

KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞINDA KORTİKOSTEROİD TEDAVİ

Dr. Coşkun ÖZER (x)
Dr. Mecit SÜERDEM (xx)
Dr. M. Celal APAYDIN (xxx)

ÖZET:

24 KOAH'lı hastaya 32 mg/gün metilprednizolon ile birlikte 6 mg/kg/gün teofilin, 12 KOAH'lı hastaya ise sadece 6 mg/kg/gün teofilin tedavileri 15 gün süreyle ve her iki ilaçta oral yolla uygulandı. Tedaviye başlamadan ve tedavi sonrasında hastaların VK, ZVK ve ZVK₁ değerleri sulu spirometre cihazı ile ölçüldü.

VK ve ZVK değerlerinde tedavi sonrasında her iki grupta anlamlı artış olmasına rağmen ($p < 0.001$), iki tedavi şeklinin birbirine bu parametreleri düzeltme açısından üstünlüğü olmadığı bulundu ($p > 0.05$). Ortalama ZVK₁ değerlerinde ise birinci grup hastalarda ortaya çıkan artış ($p < 0.001$), ikinci gruba göre ($p < 0.01$) daha anlamlıydı. Ayrıca ZVK₁ değerlerini düzeltme açısından iki tedavi şeklinin karşılaştırılmasında kortikosteroid tedavi etkinliği daha belirgindi ($p < 0.01$).

GİRİŞ:

KOAH'ın en önemli semptomlarından birisi olan nefes darlığına yol açan bronkospazmın hafifletilmesinde az veya çok her tedavi araştırılmaktadır (1). Bu amaç ile kortikosteroidlerin bronşiyal astım tedavi ve takibinde önemli bir yere sahip olmasına rağmen, KOAH tedavisinde bu ilaçların rolü kesin olarak belirlenememiştir (2,3). KOAH tedavisinde kortikosteroidlerin niçin faydalı olabileceğine dair birçok teoriler ileri sürülmektedir.

Biz KOAH'lı hastalar üzerinde planladığımız bu çalışmamızda, kortikosteroidlerin etkinliğini teofilin ile karşılaştırarak araştırmayı denedik.

(x) Atatürk Üniv. Tıp. Fak. Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı Uzmanı

(xx) " " " " " " " " " Öğretim Görevlisi

(xxx) " " " " " İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

MATERYAL VE METOD:

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Kliniğinde yatarak takip edilen KOAH'lı 36 hasta çalışmamız kapsamına alındı. Hastalarımız random metodu ile iki gruba ayrıldı. bu gruplara aşağıda belirtilen tedavi şemaları 15 gün uygulandı.

1. GRUP: 24 hasta, 20 erkek -4 kadın, genel yaş ortalaması (54 ± 10)
-32 mg/gün oral metilprednizolon
-6 mg/kg/gün oral teofilin
2. GRUP: 12 hasta, 10 erkek -2 kadın, genel yaş ortalaması (56 ± 9)
-6 mg/kg/gün oral teofilin

Çalışmaya alacağımız hastaları seçerken aşağıda belirtilen özelliklere dikkat ettik.

1-ZVK₁/ZVK oranı % 60 veya daha az olan obstrüktif tipte ventilasyon bozukluğu göstermeleri,

2-200 mikrogram salbutamol inhalasyonundan sonra başlangıç ZVK₁' de % 20'den daha az düzelme olması,

3- Dispne, öksürük, balgam çıkarma gibi solunumsal semptomlarının 5 nedenden daha fazla sürmesi,

4- Bilinen astım bronşiyale hikayesinin olmaması,

5- En az iki gün önceden bronkodilatatör bir ilaç kullanmamış olması ve en az iki ay önceden kortikosteroid almamış olması.

Bütün olgularımızın tedaviden önce ve 15 günlük tedavi sonunda 9 litrelik sulu spirometre ile VK, ZVK ve ZVK₁ ölçümleri yapıldı. Ölçülen değerler ısı, nem ve barometrik basınca göre düzeltildi (BTPS'ye çevrildi).

BULGULAR:

Birinci grupta tedavi öncesi ve tedavi sonrası spirometre ile ölçülen VK, ZVK, ZVK₁ değerleri ile ikinci grupta elde edilen aynı değerler mililitre olarak Tablo 1 ve Tablo 2'de gösterildi. Ayrıca bu tablolarda, hasta seçiminde kullandığımız, ZVK₁ değerinde 200 mikrogram sablutamol inhalasyonundan sonra elde edilen sonuçlar da belirtildi.

