

KOAH Tedavisinde İnhale Kortikosteroidler

Inhaled Corticosteroids in COPD Treatment

Dr. Murat SEZER, Dr. Levent KART

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

ÖZET

Kronik inflamatuvar bir hastalık olan astımda tedavinin temelini oluşturan inhale kortikosteroidlerin diğer bir kronik inflamatuvar akciğer hastalığı olan kronik obstrüktif akciğer hastalığında yeri tartışma konusudur. Alevlenme sayısında azalma ve hayat kalitesindeki kötüleşmeyi yavaşlatsa da yıllık zorlu ekspiratuar hacim 1. saniye azalmasına ve mortaliteye herhangi bir etkisi gösterilemediğinden mevcut tedavi rehberleri tarafından ağır ve çok ağır kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH)'nda kullanılması önerilmektedir. Bu derlememizde son yıllarda bu konu üzerine yapılmış olan çalışmalarını gözden geçirdik ve klinik pratiğimize faydalı olması amacıyla KOAH'ta inhale kortikosteroidlerin yerini sunduk.

Anahtar Kelimeler: KOAH, inhale kortikosteroidler, tedavi.

SUMMARY

Inhaled corticosteroids are the basis of treatment in asthma which is a chronic inflammatory disease, however, their role in chronic obstructive pulmonary disease which is another chronic inflammatory lung disease is controversial. Although they cause reduction in the rate of exacerbations and slow the rate of decline in quality of life, they have no effect on annual decline in forced expiratory volume in 1 second and mortality, thus they are recommended in severe and very severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) by the current treatment guidelines. In this paper we reviewed the recent literature on this subject and presented the role of inhaled corticosteroids in COPD to ease our daily practice.

Key Words: COPD, inhaled corticosteroids, treatment.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Prof. Dr. Levent KART
Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul
Email: levent.kart@gmail.com

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) toksik partikül ya da gazlara maruziyet sonucu hava yolları ve akciğerde oluşan kronik inflamatuvar yanıtla ilişkili, genellikle progresif, persistan hava akımı kısıtlanması ile karakterize, yaygın, önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır⁽¹⁾. Kronik inflamasyon hem yapısal değişikliklere ve küçük hava yollarında daralmaya neden olur hem de akciğer parankiminin yıkımında rol oynar.

KOAH tüm dünyada en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Global Hastalık Yükü Çalışması (The Global Burden of Disease Study), 1990 yılında ölüm nedenleri arasında altıncı sırada yer alan KOAH'ın, 2020'de dünya çapında üçüncü 2030'da ise dördüncü en önemli ölüm nedeni olacağını göstermektedir⁽²⁾.

KOAH'ın doğal seyrini etkileme kapasitesi en yüksek olan girişim sigara içiminin bırakılmasıdır. Farmakolojik tedavi semptomları azaltmak, atakların sayı ve şiddetini azaltmak ve hayat kalitesi ve egzersiz toleransını arttırmak için uygulanır. Şimdiye kadar mevcut KOAH tedavilerinden hiçbirisinin akciğer fonksiyonlarında uzun dönemdeki azalmayı değiştirdiği gösterilememiştir⁽³⁻⁶⁾.

KOAH'ın farmakolojik tedavisi büyük oranda astım tedavisinde kullanılan ilaçlardan yola çıkılarak oluşturulmuştur. Ancak bu iki hastalığın farklı patolojilere sahip olması nedeniyle kullanılan ilaçların her iki hastalıkta etkileri farklı olabilmektedir. KOAH'da en önemli problemin hava akımı kısıtlanması olduğu göz önüne alındığında, farmakolojik tedavide köşetaşlarını kısa ve uzun etkili bronkodilatör ilaçların oluşturacağı ortaya çıkar. Patogenezde kronik inflamasyonun bulunması nedeniyle inhale kortikosteroidler (İKS) hastalara önerilen ikinci kuşak tedavi ajanlarıdır. Astımdaki belirgin faydaları nedeniyle tedavinin temelini oluşturan İKS'lerin KOAH tedavisindeki etkileri bu kadar kesin değildir. Ayrıca, potansiyel yan etki riskleri de göz önüne alınınca kullanımlarının çok ciddi hastalığı olan ve sık alevlenme geçiren hastalarla sınırlandırılması önerilmiştir^(1,7,8).

KOAH'ta hava akımı kısıtlanmasının patobiyolojisi net olarak aydınlatılabilmemiş değildir, ancak alevlenmelerde daha da yoğun hale gelen inflamasyon ile ilişkili olduğu bilinmektedir⁽⁹⁾. İnflamasyonun temelini açıklamak için geliştirilen teoriler arasında hızlanmış yaşlanma ve otoimmünite yer almaktadır⁽¹⁰⁾. KOAH'ta hava yolu inflamasyonu artmış nötrofil, makrofaj ve CD8+ T-lenfosit sayıları, artmış interlökin-8 düzeyleri ile karakterizedir. Astımdaki inflamasyonun temeli olan eozinofilik hava yolu inflamasyonu KOAH'ta ciddi alevlenmelerin patogenezinde önemli olabilmektedir. Bu nedenle İKS alevlenmelerin sayısını azaltmada etkili olabilseler

de genel olarak KOAH'taki inflamasyon kortikosteroidlere astımda olduğu kadar cevap vermemektedir. Jen ve arkadaşları⁽¹¹⁾, KOAH'ta İKS'in hava yolu inflamasyonuna etkileri ile ilgili yapılmış sekiz çalışmayı değerlendirdikleri meta-analizde inhale kortikosteroidlerin KOAH'ta hava yollarındaki lenfositik inflamasyonu anlamlı olarak azalttığını, ancak nötrofiller ve makrofajlar üzerine olan etkilerinin çok değişken olduğunu bildirmişlerdir.

