronic inflammation or repair process in airway wall; structural changes occur. It is known that inhaled corticosteroids have potent anti-inflammatory effects so their role in the treatment of COPD has been examined.

Archives of Pulmonary: 2001; 1: 32-39.

Key words: COPD, inflammation, inhaled steroids

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) hava akımında obstrüksiyon ile karakterize, çevresel ve genetik faktörler sonucu oluşan genellikle progresif seyirli kronik bir hastalıktır. KOAH tüm dünyada önemli mortalite ve morbidite sebebidir ve prevalansı özellikle bayanlarda gittikçe artmaktadır (1). Amerika'da ölüm nedenleri arasında dördüncü sırada yer almaktadır. Ülkemizdeki astma ve pnömoni ile beraber üçüncü sıradaki ölüm nedenidir. Kırk yaş üstü, sigara içenlerdeki prevalansı gelişen ülkelerde % 8-10 civarındadır. Ülkemizde aynı grup için ortalama % 13, İstanbul'da % 10'un üstünde bulunmuştur. Türkiye'de yaklaşık iki buçuk-üç milyon KOAH'lı olduğu tahmin edilmektedir (2). Hastaneye yatışların % 13'ünden sorumludur (3). İngiltere'de hastalığa bağlı işe devamsızlıkların % 9'unu oluşturmaktadır (4). Maliyetinin yüksekliği ve yaygınlığı sebebi ile önemli bir halk sağlığı sorunudur. KOAH'nın kronik bronşit ve amfizem başta olmak üzere, kendi içinde de değişik pek çok formu mev-

cuttur. Akciğer elastin-kollajen çatisının proteolitik yıkımı, fibrozis, küçük bronşollerin distorsiyonu, hava yolu düz kas kasılması, mukus hipersekresyonu ve inflamasyondan oluşan irreversibl ve reversibl olaylar sonucu oluşmaktadır. Elastik doku yıkımı ile birlikte alveol duvarındaki pulmoner kapillerde hasar oluşur. Şiş alveollerin damar yatağına mekanik basısı, hipoksik vazokonstriksiyon ve mikrotromboemboliler sonucu perfüzyon dağılımı bozulur ve miktarı azalır.

Havayolu obstrüksiyon patogenezi multifaktöriyeldir. Ancak bunu 3 ana başlıkta toplayabiliriz.

A- İnflamasyon

B- Proteaz/Antiproteaz dengesizliği

C- Oksidatif stress

A- İnflamasyon

KOAH'ta hava yolu duvarındaki akut inflamatuvar olaylar ve/veya kronik inflamasyon ve onarım nedeniyle ortaya çıkan yapısal değişiklikler yeniden şekillenme (remodelling) olarak tanımlanmaktadır. Bu yapısal değişiklikler epitel hücrelerinden serbest-

Yazışma adresi: Dr. Duygu Özol, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hast. ABD, Bornova-İzmir, 35100, dozol@hotmail.com

leşen nitrik oksit fibronektin, doku büyüme faktörü (TGF-beta) gibi maddeler ile epitel poliferasyonu, displazi ve metaplazi, salgı bez ve hücrelerinin artması, epitel ve endotel geçirgenliğinin fazlaşması ve infalamatuar hücre birikimini kapsamaktadır. Epitelde metaplazik değişikliklerle beraber monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) ile makrofajlar uyarılır. Makrofajlar tümör nekroz faktör-1 (TNF-1) ile kendini ve epiteli aktive ederek interlökin-8 (IL-8) salgılar. Makrofajlar özellikle CD8 hücreleri de uyarılır. CD8 lenfositlerden salınan IL-4 ile mast hücrelerinde de aktivasyon saptanabilir. Aktive makrofajlar, epitel hücreleri ve olasılıkla CD8 T lenfositlerinden nötrofil kemotaktik faktörler salgılamaktadır (4). Sigara içimine ilk yanıt veren hücre nötrofiller gibi durmaktadır. Hayvan deneylerinde de bu gösterilmiştir. Akson refleksine bağlı sinir uçlarında substans-P (SP) ve asetil kolin gibi kemotaktik faktörler salgınır ve nötrofilden zengin inflamasyon hızlandırır. Bu olaya nörojenik inflamasyon denir. Nikotinin kemotaktik özelliği dışında, SP aracılığı nörojenik inflamasyon ile epitelde hasar, mikrovasküler permeabilite artışı, mukus sekresyonları artmaktadır (5). İnflamatuar hava yolu yeniden şekillenmesi ve akciğer doku kaybı maksimal ekspiratuar akımını azaltmaktadır. Akciğer esnek gerilim basıncı (recoil) azalır ve hava yolları erkenden kapanır.