Her iki grupta da tedavi öncesi ve sonrası VK, ZVK, ZVK₁ değerlerinde istatistiki olarak anlamlı artış tespit edildi. Buna ilaveten ZVK₁ değerindeki düzelme birinci grupta çok daha önemli bulundu. Bu sonuçlar, klinik takibimizi de doğruladı ve birinci grupta daha bariz bir iyilik hali gözlemlendi. Sonuçlarımızı özetleyecek nitelikte olan önemlilik kontrolü değerleri Tablo 3,4 ve 5'de gösterildi.

Tablo-3: Her iki gruptaki tedavi öncesi ve sonrası ortalama VK değerlerinin $\bar{X} \pm SD$ karşılaştırılması.

Hasta Grupları	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	Önemlilik Kontrolü
I. Grup	2029.1±392.1	2211.6±398.4	t=4.319 p<0.001
II. Grup	1975.5±532.9	2225.8±539.3	t=7.999 p<0.001
Önemlilik Kontrolü	t=0.309 p>0.05	t=0.104 p>0.05	

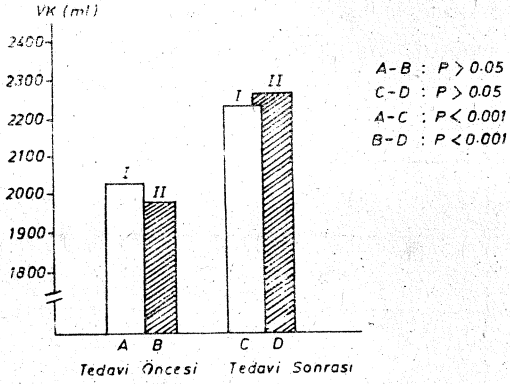
Tablo-4: Tedavi Öncesi ve sonrası ortalama ZVK değerlerinin $\bar{X} \pm SD$ karşılaştırılması.

Hasta Grupları	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	Önemlilik Kontrolü
I. Grup	2054.4±346.2	2235.7±376.6	t=5.190 p<0.001
II. Grup	1865.0±534.5	2165.3±576.2	t=8.242 p<0.001
Önemlilik Kontrolü	t=1.116 p>0.05	t=0.384 p>0.05	

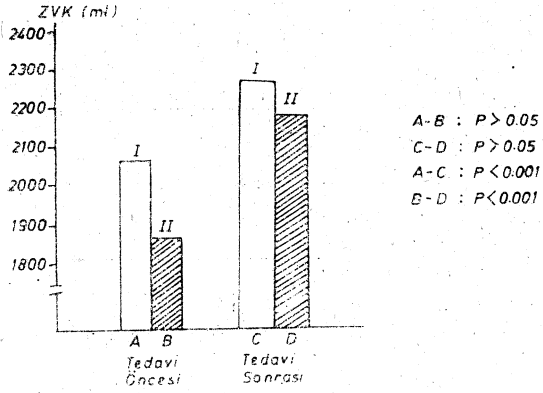
Tablo-5: Ortalama ZVK₁ değerlerinin $\bar{X} \pm SD$ karşılaştırılması.

Hasta Grupları	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	Önemlilik Kontrolü
I. Grup	1104.3±220.5	1352.5±242.2	t=11.858 p<0.001
II. Grup	1023.0±285.9	1099.7±263.6	t=4.023 p<0.01
Önemlilik Kontrolü	t=0.865 p>0.05	t=2.786 p<0.01	

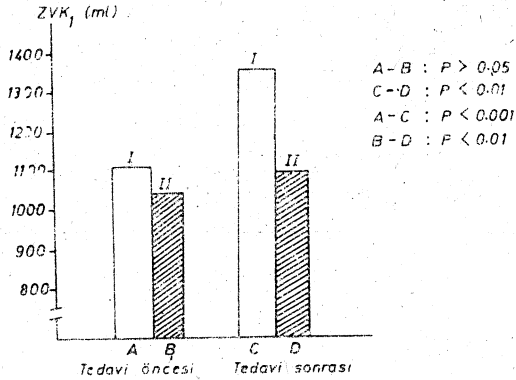
Her iki tedavi metodunun etkinliğini kıyaslama grafikleri ise Şekil 1,2 ve 3' de gösterildi. Her iki grup arasında tedavi sonrası VK ve ZVK düzelmesi yönünden anlamlı bir fark bulunmadı. Fakat birinci grupta tedavi sonrası ortalama ZVK₁ değerinde, ikinci grupta kıyaslanınca istatistiki olarak önemli bir artış bulundu (p<0.01).