Hastalığın progrese olması ile küçük hava yollarındaki lenfositik infiltrasyonlar çok artmakta ve özellikle GOLD 3-4 evredeki hastalarda lenfoid follikül görünümleri ortaya çıkmaktadır⁽¹²⁾. Hogg ve arkadaşları⁽¹²⁾ GOLD 3-4 evredeki hastalarda bu lenfoid folliküllerin hastaların %30'undan fazlasında görüldüğünü buna karşın GOLD 1-2 evredeki hastalarda bu oranın %5'ten az olduğunu bildirmişlerdir. Oral ya da inhale kortikosteroid kullanımı ile ciddi KOAH'lı hastalarda bu folliküllerin oluşumu azalmaktadır⁽¹³⁾. Otoimmünitenin KOAH patogenezinde önemli rol oynadığını belirten çalışmalar gözönüne alınırda bu lenfoid folliküllerin azalması KOAH için faydalı olabilir. Diğer taraftan bu folliküller akciğerlerin mikrobik saldırılara karşı korunmasında görev yapıyor olabileceklerinden, bunların azalması KOAH'lı hastalarda solunumsal infeksiyonlara, özellikle de pnömoniye açık hale getirir⁽¹⁴⁾.

Zorlu ekspiratuar hacim birinci saniye (FEV₁) KOAH için prognostik bir değerdir ve KOAH'ın hem tanısının hem de şiddetinin belirlenmesinde kriter olarak kullanılmaktadır. Bu nedenle bir çok çalışmada primer hedef FEV₁ üzerine etkinin değerlendirilmesi olmaktadır. İKS'in KOAH'taki hava akımı kısıtlanmasına etkilerini inceleyen birçok çalışma yapılmıştır. Bu konudaki ilk derleme 1999 yılında van Grunsven tarafından yayınlanmış ve İKS'in post-bronkodilatör FEV₁'deki değişime herhangi bir fayda sağlamadıkları, ancak pre-bronkodilatör FEV₁ değişimine küçük bir faydalarının olduğunu bildirmişlerdir⁽¹⁵⁾. Highland ve arkadaşları⁽¹⁶⁾ 2002 yılına kadar yapılmış olan çalışmaları inceledikleri derlemelerinde İKS'in FEV₁'in uzun dönemdeki azalmasına herhangi bir fayda sağlamadığı sonucuna varmışlardır. Benzer bir analizde Sutherland ve arkadaşları⁽¹⁷⁾, bir önceki meta-analizin aksine İKS'in FEV₁ düşme hızını 7.7 mL/yıl azalttığını (p= 0.02) ve bu etkinin yüksek doz İKS için daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. 2007'de yayınlanan "Inhaled Steroids Effect Evaluation in COPD (ISEEC)" çalışmasında orta ve ağır şiddette KOAH hastalarının alındığı 12 aydan uzun süreli yedi randomize kontrollü çalışma değerlendirilmiş, ilk altı ay için İKS'lerin FEV₁ düzeyinde anlamlı artışa neden oldukları, bu artışın sigarayı bırakmış olanlarda ve kadınlarda daha etkili olduğu, ancak altı aydan uzun kullanımında İKS'lerin

FEV₁ düşüşüne anlamlı bir iyileşme sağlamadıkları bulunmuştur⁽¹⁸⁾. Yeni yayınlanan Cochrane Derlemesinde KOAH hastalarında İKS'in tek başına kullanımının başlangıçta FEV₁'de küçük bir iyileşmeye yol açtığı, ancak FEV₁'in uzun dönem düşüşü üzerine belirgin bir iyileşme sağlamadıkları bulunmuştur⁽¹⁹⁾.

Dört geniş, randomize kontrollü çalışmada orta-ağır KOAH'lı olan ve son bir yıl içerisinde en az bir alevlenme geçirmiş olan hastalarda Budezonid-Formoterol kombinasyonunun (BFK) etkinlik ve güvenilirliği Budezonid, Formoterol ve Plasebo ile karşılaştırılmıştır⁽²⁰⁻²³⁾. Szafranski ve arkadaşları⁽²⁰⁾, 812 orta-ağır KOAH'lı hastayı inceledikleri çalışmalarında BFK FEV₁ değerinde Plasebo ile karşılaştırıldığında %15, budesonid ile karşılaştırıldığında %9 iyileşme sağladığını bildirmişlerdir. Dahası sabah ve akşam ölçülen PEF değerleri BFK grubunda diğer gruplara göre anlamlı artış saptanmıştır. Calverly ve arkadaşları⁽²¹⁾, orta-ağır KOAH'lı hastaları iki haftalık oral kortikosteroid, formoterol ve gerektiğinde terbutalin tedavisi ile optimize ettikten sonra çalışma gruplarına randomize etmişler. Bu optimizasyon tedavisi ile FEV₁'de anlamlı iyileşme sağlanmış. Randomizasyon sonrası bir yıllık takipte BFK grubunda bu iyileşme sebat ederken diğer gruplarda ortalama FEV₁ değerinde anlamlı düşme saptanmış. Benzer değişiklikler vital kapasite ve sabah PEF değerleri için de saptanmış. Tashkin ve arkadaşlarının⁽²³⁾, altı ay süreli çalışmasında ve Rennard ve arkadaşlarının⁽²²⁾, 12 aylık çalışmasında, ilaç öncesi ve ilaçtan bir saat sonrası alınan FEV₁ değerleri değerlendirilmiş. Her iki çalışmada da BFK (320/9 µg bid) grubunda hem ilaç öncesi hem de ilaç sonrası FEV₁ değerlerinde diğer gruplara göre anlamlı artış olduğu saptanmış.