Havayollarının sürekli dış ortamla temas halinde olması sebebi ile koruyucu mekanizmalar çok gelişmiştir. Bizi enfeksiyonlardan koruyan immün sistemimiz, aktive kalmaya devam ederek doku hasarına yol açmaktadır. KOAH'ta CD8 T hücre sayısındaki artışı gösterilmiştir. Nötrofillerin rolü parankim hasarına yol açan ve havayollarında mukus hipersekresyonunu uyan nötrofil elastaz ve diğer proteazların salgınmasıdır. Interlökin-8 seçici olarak nötrofillere yönelik bir kemoatraktanır. KOAH'lı hastalardan alınan indükte balgam örneklerinde ve bronkoalveoler lavaj sıvısında yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır. IL-8 miktarı nötrofil sayısı ve bu da hava yolu obstrüksiyonu ile bağlantılıdır (6). Periferik hava yolu tıkanıklığı kronik inflamasyonun bir sonucudur. Nötrofil infiltrasyonu makrofajlardan IL-8 ve lökotrien B4 (LTB4) gibi kemotaktik faktörlerin salgınması sonucu oluşur. Nikotinin kendisi de nötrofiller için kemoatraktanır. Nötrofil elastaz epitelde hasar, silier fonksiyonda bozukluk, mukus bezlerind ehiperplazi ve mukus salgınımında artış yapmaktadır. Aynı zamanda bronşial savunma mekanizmalarında c3Bi opsonofagositik reseptörleri ve immunglobulin yapısında etkilemektedir. Aktive olmuş nötrofillerin kendilerde

IL-8 ve LTB4 gibi çeşitli mediatörlerle bronşlardaki varlıklarının devamını sağlarlar (7).

Hastalığın ciddiyeti ile inflamasyon arasında ilişki araştırılmış ve ciddi KOAH'lılarda asemptomatik sigara içicilerine göre daha fazla nötrofil tespit edilmiş ve nötrofil ve havayolu kısıtlaması arasında korelasyon gösterilmiştir. Biyopsilerde nötrofilisi olan sigara içicilerinin semptomatik olduğu bulunmuştur. KOAH ciddiyeti arttıkça, inflamasyonun özellikleri bir miktar değişmekte ve nötrofil hakim hale gelmektedir (8).

B-Proteaz/Antiproteaz Dengesizliği

KOAH'ın özellikle amfizem tipinde, alveol duvarında elastini ve diğer yapı proteinlerini sindiren proteazlar ve buna karşı savunma sağlayan antiproteazlar arasındaki denge durumunun bozulması söz konusudur. Proteazlar; nötrofillerden salınan nötrofil elastaz, proteinaz 3, katepsin G, makrofaj ve monositlerden salınan makrofaj elastazı, PR3, metalloproteinaz, miyeloelastaz ve lenfositlerden salınan garanzimler ve metalloproteinazlar (MMP)'dir. Akciğer parankim savunmasında rol oynayan antiproteazlara örnek olarak alfa-1 antitripsin (α -1 AT), alfa-1 antikimotripsin, sekretuar lökosit proteaz inhibitörü, metalloproteinaz doku inhibitörlerini sayabiliriz.

Nötrofil elastaz epitel hücrelerinden IL-8 salgınmasını indüklediğinden inflamatuvar durumun sürmesinde rol oynar. Ayrıca mukus sekresyonunu da güçlü şekilde uyarır. Matriks metalloproteinazlar, elastin, kollagen, proteoglikan ve fibronektin dahil birçok bileşeni parçalayabilirler. Amfizemli hastaların bronkoalveoler lavaj sıvılarında yüksek miktarda kollajenaz (mmp-1) ve jelatinaz B(MMP-9) saptanmıştır (9).

Makrofaj elastaz (MMP-12) ilk defa 1975 yılında tanımlanmıştır. Proteolitik aktivitesine bağlı olarak ekstrasellüler matriks bileşenlerini hidrolize edebilmektedir. Kronik sigara dumanına bağlı olarak amfizem ve makrofaj birikiminin meydana gelebilmesi için makrofaj elastazın gerekli olduğu belirtilmiştir. Makrofajlar, sigara dumanı ile aktive olarak amfizem oluşturma kapasitesindedirler (10).

Alfa-1 antitripsin en çok plazmadan gelen, karaciğerde sentezlenen nötrofil elastazın etkisini nötrleştiren başlıca antiproteazlardandır. Kalıtsal homozigot α -1 AT eksikliği ağır amfizeme sebep olabilir ancak bu KOAH'lı vakaların % 1'den daha azının nedenidir. Alfa-1 antitripsin eksikliği olan kişilerde LTB4 nötrofil birikiminde önemli rol oynar. Bu nötrofillerden salınan elastaz, α -1 AT eksikliği

sebebi ile inhibe olamaz ve makrofajlardan daha fazla LTB salınımı ve daha fazla nötrofil birikimi yaparak akciğer hasarı oluşturur. Diğer bir antiproteaz olan sekretuar lökosit proteaz inhibitörü hava yolu epitel hücrelerinden köken alır ve havayollarının lokal koruyucu mekanizmalarındandır.

Bronş, bronşial ve alveol epitel ve subepitel tabakasından serbestleşen proteazlar elastik dokuyu yıkarlar. Hemidesmozom ve desmozomları yıkarak epitel hücre aralıklarının açılmasına epitel bütünlüğünün bozulmasına sebep olur. Böylece sigarada bulunan zararlı maddeler alt katmanlara ulaşır. Mukosillier klirens bozulur. Proteazlar IgA ve Ig G'yi yıkar ve solunum yollarının hümmoral korunma mekanizmasını etkiler. Kolonizasyonu kolaylaşan bakterilerde çeşitli proteazları salarak dokudaki proteaz yükünü artırır. Proteazlar subepitelyal tabakadaki elastik ve kollajen liflerinde hasar yaparak özellikle alveol duvarında doku yıkımı yapar. Epitel yüzeyinin tekrar sağlıklı hale gelmesini sağlayan fibronektini de yıkarlar (6).