ŞEKİL 1: VK değerlerini kıyaslama grafiği.



ŞEKİL 2: ZVK değerlerini kıyaslama grafiği.



ŞEKİL 3: ZVK 1 değerlerini kıyaslama grafiği

TARTIŞMA:

Kronik bronşitte, küçük havayollarının daralması ile sonuçlanan eflamatuar değışiklikler ve trakeobronşiyal müküs bezlerinin genişlemesini içeren karakteristik morfolojik özellikler vardır (4). Ayrıca kronik bronşitli hastalarda segmenter ve lobar bronşlarda düz kas hipertrofisi mevcuttur. Benzer özellikler amfizemli birçok hastada görülebilmekte ve bunun yanı sıra ciddi amfizemli hastalarda kronik bronşit insidansı % 95'e varmaktadır.

KOAH'ı oluşturan kronik bronşit ve amfizemin bu tip karakteristik morfolojik özelliklerden dolayı, birçok araştırmacı kortikosteroidleri antiinflamatuar etkilerinden faydalanarak KOAH tedavisinde yararını araştırmışlardır. Bu konuda yapılmış çalışmaların sonuçları çelişkilidir.

Moyes ve Kershaw (5), kronik bronşitli 90 hastaya 4 ay süre ile 15 mg/ gün prednizolon verdiler. Neticede bu tedavinin tetrasiklin ile birlikte aminofilin tedavisinden daha fazla bir yarar sağlamadığını öne sürdüler. Ogilvie ve arkadaşları (6), kışın 4 ay süre ile 12 mg/gün metilprednizolon tedavisi sonucunda kronik bronşitli 29 hastanın şikayetlerinde anlamlı bir düzelme tespit etmediler. Bu çalışmalar sadece subjektif faktörlerin değerlendirilmesine dayanmaktaydı. Bunlara zıt olarak Cullen ve Reidt (7) ise, 60 mg/gün prednizolon dozu ile 14 amfizemli hastanın 8'de subjektif düzelme kaydettiler.

Beerel ve arkadaşları (8), ciddi amfizemli 10 hastaya ilk gün 60 mg/gün, ikinci gün 45 mg/gün, 12 gün ise 30 mg/gün prednizolon vermekle ZVK₁ değerinde anlamlı bir artış bulmadılar. Freedmen (9), kronik bronşitli ve amfizemli hastalara prednizolon tedavisi uygulamakla sadece % 15 oranındaki hastada ZVK₁ değerinde artış bildirdi.

Morgan ve Rusche (10), KOAH'lı 7 hastada kortikosteroid tedaviden sonra solunum fonksiyon değerlerinde (ZVK₁, MEOAS, FRK) anlamlı bir değışiklik bulmadılar. Kennedy (11), Pecora ve arkadaşları (12) da KOAH'lı hastalarda kortikosteroid tedaviden sonra solunum fonksiyon testlerinde objektif düzelme tespit etmediler.

Bu çalışmalara ilaveten birçok araştırmacının benzer çalışmalarda farklı sonuçlar elde ettiklerini gördük. Lucas (13), amfizemli hastalarda kortizon tedavisini takiben solunum fonksiyonlarında düzelme rapor etti. Bickerman ve arkadaşları (14), Franklin ve arkadaşları (15), Clifton ve Stuart-Harris (16), prednizolon tedavisinden sonra KOAH'lı hastaların solunum fonksiyon testlerinde önemli artışlar olduğunu bildirdiler.

Mandella ve arkadaşları (17), 46 KOAH'lı hastaya sekiz hafta süreyle 32 mg/gün metilprednizolon vererek, tedavinin etkinliğini ZVK₁ ölçümleri ile değerlendirdiler. Neticede ortalama ZVK₁ değerlerinde anlamlı artış buldular.

Şekil 1,2 ve 3'de görüleceği gibi, sonuçlarımızı bu çalışmalara uygunluk göstermekteydi. Hem ZVK hemde ZVK₁ değerlerinde kortikosteroid tedaviden sonra, tedaviden önceki ortalama değerlere oranla istatistiki olarak anlamlı artış bulduk ($p < 0.001$).

Kortikosteroidlerin antienflamatuar etkileri yanında, cAMP sentezini ve katekolamin stimülasyonunu potansiyelize etmeleri ile muhtemelen spastik düz kaslarda gevsemeyi kolaylaştırmaktadırlar. Bu nedenle, KOAH'da bu ilaçların faydalı etkileri ya antienflamatuar özelliklerinden veya havayolları düz kasları üzerine gevşetici etkilerinden yada her iki faktörün bir arada rol oynamasından olabileceği kabul edilebilir.