KOAH'ta mortalite önemli bir sorundur. Sağkalım süresini araştıran en geniş çalışma olan TORCH çalışmasında İKS'in mortalite üzerine anlamlı etkilerinin bulunmadığı saptanmıştır⁽²⁴⁾. Gartlehner ve arkadaşları⁽²⁵⁾, 2006 yılında yayınladıkları ve 13 çift-kör, randomize kontrollü çalışmanın değerlendirdikleri meta-analizde İKS'in tüm nedenlere bağlı mortalite üzerine etkilerinin bulunmadığını, sadece orta ve ağır KOAH'lı hastalar için karşılaştırma yapıldığında yine benzer şekilde mortalite üzerine etki saptamadıklarını bildirmişlerdir. Yeni yayınlanan ve 47 çalışmanın gözden geçirildiği Cochrane derlemesinde de İKS'in tek başına kullanımının mortalite üzerine anlamlı etkisinin olmadığı gösterilmiştir⁽¹⁹⁾. TORCH çalışmasında salmeterol/flutikazon kombinasyonu kullanımı ile mortalite üzerine küçük bir iyileşme görüldüğü ancak bu iyileşmenin istatistiksel anlamlılığı yakalayamadığı görülmektedir. Kombinasyon tedavisi flutikazon monoterapisi ile karşılaştırıldığında ise anlamlı farklılık olduğu gözlenmiş ve bu durum uzun etkili

β₂-agonist eklenmesinin koruyucu etki sağladığı şeklinde yorumlanmıştır⁽²⁴⁾. Salmeterol/flutikazon kombinasyonunun tek başına tiotropium ile karşılaştırıldığı INSPIRE çalışması benzer şekilde kombinasyon tedavisi ile mortalitenin azaldığını göstermiştir⁽²⁶⁾. İKS ile uzun etkili β₂-agonist kombinasyonlarının tek başına uzun etkili β₂-agonistlerle karşılaştırıldığı çalışmaların derlendiği diğer bir Cochrane derlemesinde ise kombinasyon tedavisinin mortalite üzerine iyileştirici etkisi bulunmadığı tespit edilmiştir⁽²⁷⁾.

Akut alevlenmeler KOAH'ta önemli mortalite ve morbidite nedenidir. KOAH tedavi kılavuzlarında İKS kullanımı ile ilgili öneriler büyük ölçüde onların alevlenmeler üzerine koruyucu etkilerine dayanmaktadır⁽¹⁾. Alsaedi ve arkadaşları⁽²⁸⁾, 2001 yılına kadar yapılmış çalışmaların sistematik derlemesinde İKS'in alevlenmeleri azaltmada anlamlı yarar sağladığını bulmuşlardır. 2005 yılının ilk aylarına kadar olan çalışmaların sistematik olarak değerlendirildiği derlemelerinde Gartlehner ve arkadaşları⁽²⁵⁾, 4300 hastada İKS ile KOAH alevlenme oranında azalma saptamışlardır. Bu yarar önemli ölçüde orta ve ağır KOAH'lı hasta gruplarında görülmüştür. Yine bu çalışmada ilk-geçiş metabolizma dereceleri yüksek olan⁽²⁹⁾ flutikazon gibi yeni inhaler kortikosteroidler ile beklametazon gibi eski kortikosteroidler de karşılaştırılmış ve benzer etkiye sahip oldukları bildirilmiştir. Altıbinüzoniki hastanın üç yıl süre ile izlendiği TORCH çalışmasında salmeterol/flutikazon kombinasyonunun etkileri plasebo, sadece salmeterol ve sadece flutikazon ile karşılaştırılmış ve tek başına salmeterolün hem ciddi hem de orta derecede alevlenmeleri azaltmada etkili olduğu, salmeterole flutikazon eklenmesinin orta derecede alevlenmeleri anlamlı oranda azalttığı ancak ciddi alevlenmeler üzerine etkisi olmadığı bildirilmiştir⁽²⁴⁾. INSPIRE çalışmasında 1323 ağır ve çok ağır KOAH hastası iki yıl süre ile izlenmiş ve tedavide salmeterol/flutikazon kombinasyonu ile tek başına tiotropiumun etkileri karşılaştırılmış⁽²⁶⁾. İki grup arasında alevlenme sıklığı açısından farklılık gözlenmezken kombinasyon tedavisinin oral steroid kullanımı gerektiren alevlenmeleri azaltmada tiotropiuma göre daha etkili olduğu saptanmıştır. Orta ve ağır KOAH'lı hastaların 12 ay boyunca izlendiği Szafranski ve arkadaşlarının⁽²⁰⁾ çalışmasında, BFK (320/9 µg bid), budesonid (400 µg bid), formoterol (9 µg bid) ve plasebonun etkileri karşılaştırılmış. BFK akut alevlenme sıklığını budesonid, formoterol ve plaseboya göre sırasıyla %11, %23 ve %24 oranında azaltmıştır. Dahası BFK alevlenme dönemlerinde verilen oral steroid kürlerinde de %31 azalmaya neden olmuştur. Calverly⁽²¹⁾ ve Rennard⁽²²⁾'in çalışmalarında BFK grubunda ilk alevlenmeye kadar geçen sürede ve alevlenme sayısında anlamlı azalma saptanmıştır. Cochrane derlemesinde 43 çalışma çeşitli metodolojik farklılıkları açısından da karşılaştırılarak değerlendiril-