C-Oksidatif Stres

Oksidatif stres aşırı oksidana maruz kalma ve/veya antioksidan kapasitenin azalmasıdır. Biyolojik sistemlerde elektron alan moleküllere oksidan veya serbest radikal denmektedir. Oksidanlar hücre yapısını, hücre dışı matriksin yapısını, silia fonksiyonunu ve DNA hasarı yaparak genetik yapıyı bozmaktadırlar. Sürfaktan aktivitesini azaltıp, mukus yapı-

mını ve sitokin aktivitesini artırmaktadırlar. Akciğer oksidanlardan en çok etkilenen organdır çünkü sigara, hava kirliliği ve kan kaynaklı oksidanların etkisindedir. Ayrıca en fazla oksijen ile karşılaşan organdır. KOAH'ta oksidatif stresin arttığına dair birçok kanıt vardır. KOAH'ta en önemli oksidatif stres nedeni sigaradır. Sigara dumanında 1018 sprins/gram oksidan mevcuttur. Sigara oksidan kaynağı olması yanında inflamatuvar hücrelerin hava yollarında kümeleşip oksidan salgılamalarına neden olur. Ayrıca antioksidan etkisi olan askorbat, beta karoten ve C vitamini seviyelerini plazmada azaltır (6). Oksidanlar; nötrofil göçünü artırarak, alfa-1 antitripsini inaktive ederek ve bronşial mukus proteaz inhibitörünü inaktive ederek proteazların etkisini de artırır. Oksidanlar, serum proteaz inhibitörlerini yıkıp elastaz etkinliğini güçlendirerek etkili olurlar. Oksidanlar transkripsiyon faktörlerinden nükleer faktör-kB'yi (NF-kB) etkinleştirir. Bu faktör IL-8, indüklenebilir NO sentaz ve indüklenebilir siklooksijenaz gibi birçok inflamatuvar genin transkripsiyonunun yönetiminden sorumludur. Oksidatif stres aynı zamanda araşidonik asidin oksidasyonuna yol açar ve izoprostanlar oluşur. KOAH'ta artan izoprostanlar bronkokonstriksiyon, plazma sızıntısı ve mukus hipersekresyonuna yol açarlar. KOAH patogeneğinde oksidatif stresten en iyi korunmanın yolu sigaranın bırakılmasıdır. Kortikosteroidler nötrofillerin oksidatif ve kemotaktik cevabını azaltarak oksidan stresi azaltırlar. Demir ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada art-



Şekil-1: MCP-1=monosit kemoatraktan protein, IL=interlökin, LTB4: Lokotrien B4, TNF-1= Tümör nekrozan faktör

miş oksidatif stress göstergesi olan malonildialdehit yüksek saptanırken, antioksidan enzim göstergesi süperoksit-dismutaz düzeyleri düşük saptanmıştır (11).

Şekil 1'de KOAH patogenezi özetlenmiştir.

KOAH'ın tedavisinde amacımız solunum fonksiyonlarını düzeltmek, semptomları ortadan kaldırmak, atak sıklığını ve şiddetini azaltmak, kişinin yaşam kalitesini artırmak ve hastalığın progresyon hızını yavaşlatmaktır. Bunun için de en etkili yöntem sebebi ortadan kaldırmaktır. Sigaranın bırakılması, akciğer fonksiyonlarındaki kayıp oranını azaltan ana faktördür. Ancak hastaların 1/3'ünden daha azı sigarayı bırakabilmektedir (4).

Uzun süreli oksijen tedavisi pulmoner hipertansiyonu olan, nokturnal hipoksemisi, eritrositemisi ve arteriyel kan gazında parsiyel oksijen basıncı 55mmHg altındaki hastalara önerilmektedir ve sağ kalım üzerine etkileri gösterilmiştir. Medikal tedavide elimizde bronkodilatör ilaçlarımız mevcuttur ancak bunlar hastalığın seyrine etkili olamamaktadır. KOAH'ta inflamasyonun varlığı net olarak ortaya konduğu için, antiinflamatuvar tedavinin yeri araştırılmaktadır.

Kortikosteroidler adrenal korteksten salınan lipidde çözünen hormonlardır. Stres sonucu vücudun savunma mekanizması olarak kanda glukokortikoid seviyesi artar. Etkilerini direkt olarak primer hedef hücredeki reseptörlere bağlanarak gösterebildikleri gibi, bu hücrelerden salınan mediatörler sayesinde de gösterebilirler. Glukokortikosteroidler güçlü antiinflamatuvar ve immunsupresif ilaçlardır. Genelde bu etkilerini sitokinleri bloke ederek yaparlar. Mesela IL-2 için, mRNA seviyesini hem lenfokin için hem de reseptörü için azaltırlar. TNF ve IL-1 için hem transkripsiyon hem post transkripsiyon seviyelerini bloke ederler (12). Kortikosteroidler in vitro alveoler mekrofaj kaynaklı inflamatuvar mediatör ve sitokinleri inhibe etmekle birlikte in vivo özellikle inhalasyon sonrası bu etki çok azdır. Steroidler nötrofiller üzerine pek etkili değildir. Hatta bunların apoptozu engelleyerek artışlarına neden olmaktadır. İnhalen steroidlerin en önemli hedef hücresi epiteldir. Epitelde IL-8, RANTES, MIP-1 gibi sitokinlerin ve endotelin-1, COX-2 gibi proteinlerin ekspresyonunu azaltır. T lenfositlerden salınan IL-4, IL-5 düzeylerini düşürürler. CSF ve IL-3 seviyesini azaltarak mast hücre sayısını azaltırlar. Mast hücrelerinden histamin salınımını suprese ederek, histaminin bronkokonstrüksiyon etkisini azaltırlar. Eozinofillerden mediatör salınımında inhibe ederler. Araşidonik asit birçok biyolojik aktif eicosonidlerin prekürsürüdür. Siklooksijenaz yolu