Sonuç olarak, kortikosteroid tedaviden KOAH'lı hastaların bir kısmının yararlanabileceği kanaatine vardık. Bizce tedavide dikkat edilmesi gereken husus, elde edilebilen en yüksek solunum fonksiyon değerlerini idame ettirebilmek için gerekli kortikosteroid dozu her hastaya göre tespit edilmeye çalışılmalıdır.

SUMMARY

CORTICOSTEROID THERAPY IN COPD

24 Patients with COPD were given orally metilprednisolone of 32 mg/day with teophylline of 6 mg/kg/day, but 12 patients with COPD were only given teophylline of 6 mg/kg/day. Before and after treatment VC, FVC and FEV₁ values of patients were measured with the use of watersealed spirometer.

Although there were an significantly increase ($p < 0.001$) in VC and FVC in both two groups after treatment, it was found that there is no superiority to each between two types of treatment for improving these parameters ($p > 0.05$). The increase of the mean FEV₁ value, however, was more significantly ($P < 0.001$) in pasienets in first group than those of patients in second group ($p < 0.01$). In addition, the effectiveness of corticosteroid therapy was more prominent ($p < 0.01$) in the comparison of the types of two treatments for improvement of FEV₁.

KAYNAKLAR

- 1) Yenel F., Binak K., Çorapçioğlu M., Yıldırım N.: Lack of effects of a calcium antagonist drug in relieving bronchospasm. Cerrahpaşa Med. Rev., 1: 34-38, 1982.
- 2) Hume KM, Jones ER.: Bronchodilators and corticosteroids in asthma. Lancet, 2: 1319-1322, 1960.
- 3) Klein RC., Salvagio JE., Kundur VG. : The response of patients "i diopathic "obstructive pulmonar disease and "allergic" obstructive bronchitis to prednisone. Ann Intern Med., 71: 711-718, 1969.

- 4) Lam WK, So SY., Yu DY.: Response to oral corticosteroids in chronic airflow obstruction. *Br J Dis Chest*, 77: 189-198, 1983.
- 5) Moyes EN., Kershaw RA.: Long-continued treatment with tetracycline and prednisolone in chronic bronchitis: A controlled trial. *Lancet*, 2: 1187-91, 1957.
- 6) Ogilvie AG., Newell DS.: A maintenance trial of combined steroid and antibiotic treatment in a series of asthmatics with chronic bronchitis. *Br J Dis Chest*, 54: 308-320, 1960.
- 7) Cullen JH., Reidt WU.: A study of the respiratory effects of prednisone in diffuse airway obstruction. *Am Rev Resp Dis.*, 82: 508-515, 1960,
- 8) Beerel F., Jick H., Tyler JM.: A controlled study of the effect of prednisone on air-flow obstruction in severe pulmonary emphysema. *N Engl J Med.*, 268: 226-230, 1963.
- 9) Freedman BJ.: Bronchodilators and corticosteroids in chronic bronchitis and emphysema. *Br Med J.*, 2: 1509-12, 1963.
- 10) Morgan WKC. , Rusche E.: A controlled trial of the effect of steroids in obstructive airway disease. *Ann Intern Med.*, 61: 248-254, 1964.
- 11) Kennedy MCS.: Cortisone in pneumoconiosis with and without reversible bronchoconstriction. *Lancet*, 1:77-79, 1954.
- 12) Pecora LJ., Zoss AR., Baum GL., et al.: A study of the physiologic effects intravenous methylprednisolone in chronic pulmonary emphysema. *Am Rev Resp Dis.*, 89: 528-531, 1964.
- 13) Lucas DS.: Some effects of adrenocorticotropic hormone and cortisone on pulmonary function of patients with obstructive emphysema. *Am Rev Tuberc.*, 64: 279-294. 1951.
- 14) Bickerman HA., Beck GJ., Barach AL.: The use of prednisone (Meticorten) in respiratory disease: 2 pulmonary emphysema and pulmonary fibrosis. *J Chronic Dis.*, 2: 247-259, 1955.
- 15) Franklin W., Michelson AL., Lowell FC., et al.: Bronchodilators and corticosteroids in the treatment of obstructive pulmonary emphysema. *N Engl J Med.* , 258: 774-778, 1958.
- 16) Clifton M., Stuart-Harris CH.: Steroid therapy in chronic bronchitis. *Lancet*, 1: 1311-1313, 1962.
- 17) Mandella LA., Manfreda J., Warren CPW., Anthonisen NR.: Steroid response in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med.*, 96: 17-21, 1982.