miş ve sonuç olarak İKS ile yıllık alevlenme sayılarında istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu gözlenmiştir⁽¹⁹⁾. Bu etki küçük de olsa anlamlıdır çünkü sık alevlenme geçirmek akciğer fonksiyon kaybını kötüleştirmekte ve hayat kalitesini azaltmaktadır.

Hasta merkezli, sübjektif şikayetlerin iyileştirilmesi KOAH tedavisinde önemli bir amaçtır. Gartlehner ve arkadaşlarının⁽²⁵⁾ derlemesinde sonuçlar çok heterojen olduğu için hayat kalitesi ve fonksiyonel kapasite kalitatif olarak değerlendirilmiş. Hayat kalitesi ve fonksiyonel kapasiteyi değerlendiren beş çalışmadan ikisinde altı ay İKS kullanımı sonrası altı dakika yürüme testinde anlamlı artış olduğu saptanmış. Ağır KOAH'lılarla yapılmış üç çalışmada budesonid ya da flutikazon kullanan hastalarda plasebo grubuna göre St. George Solunum Anketi'nde (SGRQ) anlamlı olarak daha büyük iyileşmeler saptanmış. Hafif KOAH'lılarda yapılmış iki çalışmada iki yıl sonunda flutikazon kullanımının fonksiyonel kapasitede anlamlı değişiklik yapmadığı sonucuna varılmış. Kanada'dan yapılan bir çalışmada ise budesonid kullanımının yürüme mesafesinde ve Kronik Solunumsal Hastalık Anketi skorlarında herhangi bir değişikliğe neden olmadığı gösterilmiş. İKS ile plasebonun karşılaştırıldığı çalışmaların değerlendirildiği Cochrane derlemesinde ise hayat kalitesinin araştırıldığı uzun süreli çalışmaların sonucuna göre İKS'in SGRQ ile ölçülen hayat kalitesindeki azalmayı yavaşlattığı gösterilmiştir⁽¹⁹⁾. İki ay ile altı ay arasında İKS kullanımı da hayat kalitesini artırma eğilimindedir. Yine bu sürelerde İKS kullanımı ile yapılan çalışmaların bazılarında solunumsal semptomlarda iyileşme gösterilirken, diğer çalışmalarda bu iyileşme gösterilememiştir. Sonuç olarak İKS kullanımı ile hayat kalitesinde küçük ama anlamlı bir iyileşme gösterilmiştir. TORCH çalışmasında salmeterole flutikazon eklenmesi SGRQ skorunu 2.2 ünite iyileştirmiştir⁽²⁴⁾. INSPIRE çalışmasında tiotropium ile karşılaştırıldığında salmeterol/flutikazon kombinasyonu ile iki yılda SGRQ skorunda 2.1 ünite iyileşme elde edilmiştir⁽²⁶⁾. Bir yıl süreli Optimal çalışmasında flutikazon eklenmesi tiotropium artı salmeterol ile karşılaştırıldığında SGRQ skorunu 2.3 ünite, tiotropium artı plasebo ile karşılaştırıldığında ise 4.1 ünite iyileştirmiştir⁽³⁰⁾. Bir çok çalışmada uzun etkili bronkodilatörler ile monoterapinin KOAH'lı hastalarda sağlık durumunda, en azında kısa dönemde, klinik olarak anlamlı iyileşme sağladığı gösterilmiştir⁽³¹⁻³⁵⁾. Uzun etkili bronkodilatörlere İKS eklenmesi sağlık durumunu yaklaşık olarak 2 ünite daha fazla iyileştirmektedir⁽³⁶⁾.