ile prostoglandin, prostasiklin ve trombaksan, lipo-oksijenaz yolu ile lökotrienler oluşur. Steroidler bunları lipomodulin veya makrokortin diye adlandırılan proteinlerle indüklerler. Lipomodulin fosfolipaz A2'yi inhibe ederek arşidonik asit oluşmasına ve buna bağlı reaksiyonları (vazokonstriksiyon, bronkokonstrüksiyon) engeller. Platelet aktive edici faktör (PAF), bronkokonstrüksiyon, pulmoner hipertansiyon, vasküler permeabilite artışı ve lökosit aktivasyonu yapan bir fosfolipiddir. Fosfolipaz A2 enziminin bloke edilmesi ile PAF sentezi de inhibe olur. Solunum yolu mikrosirkülasyonunda ödemi azaltırlar. Mukus sekresyonunu, lipokortin-1 sentezine bağlı olarak azalttıkları ve musin genleri MUC2, MUC5A ekspresyonunu azalttıkları bilinmektedir. Kortikosteroidler semptomimetik ilaçların ve endojen katekolaminlerin beta-2 reseptör cevabını artırır (137). Steroidlerin nötrofil elastaza karşı akciğer savunmasını artırdığı, matris metalloproteinaz ve doku metalloproteinaz inhibitör aktivitelerini düzenlediği gösterilmiştir.

Yukarıda bahsedildiği gibi KOAH etyopatogenezinde kronik inflamasyon ve proteaz-antiproteaz dengesi önemli rol oynar. Bazen KOAH'lı hastalarda semptomları kontrol altına almak zor olmaktadır. Hastalarda progresif dispne, sık atak geçirme, solunum yetmezliği gelişebilmektedir. KOAH'ta zamanla kaybedilen solunum rezervi yılda 50-80ml civarında iken, normal bireylerde yaklaşık yılda 25 ml'dir. Bu sebeple KOAH'ta sürekli antiinflamatuvar sağaltımın yeri olması gerektiği de savunulmakta ve inhale kortikosteroidler bu gerekçe ile önerilmektedir. Bu kaybın antiinflamatuvar tedavi ile yavaşlatılabilirliği yaygın olarak araştırılmaktadır (14,15). KOAH akut atak tedavisinde kortikosteroidlerin önemli bir yeri olmasına karşılık, stabil dönemdeki hastalarda yerleri tartışmalıdır. Buna karşın stabil KOAH'ta inhale steroidler 1987'de % 13.2 oranında kullanılırken bu oran 1995'te yaklaşık 3 kat artmış bulunmuştur (2).

Sistemik kortikosteroidlerin ciddi yan etkileri mevcuttur. Uzun süreli kullanımları sonucu sürrenal yetmezlik, osteoporoz, peptik ülser, gözde katarakt oluşumu, hipertansiyon, ciltte incelme, glukoz intoleransı, psikoz ve kaşlarda myopati yan etki olarak bildirilmiştir (16). Özellikle KOAH'lı hastaların yaşlı olması sebebi ile bu yan etkiler daha da önem kazanmaktadır. İnhalen kortikosteroidlerin çok daha az yan etkileri mevcuttur. Genelde orafarinks bölgesinde birikimine bağlı olarak yan etkiler ortaya çıkmaktadır. En sık disfoni, orafaringeal kandidiyazis ve öksürük izlenmektedir. Disfoni hastaların yaklaşık % 50'sinde, orafaringeal kandidiya-

sis ise % 9-13 oranında görülmektedir. İlacın doğru şekilde kullanımı, gerektiğinde spacer kullanımı ve her kullanımdan sonra ağzın çalkalanması ile bu istenmeyen etkiler kolaylıkla önlenabilmektedir (17).

Negai ve ark. Japonya'da kronik hava yolu obstrüksiyonu olan, intermitant pozitif basınçlı solunum tedavisi görüp, ölmüş olan 41 hastaya otopsi yapmışlardır. Hastaların inhale isoproterenol inhalasyonuna yanıtlarının bronşial eozinofili, inflamasyon ve fibrozisle pozitif, amfizem ve goblet hücre metaplazisi ile negatif korelasyonlu olarak bulunmuşlardır. Bronkodilatör sonrası FEV1 değeri 190ml'den fazla artan hastalarda bronşiolerde daha az goblet hücresi ve kartilaj saptanmıştır. Hava yolu cevabında eozinofilinin önemi vurgulanmıştır (18).