İKS'in KOAH tedavisindeki rolü astımdakinden daha küçük olmakla birlikte bu hastalar yan etkiler açısından daha fazla risk altındadırlar⁽³⁷⁾. Bunun sebeplerinden biri KOAH'ta daha yüksek doz İKS kullanılıyor

olmasıdır ve yan etkilerin çoğu doza bağlıdır. KOAH hastaları genellikle yaşlıdır ve sıklıkla çeşitli eşlik eden hastalıkları vardır. Bunun için çoklu ilaç kullanmaktadırlar ki bu da onları İKS tedavisinin potansiyel yan etkileri açısından daha duyarlı hale getirmektedir⁽³⁶⁾. Cochrane derlemesinde orofaringeal kandidiazis gibi lokal yan etkiler için riskin artmış olduğu saptanmıştır⁽¹⁹⁾. Uzamış kullanımın sistemik etkileri daha az belirgindir ve bir çok çalışmada kırık oranı ve kemik mineral dansitesinde değişiklik gösterilmemiştir^(5,24,38,39). Bir çalışmada ise kemik mineral dansitesinde azalma izlenmiştir⁽⁴⁰⁾. En kuvvetli gözlemsel kanıt kırıkların ölçmüş olan iki olgu-kontrol çalışmasından gelmiştir ve her ikisinde de İKS ile tedavi edilen hastalarda kırık riskinde hafif artış olduğu bildirilmiştir^(41,42). Bu çalışmaların birinde sadece halen yüksek doz İKS kullananlarda vertebra dışı kırık riskinde artış vardır⁽⁴²⁾. Diğer çalışmada İKS kullanan hastalarda kalça kırığı riski hafifçe artmıştır⁽⁴¹⁾. Loke⁽⁴³⁾ tarafından 2001'de yapılan meta-analizde İKS ya da kombinasyon tedavileri ile yapılmış randomize kontrollü çalışmalar ve gözlemsel çalışmaların sonuçları havuzlanmıştır, ve KOAH'ta İKS kullanımı ile kırık riskinde küçük ama istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunduğu saptanmıştır. Cochrane derlemesinin sonucuna göre İKS monoterapisinin plasebo ile karşılaştırıldığı bir yıl ve daha uzun süreli çalışmalarda istatistiksel olarak anlamlı bir kırık riski saptanmamıştır⁽¹⁹⁾. Premenopozal dönemde 109 kadının değerlendirildiği prospektif bir kohort çalışmasında İKS kullanımı ile ilişkili kemik mineral dansitesi azalması saptanmıştır⁽⁴⁴⁾. Tahmini kemik kaybı her tedavi yılı için bir puff için 0.00044 g/cm³tür.

Sistemik kortikosteroid kullanımının, özellikle de uzun süre yüksek dozda kullanıldığında, hem çocuklarda⁽⁴⁵⁾ hem de erişkinlerde⁽⁴⁶⁾ katarakt ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Dört gözlemsel çalışmada nonspesifik İKS kullanan ve İKS kullanmayan erişkin hastalar katarakt gelişme riski açısından değerlendirilmiştir⁽⁴⁷⁻⁵⁰⁾. İngiltere'de 15.479 kataraktlı hastanın değerlendirildiği olgu-kontrol çalışmasında tüm İKS kullanıcıları için orta düzeyde ancak anlamlı risk artışı saptanmıştır⁽⁵⁰⁾. Ancak KOAH hastalarının subgroup analizinde anlamlı risk saptanmamıştır. Bu bulgular İKS kullanımının katarakt gelişimi için kümülatif risk oluşturduğunu göstermektedir, çünkü astımlı hastalar genellikle hayatlarının daha uzun bir kısmını İKS'e maruz kalarak geçirmektedirler. Astım ve KOAH'lı hastalarla yapılan diğer çalışmalarda da İKS kullanımının posterior katarakt için doza ve süreye bağlı artmış risk oluşturduğu bildirilmiştir⁽⁴⁷⁻⁴⁹⁾. Bu çalışmaların hiçbirisinde KOAH hastaları tek başına ele alınmamıştır.

Altmışaltı yaşından büyük 48.118 Kanada'lı hastanın değerlendirildiği bir olgu-kontrol çalışmasında⁽⁵¹⁾

ve 49-97 yaş arasındaki 3654 Avusturalya'lı hastanın değerlendirildiği bir kesitsel toplum-bazlı göz çalışmasında⁽⁵²⁾, İKS kullanan ve kullanmayan hastalar artmış intraoküler basınç veya açık açılı glokom açısından karşılaştırılmış. Her iki çalışma yaş, cinsiyet, oral kortikosteroid kullanımı, diyabet öyküsü ve hipertansiyon öyküsü açısından düzeltilmiş ancak KOAH hastaları için düzenleme yapılmamış. Her iki çalışmada İKS kullanan hastalarda açık açılı glokom riski için doza bağımlı bir artış tespit edilmiştir^(51,52). Yakın zamanda yayınlanmış bir çalışmada 2003-2006 yılları arasında katarakt ya da glokom tanısı almış 45 yaşın üzerindeki KOAH'lı hastalar değerlendirilmiş. Sonuç olarak flutikazon/salmeterol kombinasyonunun ya da diğer İKS'lerin katarakt ya da glokom riskini arttırmadığı ve doza bağımlı bir ilişki bulunmadığı bildirilmiştir⁽⁵³⁾.