Literatürde çok çelişkili sonuçlar bildirilmektedir. Lewellyn-Jones ve ark. Sekiz haftalık 1500 mikrogram flutikazon tedavisi ile proteinaz/antiproteinaz dengesinin düzeldiğini gösterilmişlerdir (19). Oysa başka bir çalışmada 13 KOAH'lı hasta 1000mikrogram/gün flutikazonol propionate 4 hafta boyunca verilmiştir. Tedavi sonrası hastaların indükte balgamlarında hücre sayısı, IL-8 düzeyi, MMP-1, MMP-9 ve sekretuar lökoproteaz inhibitörü (SLIP) düzeyleri araştırılmış ve tedavi ile değişmediği bulunmuştur. Nötrofil yüzdesi ve IL-8 düzeyi değişmemiştir. Buna göre inhale kortikosteroidlerin KOAH'ta antiinflamatuvar etkinliği olmadığını, proteaz/antiproteaz dengesine etkisiz olduklarını vurgulamışlardır (20). Benzer bir çalışmada Keatings ve ark. 1600 mikrogram budesonide ile indüklenmiş balgamda IL-8, TNF-a ECP düzeylerinin değişmediğini göstermiştir (21).

İtalya'dan yapılan bir çalışmada 34 KOAH'lı hasta da beklomethasone dipropionatın (BDP) indükte balgamda hücre sayısı üzerine etkisi araştırılmıştır. Hastalara 2 ay boyunca 1500 mikrogram/gün BDP verilmiştir. Kontrol grubuna göre ikinci ayın sonunda nötrofillerde % 27'lik, toplam hücre sayısında % 47'lik bir azalma tespit edilmiştir, makrofaj sayısı tedavi alan grupta artmış olarak izlenmiş. Her iki grupta spirometre ve arteriyel kan gazı değerlerinde fark bulunamamıştır. İki aylık yüksek doz inhale BDP tedavisi nötrofil sayısını azaltsa da, solunum fonksiyonlarını değiştirmemiştir (22). Cox ve ark. Çalışmasında sigara içen, normal fev1 değerlerine sahip kişilere bir ay boyunca günde 1000 mikrogram BDP verilmiştir. Hava yolu inflamasyonunun göstergesi olarak balgamda hücre farklılaşması araştırılmış, plaseboya göre tedavi alan grupta nötrofil sayısında değişiklik izlenmemiştir. Sigaraya

bağlı inflamasyonun erken dönemde steroide duyarlı olmadığını belirtmişlerdir (23).

Weiner ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada 6a hafta süre ile 800 mikrogram/gün budesonide 8'i beta-2 agoniste yanıt veren ve 22'si vermeyen KOAH'lı hastaya uygulanmıştır. Sekiz hastanın altısında FEV1 seviyelerinde % 20'nin üzerinde artış tespit edilirken, beta 2 agoniste yanıt vermeyen 22 hastada ise plaseboya göre fEV1 değerlerinde anlamlı fark izlenmemiştir. Toplam 30 hasta gözönüne alındığında % 25'inin inhale kortikosteroidden fayda gördüğü, sadece beta 2 agonistlere yanıt veren olgular göz önüne alındığında ise bu rakamın % 75'lere yükseldiği bulunmuştur. Kortikosteroid tedaviye yanıt vermede kan eozinofilisi ve beta 2 agoniste yanıt oranının yol gösterebileceği vurgulanmıştır (24).

Nichimura ve ark.'nın stabil KOAH'ta yüksek doz 3mg/gün beklometazon 4 hafta süre ile verilerek yaptıkları çalışmada FEV1 ortalama 110 mlt artmıştır. Beş kişide ise bu artış 340 mlt olmuştur (25).

Tineke ve arkadaşları 58 nonalerjik olduğu bilinen KOAH'lı hastaya 1600 mikrogram/gün inhale budesonide tek başına ya da inhale tedaviye ilave olarak 5 mg/gün oral prednisolone vererek plasebo ile karşılaştırdıkları bir çalışma yapmışlardır. Hastalar 2 aylık takiplerle, iki yıl boyunca izlenmişlerdir. Çalışmadan solunum problemleri sebebi ile çekilmenin plasebo grubunda (5/18), aktif olarak tedavi edilen gruba göre (2/40) fazla olduğu gösterilmiştir. Ortalama FEV1 kaybı plasebo grubunda 60 ml/yıl ve budesonide grubunda 30 ml/yıl bulunmuştur. Atak sıklığı açısından fark bulunmamasını solunum semptomları sebebi ile çalışmayı bırakan hasta sayısının fazlalığı ile açık lamışlardır. Sabah kortizol seviyelerinin her 3 grupta da normal sınırlarda kaldığını, inhale kortikosteroid tedaviye oral prednisolone eklenmesinin bir ek katkı sağlamadığı görülmüştür. Uzun süreli inhale tedavi, plaseboya göre semptomların kontrol altına alınmasında daha etkin bulunmuştur (27).

Weiner ve ark. Beta 2 agonist sonrası FEV1 değeri % 20 artan hastaları bronkodilatöre "yanıt veren" olarak sınıflamıştır. Yanıt veren 44 ve yanıt vermeyen 124 koah'lı hastayı incelemişlerdir. Hastalar randomize olarak 6 hafta süre ile 800 mikrogram budesonide (bud) veya plasebo almışlardır. Daha sonra 4 haftalık tedavisiz süre sonrası 800 mikrogram bud ve plasebo ile 1600 mikrogram bud almışlardır. En son olarak 6 hafta randomize 40 mg/gün prednizon ve plasebo almışlardır. Hastalar ilk 800 mcg bud. Aldıklarında özellikle yanıt veren grupta ortalama FEV1 değerinde 520 mlt bir artış

ve beta 2 agonist tüketiminde anlamlı bir azalma olmuştur. Bu artış, oral prednizon ve daha yüksek doz bud. verildiğinde de değişmemiştir. Yanıt vermeyen ve plasebo alan kişilerde bu düzelme izlenmemiştir. Sonuç olarak tüm hastalar göz önüne alındığında stabil KOAH'ta hastaların 1/4'ünde inhale kortikosteroid ile spirometrik ölçümlerde artış ve beta-2 against tüketiminde azalma tespit edilmiştir. Bu oran sadece yanıt veren hastalar göz önüne alındığında 3/4'e yükselmektedir. Yüksek doz inhale ya da oral steroid kullanımına gerek olmamaktadır (28).

Yüksek doz inhale BDP kullanılarak yapılan bir çalışmada, 30 KOAH'lı hastaya 3000 mikrogram/gün BDP bir ay boyunca verilmiştir. Hastaların % 17'si bu tedaviye yanıt vermiştir. Nefes darlığı ve hırıltılı solunum tedavi alan grupta anlamlı olarak azalmıştır. Ancak bu kadar yüksek doz uygulanan inhale kortikosteroidin sistemik yan etkilerinin olabileceği düşünülerek, yaygın olarak kullanımını önermemişlerdir (29).

Kanada'da Bourbeau ve ark. Çalışmasında iki hafta süre ile oral 40 mg/gün prednizon tedavisi ile fonksiyonel düzelme izlenmemiş hastalarda inhale kortikosteroidlerin yararı araştırılmıştır. Bu hasta grubuna 40 mg/gün prednizon viki hafta boyunca verilmiştir. Bu tedavi ile düzelme izlenmeyen (cevap vermeyen) 79 hastaya yüksek doz 1600 mikrogram/gün inhale budesonide verilmiş. Altı aylık takip sonucunda plaseboya göre FEV1 değerlerinde, egzersiz kapasitesinde, yaşam kalitesi ve semptomlarda fark bulunamamıştır. Tedavi verilen grupta % 15'ten fazla düzelme, plaseboya eş değer bulunmuştur. Yüksek doz inhale tedaviye rağmen hastalarda fizyolojik ve fonksiyonel düzelme olmadığı görülmüştür. Oral kortikosteroid testinin inhale kortikosteroidde yanıtı önceden tespit etmede yol gösterici olduğunu bu çalışma desteklemektedir (30).

Bu konuda yapılmış çok geniş hasta serilerini kapsayan 3 çalışma mevcuttur. Bu çalışmaların sonuçları yayınlanmıştır. Ancak verilerin değerlendirilmesi devam etmekte ve yeni bulgular ortaya çıkmaktadır. İngiltere'de 18 merkezde yapılan ISOLDE çalışmasında orta ve ciddi derecede KOAH'lı olan hastalara 1000 mcg/gün flutikazon verilmiştir. Yaş ortalaması 64 olan 751 KOAH'lı olgunun ortalama FEV1 değeri 1300ml (% 58) bulunmuştur. Flutikazon propiyonat kullanan olgularda postbronkodilatör FEV1 azalışı ilk üç ayda daha fazla olmak üzere % 32 daha az bulunmuştur. FEV1 düşüşünde azalma olmakla beraber bu istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Ayrıca St George solunum anketi (SGRQ) ile bakılan sağlık durumu steroid

grubunda daha yüksek saptanmıştır. Daha sonradan yapılan istatistiksel hesaplamalar sonucu hastalarda inhale kortikosteroid kesilmesi ile plaseboya göre atak sayısı sırası % 38'e % 6 izlenmiştir. Atakları önlemede etkili bulunmuştur (31-32).

EUROSCOP çalışmasında sigara içmeye devam eden hafif KOAH'lı olgularda inhale budesonide tedavisinin etkisi araştırılmıştır. Toplam 1277 olgunun kabul edildiği bu geniş hasta serisine sahip çalışmada hastalara günde 2 kez 400 mikrogram budesonide ya da plasebo verilmiştir. Hastaların 3. yılın sonunda ortalama FEV1 azalması budesonide grubunda 140ml iken, plasebo grubunda 180ml olarak bulunmuş. Özellikle inh. Kortikosteroidlerin kullanıldığı ilk 6 ay içinde FEV1 değeri 17ml artarken, plasebo grubunda 81ml azalmış. Dokuzuncu aydan itibaren iki grup arasında FEV1 azalması benzer olmuştur. Sigara içmeye devam eden KOAH'lı olgulara inh. Kortikosteroidlerin kısa dönemde pozitif etkileri olsa da, uzun dönemde bu etki kanıtlanamamıştır (25).