KOAH'lı hastalarda pnömoni riski artmıştır^(54,55) ve bu risk İKS kullanımı ile daha da artabilir^(24,56). Geniş bir olgu-kontrol çalışmasında, devam eden İKS kullanımının pnömoni nedenli hastaneye yatış riskini %70 arttırdığı gösterilmiştir⁽⁵⁶⁾. Bu risk İKS dozu ile artmaktadır. Pnömoni ile ilişkili verilerin çoğu, flutikazon ile tedavi edilen hastalarda artmış pnömoni insidansı bildiren üç klinik çalışmadan gelmektedir^(24,26,55). TORCH çalışmasında⁽²⁴⁾, flutikazon içeren kollarda pnömoni riski %19.6 ve %18.3, salmeterol kolunda %13.3 ve plasebo kolunda %12.3 olarak bildirilmiştir. İKS kullanan hastalarda pnömoni için risk faktörleri arasında yaşın 55 ve üzerinde olması, FEV₁'in beklenin %50'sinden düşük olması, uzun süren KOAH alevlenmeleri, kötü dispne ve vücut kitle indeksinin 25 kg/m²'nin altında olması bulunmaktadır^(58,59). KOAH'ta İKS kullanımı ile bildirilen pnömoni göreceli riski 1.3 ile 1.8 arasındadır ve İKS dozu ile doğru orantılı olarak artmaktadır⁽⁶⁰⁻⁶⁵⁾. Budezonidin bir yıl ve daha uzun süreli kullanımının pnömoni ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir⁽⁶⁶⁾. Cochrane derlemesinde altı ay ve daha uzun süreli altı çalışmada, İKS grubunda pnömoni oranının arttığı bildirilmiştir⁽¹⁹⁾. Drummond tarafından 2008'de yapılan meta-analizde herhangi İKS kullanımının pnömoni riskini arttırdığı bildirilmiştir⁽⁶⁷⁾. Benzer şekilde Singh ve arkadaşlarının⁽⁶⁸⁾, meta-analizinde ve bir yıl sonra yayınladıkları güncellemede⁽⁶⁹⁾ herhangi İKS kullanımı ile pnömoni riskinin arttığı, ancak bu artışa mortalitede artışın eşlik etmediği bildirilmiştir. Yaşlılarda, daha ağır hastalığı olanlarda ve FEV₁ düzeyi düşük olanlarda pnömoni riskinin en yüksek olduğu bildirilmiştir⁽⁶⁹⁾.

KOAH'lı hastalarda steroid kullanımı ve tüberküloz riskindeki artış arasındaki bağlantıda immün süpresyon rol alıyor olabilir⁽⁷⁰⁾. Bir olgu-kontrol çalışmasında İKS kullanımının sistemik steroid kullanımı varlığında tüberküloz riskini arttırmadığını ancak oral kortikosteroid kullanmayan hastalarda özellikle de

yüksek doz İKS kullanımının tüberküloz riskini artırdığı bildirilmiştir⁽⁷¹⁾.

Klinik çalışmalara alınan KOAH hastalarının yaklaşık %10'unda ciltte artmış çürükler ve kesi ve yaralarda iyileşmede gecikme bildirilmiştir^(5,72). Bu etki antikoagülan kullanmakta olan hastalarda daha dikkat çekici olabilmektedir.

Astım ve KOAH'lı hastalarda yapılmış geniş bir olgu-kontrol çalışmasında İKS kullanımı hem yeni tanı diyabet hem de diyabet progresyonu riskini %34 arttırdığı bildirilmiştir⁽⁷³⁾. Bu etki yüksek doz İKS kullananlarda daha belirgindir. Çalışmanın yazarları yüksek doz İKS başlanacak hastaların hiperglisemi açısından gözden geçirilmelerini önermektedirler.

Sonuç olarak KOAH tedavisinde uzun süreli İKS tedavisi:

FEV₁ düşüş hızını azaltmamakta, mortaliteyi anlamlı olarak düşürmemekte, ancak her hasta için yıllık ortalama KOAH alevlenme sayısını azaltmakta ve hayat kalitesindeki düşüşü azaltmaktadır. Bununla birlikte lokal yan etkiler ve pnömoni riski anlamlı olarak artmaktadır⁽¹⁹⁾.

Ayrıca, KOAH heterojen bir hastalık olup, hangi alt grubunun İKS tedavisinden daha fazla fayda göreceği tam olarak bilinmemektedir. Bütün bu sonuçlar göz önünde bulundurulduğunda KOAH tedavisi ile ilişkili olarak yayınlanmış Türk Toraks Derneği KOAH tanısı ve tedavi uzlaşma raporu⁽⁷⁴⁾, GOLD kılavuzu⁽¹⁾, ACCP, ATS ve ERS kılavuzu⁽⁷⁾ inhale kortikosteroidleri ağır ve çok ağır KOAH'ta, sık atak geçiren hastalarda kullanılmasını önermektedir. Yine bu kılavuzlarda İKS'in tek başlarına kullanılması önerilmemektedir.

KAYNAKLAR

1. Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Updated 2011. www.goldcopd.com (accessed 21 Sep 2011).
2. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006; 3: 442.
3. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, et al. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: The ISOLDE trial. *BMJ* 2000; 320: 1297-303.
4. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV₁. *The Lung Health Study*. *JAMA* 1994; 272: 1497-505.
5. Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA, et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. *European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. *N Engl J Med* 1999; 340: 1948-53.