Copenhagen çalışmasında yaş ortalaması 59 olan nonastmatik 290 stabil KOAH'lı olguya 800 mcg/gün budesonide verilmiştir. Bu çalışma hafif derecede obstrüksiyonu olan vakaları içermektedir. Atak sıklığı, süresi, semptomlar ve FEV1 kaybı açısından gruplar arası fark izlenmemiştir (2).

Inhale kortikosteroidlerin astma tedavisindeki yeri tartışmasız olarak kabul görmüştür. Düzenli, uzun süreli inhale steroid tedavi ile astımlı hastaların semptomları, atak sıklığı, bronşial inflamasyonun derecesi kontrol altına alınmıştır ve solunum fonksiyonlarındaki düşüş azaltılmıştır. Ancak KOAH ve astma arasındaki inflamasyonun özellikleri birbirinden farklıdır. Birçok çalışmada astmalı hastalarda havayollarında artan hücrelerin ezoinofiller, mast hücreleri ve lenfositler olduğu gösterilmiştir. Özellikle CD4, tip 2 yardımcı lenfositler artmıştır. Glukokortikosteroidler de öncelikle tip 2 yardımcı T lenfositlerden salınan sitokinleri inhibe etmektedir. KOAH'ta ise nötrofilik inflamasyon baskındır ve özellikle IL-8 seviyesi artmıştır. Burdaki artış gösteren tip 1 yardımcı T lenfositleri ya da CD8 sitotoksik T hücreleridir. Bronş inflamasyonundaki bu fark sebebi ile kortikosteroidlere farklı yanıt alındığı düşünülmektedir (15).

KOAH hastalarında atak sırasında flukokortikosteroidlerin etkili olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur. Akut atak ile stabil dönemdeki bu yanıt farkını gene meydana gelen inflamasyonun farklılığı ile açıklamak mümkündür. Stabil kronik bronşit ile atak sırasında hastaların bronşial biyopsileri incelenmiştir. Atak sırasında alınan örneklerde ortalama 30 kat stabil döneme göre daha fazla eozinofili saptanmış-

tır. Bu mukozal eozinofilinin sebebi kesin olarak bulunamasa da, viral enfeksiyonların etkisi olduğu düşünülmektedir. Dolayısı ile glukokortikosteroidde yanıt, bu şekilde açıklanabilmektedir (33).

İnhale kortikosteroidin etkisini değerlendirirken birçok parametre söz konusudur. İnhalen kortikosteroidlerin beklenildiği kadar etkili olmaması hastalığın ilerlemesi ile akciğerde irreversible değişiklikler oluştuğu, solunum fonksiyon testlerindeki kaybin kalıcı olması ile açıklanmaktadır. Acaba erken dönemde bu tedavi başlanması ile bunun önüne geçilebilir mi? Bu araştırılması gereken bir konudur. Ancak bu hastalarda dispnenin yavaş bir progresyon göstermesi sebebi ile genelde hastalar ileri dönemlerde doktora başvurmaktadırlar.

Hastaların özellikleri sebebi ile çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Reversibilitesi ve eozinofili hakimiyeti olan hastaların çalışmaya dahil edilmesi verileri etkilemektedir. Bronşial biyopside eozinofilisi fazla olan ve bronkoalveoler lavaj örneklerinde eozinofilik kationik protein seviyesi artmış olan KOAH'lı hastaların kortikosteroid tedaviye daha iyi yanıt verdikleri gösterilmiştir? Pizzichini ve ark.'ının çalışmasında da sigara içmeye devame den ciddi obstrüksiyonu olan hastalar içinde indükte balgamında eozinofilisi fazla olanlar prednisolone yanıt vermişlerdir (34). Ancak kortikosteroid tedaviye yanıtın; eozinofilinin tespiti ile önceden bilinebileceğini söylemek için daha geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kısa süre oral kortikosteroid tedavi vererek, inhale kortikosteroid yanıtın önceden tahmin edilebileceği belirtilmektedir (30,35). Hastaların yaklaşık % 10-20'si bu tedaviye yanıt vermektedir (15). Dolayısı ile ampirik olarak oral kortikosteroid kürü denenmesi tavsiye edilmektedir. Pauwels ve ark., oral steroide yanıt vermeyen hastalarda inh. Steroide de yanıt alınmadığını göstermişlerdir. Eğer oral steroid tedaviye yanıt alınırsa, inh. Steroidlerle tedaviye devam etmek mantıklı olabilir ancak akciğer fonksiyonlarının progresif kaybını önlemedeki etkileri için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Ciddi KOAH'ta inhale kortikosteroidlerin atak sıklığını azalttığı gösterilmiştir. KOAH tedavisinde yeni antiinflamatuvar tedaviler ile ilgili olarak araştırmalar devam etmektedir. En azından KOAH tedavisinde daha iyi anti-inflamatuvar etkinliği olan ilaçlar bulununcaya kadar, seçilmiş olgularda inhale steroidler kullanılabilir.

Kaynaklar

1. Lopez AD, Murray CC. The global burden of disease. *Nat Med* 1998; 4: 1241-3.
2. Türk Toraks Derneği "KOAH tanı ve tedavi rehberi", Toraks kitapları sayı: 2.
3. Shapiro SD. The macrophage in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: S29-S32.
4. Barnes P. Kronik obstrüktif akciğer hastalığına yaklaşım. 2000 Turgut yayıncılık ve ticaret, sayfa 8-17.
5. Cosio MG, Guerassimov A. Inflammation of small airways and lung paranchyma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: S21-5.
6. Fishman AP. Chronic obstructive lung disease: overview. 3rd ed 1998 Mc Graw-Hill Book Company, pp: 645-65.
7. Stockley RA. Neutrophils and protease/antiprotease imbalance. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:s49-52.
8. Saetta M. Airway inflammation in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: S17-S20.
9. Gemicioğlu B. KOAH'da inflamasyon ve tedavisi. *Solunum* 1999; 1: 122-8.
10. Rennard SI. Inflammation and repair process in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: S12-S16.
11. Demir T, Aydemir A, Güler S, Serdaroğlu E. Akut ve stabil KOAH olgularında oksidatif stres. *Solunum* 1999; 1: 43-7.
12. Güçlü G, Sayiner A. Stabil KOAH'lı olgularda inhalasyon yolu ile verilen beklometazon dipropionatin solunum fonksiyon testlerine etkileri. *Solunum* 17; 168-173.
13. Morris HG. Mechanism of glucocorticoid action in pulmonary disease. *Chest* 1985; 88: 133-8.
14. Chung KF. Long term inhaled corticosteroid therapy in chronic airways obstruction. *Eur Respir J* 1992; 5: 913-4.
15. Calverley PMA. Re-assesing the evidence about inhaled corticosteroids in COPD. *Thorax* 1999; 54: 34.
16. McEvoy CE, Niewoehner DE. Adverse effects of corticosteroid therapy for COPD. *Chest* 1997; 111: 732-43.
17. Williams A, Baghat M, Stableforth D. Dysphonia caused by inhaled steroids: recognition of a characteristic laryngeal abnormality. *Thorax* 1983; 38: 813-21.
18. Boushey H. Glucocorticoid therapy for COPD. *N Engl J Med* 1999; 340: 1990-1.
19. Lwellyn-Jones CG, Harris Aj, Stockley RA. Effects of flitcasone propionate on sputum of patients with chronic bronchitis and emphysema. *Am J Crit care Med* 1996; 153: 616-21.
20. Culpitt S, Wasim M, Loukidis S, Nightingale J. Effect of oral and inhaled corticosteroid on inflammatory indices in asthma and COPD. *Am J Respir Crit*

- Care Med 1999; 160: 1635-9.
21. Keating VM, Jatakanon A, Wordsell YM, Barnes PJ. Effects of oral and inhaled corticosteroid on inflammatory indices in asthma and COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 155: 542-8.
 22. Confalonieri ME, Mainardi E, Della Porta R, Bernorio S et al. Inhaled corticosteroid reduce neutrophilic bronchial inflammation in patients with COPD. *Thorax* 1998; 53: 583-5.
 23. Cox G, Whitehead L, Dolovich M. A randomized controlled trial on the effect of inhaled corticosteroids on airways inflammation in adult cigarette smokers. *Chest* 1999; 115: 1271-7.
 24. Weiner P, Weiner M, Azgad Y, Zamir D. Inhaled budesonide therapy for patients with stable COPD. *Chest* 1995; 108: 1568-71.
 25. Pauwels R, Lofdahl CG, Laitinen L, Schouten J. Long term treatment with inhaled budesonide in persons with mild COPD who continue smoking. *N Engl J Med* 1999; 340: 1948-53.
 26. Nishimura K. Effect of high dose inhaled steroid in COPD. *Chest* 1999; 115: 31-7.
 27. Renkema T, Schouten MS, Koeter G, Postma D. Effects of long-term treatment with corticosteroids in COPD. *Chest* 1996; 109: 1156-62.
 28. Weiner P, Weiner M, Rabner M, Waizman J. The response to inhaled and oral steroids in patients with stable COPD. *J Intern Med* 1999; 245: 83-9.
 29. Nishimura K, Koyama H, Ikeda A, Tsukino M. The effect of high dose inhaled beclomethasone dipropionate in patients with stable COPD. *Chest* 1999; 115: 31-7.
 30. Bourbeau J, Rouleau MY, Boucher S. Randomised controlled trial of inhaled corticosteroids in patients with COPD. *Thorax* 1998; 53: 477-82.
 31. Jarad NA, Wedzicha JA, Burge PS, Calverley PM. An observational study of inhaled corticosteroid withdrawal in stable COPD. ISOLDE study group. *Respir Med* 1999; 93: 161-6.
 32. Paggiaro PL, Dahle R, Bakran I et al. Multicentre randomised placebo controlled trial of inhaled fluticasone propionate in patients with COPD. *Lancet* 1998; 357: 773-80.
 33. Sassetta M, Di Stefano A, Maestrelli PI. Airway eosinophilia in chronic bronchitis during exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1646-52.
 34. Pizzichini E, Pizzichini MM, Gibson P. Sputum eosinophilia predicts benefit from prednisone in smokers with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1511-7.
 35. Nisar M, Walshaw MJ, Earis JE. Assessment of reversibility of airway obstruction in patients with COPD. *Thorax* 1990; 45: 190-4.