6. Vestbo J, Sorensen T, Lange P, et al. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: A randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 1819-23.
7. Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE, et al. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: A clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann Intern Med* 2011; 155: 179-91.
8. National Institute for Health and Clinical Excellence. CG101 Chronic obstructive pulmonary disease (update): full guideline. 18 Jan 2012. <http://guidance.nice.org.uk/CG101/Guidance/pdf/English> (accessed 23 May 2012)
9. Brusselle GG, Joos GF, Bracke KR. New insights into the immunology of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2011; 378: 1015-26.
10. Sharma G, Hanania NA, Shim YM. The aging immune system and its relationship to the development of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2009;6: 573-80.
11. Jen R, Rennard SI, Sin DD. Effects of inhaled corticosteroids on airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012; 7: 587-95.
12. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 2645-53.
13. Hogg JC, Chu FS, Tan WC, et al. Survival after lung volume reduction in chronic obstructive pulmonary disease: Insights from small airway pathology. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 454-9.
14. Brusselle GG, Demoor T, Bracke KR, et al. Lymphoid follicles in (very) severe COPD: Beneficial or harmful? *Eur Respir J* 2009; 34: 219-30.
15. van Grunsven PM, van Schayck CP, Derenne JP, et al. Long term effects of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis. *Thorax* 1999; 54: 7-14.
16. Highland KB, Strange C, Heffner JE. Long-term effects of inhaled corticosteroids on FEV1 in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 138: 969-73.
17. Sutherland ER, Allmers H, Ayas NT, et al. Inhaled corticosteroids reduce the progression of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis. *Thorax* 2003; 58: 937-41.
18. Soriano JB, Sin DD, Zhang X, et al. A pooled analysis of FEV1 decline in COPD patients randomized to inhaled corticosteroids or placebo. *Chest* 2007; 131: 682-9.
19. Yang IA, Clarke MS, Sim EHA, Fong KM. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 7. Art. No: CD002991. DOI: 10.1002/14651858.CD002991.pub3.
20. Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21: 74-81.
21. Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z, Zhong N, Peterson S, Olsson H. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 22: 912-9.
22. Rennard SI, Tashkin DP, McElhattan J, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol in one hydrofluoroalkane pressurized metered dose inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from a 1-year randomized controlled clinical trial. *Drugs* 2009; 69: 549-65.
23. Tashkin DP, Rennard SI, Martin P, et al. Efficacy and safety of budesonide and formoterol in one pressurized metered-dose inhaler in patients with moderate to very severe chronic obstructive pulmonary disease: Results of a 6-month randomized clinical trial. *Drugs* 2008; 68: 1975-2000.
24. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 775-89.
25. Gartlehner G, Hansen RA, Carson SS, Lohr KN. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in patients with COPD: A systematic review and meta-analysis of health outcomes. *Ann Fam Med* 2006; 4: 253-62.
26. Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, et al; INSPIRE Investigators. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 19-26.
27. Nannini LJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta2-agonist in one inhaler versus long-acting b2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 9. Art. No: CD006829. DOI: 10.1002/14651858.CD006829.pub2.
28. Alsaeedi A, Sin DD, McAlister FA. The effects of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review of randomised placebo-controlled trials. *Am J Med* 2002; 113: 59-65.
29. Kelly HW. Pharmaceutical characteristics that influence the clinical efficacy of inhaled corticosteroids. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 91: 326-34; quiz 334-325, 404.
30. Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: A randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146: 545-55.
31. Jones PW, Bosh TK. Quality of life changes in COPD patients treated with salmeterol. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1283-9.
32. Kaplan A. Effect of tiotropium on quality of life in COPD: A systematic review. *Prim Care Respir J* 2010; 19: 315-25.
33. Jones PW, Mahler DA, Gale R, et al. Profiling the effects of indacaterol on dyspnoea and health status in patients with COPD. *Respir Med* 2011; 105: 892-9.
34. Dahl R, Chung KF, Buhl R, et al. Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled b2-agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. *Thorax* 2010; 65: 473-9.
35. Chapman KR, Rennard SI, Dogra A, et al; INDORSE Study Investigators. Long-term safety and efficacy of indacaterol, a long-acting beta2-agonist, in subjects with COPD: A randomized, placebo-controlled study. *Chest* 2011; 140: 68-75.
36. Price D, Yawn B, Brusselle G, Rossi A. Risk-to-benefit ratio of corticosteroids in patients with COPD. *Prim Care Respir J* 2012;21(x):xx-xx <http://dx.doi.org/10.4104/pcrj.2012.00092>
37. Barnes PJ, Adcock IM. Glucocorticoid resistance in inflammatory diseases. *Lancet* 2009; 373: 1905-17.
38. Johnell O, Pauwels R, Löfdahl CG, et al. Bone mineral density in patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with budesonide Turbuhaler. *Eur Respir J* 2002; 19: 1058-63.
39. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA. Prednisolone response in patients with chronic obstructive

- pulmonary disease: Results from the ISOLDE study. *Thorax* 2003; 58: 654-8.
40. Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000; 343: 1902-9.
 41. Hubbard RB, Smith CJ, Smeeth L, et al. Inhaled corticosteroids and hip fracture: A population-based casecontrol study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1563-6.
 42. Lee TA, Weiss KB. Fracture risk associated with inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 855-9.
 43. Loke YK, Cavallazzi R, Singh S. Risk of fractures with inhaled corticosteroids in COPD: Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Thorax* 2011; 66: 699-708.
 44. Israel E, Banerjee TR, Fitzmaurice GM, et al. Effects of inhaled glucocorticoids on bone density in premenopausal women. *N Engl J Med* 2001; 345: 941-7.
 45. Limaye SR, Pillai S, Tina LU. Relationship of steroid dose to degree of posterior subcapsular cataracts in nephrotic syndrome. *Ann Ophthalmol* 1988; 20: 225-7.
 46. Skalka HW, Prchal JT. Effect of corticosteroids on cataract formation. *Arch Ophthalmol* 1980; 98: 1773-7.
 47. Cumming RG, Mitchell P, Leeder SR. Use of inhaled corticosteroids and the risk of cataracts. *N Engl J Med* 1997; 337: 8-14.
 48. Garbe E, Suissa S, LeLorier J. Association of inhaled corticosteroid use with cataract extraction in elderly patients. *JAMA* 1998; 280: 539-43.
 49. Jick SS, Vasilakis-Scaramozza C, Maier WC. The risk of cataract among users of inhaled steroids. *Epidemiology* 2001; 12: 229-34.
 50. Smeeth L, Boulis M, Hubbard R, Fletcher AE. A population based case-control study of cataract and inhaled corticosteroids. *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 1247-51.
 51. Garbe E, LeLorier J, Boivin JF, Suissa S. Inhaled and nasal glucocorticoids and the risks of ocular hypertension or open-angle glaucoma. *JAMA* 1997; 277: 722-7.
 52. Mitchell P, Cumming RG, Mackey DA. Inhaled corticosteroids, family history, and risk of glaucoma. *Ophthalmology* 1999; 106: 2301-6.
 53. Miller DP, Watkins SE, Sampson T, Davis KJ. Long-term use of fluticasone propionate/salmeterol fixed-dose combination and incidence of cataracts and glaucoma among chronic obstructive pulmonary disease patients in the UK General Practice Research Database. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2011; 6: 467-76.
 54. Farr BM, Bartlett CL, Wadsworth J, Miller DL; British Thoracic Society Pneumonia Study Group. Risk factors for community-acquired pneumonia diagnosed upon hospital admission. *Respir Med* 2000; 94: 954-63.
 55. Gau JT, Acharya U, Khan S, et al. Pharmacotherapy and the risk for community-acquired pneumonia. *BMC Geriatr* 2010; 10: 45.
 56. Ernst P, Gonzalez AV, Brassard P, Suissa S. Inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease and the risk of hospitalization for pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 162-6.
 57. Kardos P, Wencker M, Glaab T, Vogelmeier C. Impact of salmeterol/fluticasone propionate versus salmeterol on exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 144-9.
 58. Crim C, Calverley PM, Anderson JA, et al. Pneumonia risk in COPD patients receiving inhaled corticosteroids alone or in combination: TORCH study results. *Eur Respir J* 2009; 34: 641-7.
 59. Calverley PM, Stockley RA, Seemungal TA, et al. Reported pneumonia in patients with COPD: findings from the INSPIRE study. *Chest* 2011; 139: 505-12.
 60. Nannini L, Cates CJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta-agonist in one inhaler versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 4: CD003794. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD003794.pub3>
 61. Sobieraj DM, White CM, Coleman CI. Benefits and risks of adjunctive inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis. *Clin Ther* 2008; 30: 1416-25.
 62. Singh S, Loke YK. Risk of pneumonia associated with long-term use of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: A critical review and update. *Curr Opin Pulm Med* 2010; 16: 118-22.
 63. Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA, Plaza V. Safety and efficacy of combined longacting beta-agonists and inhaled corticosteroids vs long-acting beta-agonists monotherapy for stable COPD: A systematic review. *Chest* 2009; 136: 1029-38.
 64. Joo MJ, Au DH, Fitzgibbon ML, Lee TA. Inhaled corticosteroids and risk of pneumonia in newly diagnosed COPD. *Respir Med* 2010; 104: 246-52.
 65. Mapel D, Schum M, Yood M, et al. Pneumonia among COPD patients using inhaled corticosteroids and long-acting bronchodilators. *Prim Care Respir J* 2010; 19: 109-17.
 66. Sin DD, Tashkin D, Zhang X, et al. Budesonide and the risk of pneumonia: A metaanalysis of individual patient data. *Lancet* 2009; 374: 712-9.
 67. Drummond MB, Dasenbrook EC, Pitz MW, et al. Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008; 300: 2407-16. Review. Erratum in: *JAMA* 2009; 301: 1024.
 68. Singh S, Amin AV, Loke YK. Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis. *Arch Intern Med* 2009; 169: 219-29. Review.
 69. Singh S, Loke YK. Risk of pneumonia associated with long-term use of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: A critical review and update. *Curr Opin Pulm Med* 2010; 16: 118-22. Review.
 70. Jick SS, Lieberman ES, Rahman MU, Choi HK. Glucocorticoid use, other associated factors, and the risk of tuberculosis. *Arthritis Rheum* 2006; 55: 19-26.
 71. Brassard P, Suissa S, Kezouh A, Ernst P. Inhaled corticosteroids and risk of tuberculosis in patients with respiratory diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 675-8.
 72. Tashkin DP, Murray HE, Skeans M, Murray RP. Skin manifestations of inhaled corticosteroids in COPD patients: Results from Lung Health Study II. *Chest* 2004; 126: 1123-33.
 73. Suissa S, Kezouh A, Ernst P. Inhaled corticosteroids and the risks of diabetes onset and progression. *Am J Med* 2010; 123: 1001-6.
 74. Türk Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Uzlaşısı Raporu. *Türk Toraks Dergisi* 2010; 11(Ek 1): 1-66.