

KOAH AKUT ATAĞI VE STEROİDLER

Mecit SÜERDEM

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, KONYA

Astımda steroidlerin terapötik etkisi, antiinflamatuvar etkisine ve adrenerjik sistem aracılıklı bronkodilatasyonu artırmasına bağlıdır. KOAH patogenezinde de inflamasyon ve bronkokonstriksiyon yer aldığına göre steroidler bu hastalıkta da etkili olmalıdır. Fakat stabil KOAH hastalarında sistemik steroid tedavisinin sonuçları tartışmalıdır⁽¹⁾. Stabil KOAH olgularının küçük bir grubunda sistemik steroidlerin hava akımı ölçümlerini düzeltebileceği ve semptomları azaltabileceği gösterilmiştir. Callahan ve arkadaşları⁽²⁾, KOAH'da oral steroid tedavisini plasebo ile karşılaştıran 15 çalışmalık bir metaanaliz yayınladılar. Sonuçta, KOAH olgularının yaklaşık %11'inde sistemik steroid kullanımının akciğer fonksiyonlarını düzelttiği tespit edildi. Steroid tedavisine yanıt veren hastalar genellikle inhale bronkodilatör tedaviye de önemli yanıt veren ve balgam eozinofilisi bulunan hastalardır. Stabil KOAH hastalarının tedavisinde inhale kortikosteroidlerin rolü de tam açık değildir. Bu ilaçlar akciğer fonksiyonlarının düşme süratini değiştirmezler, fakat postbronkodilatör birinci saniyedeki zorlu ekspirasyon volümünü (FEV1) artırabilirler^(3, 4). Ayrıca atakların sayısını azaltabilirler^(3, 5).

KOAH'da sıklıkla hospitalizasyonu gerektirecek kadar şiddetli ataklar gelişir. Atak tedavisinde bronkodilatör ve antibiyotik tedavisine ilave olarak sistemik steroid kullanımı sık uygulanan bir tedavi şeklidir. KOAH'ın inflamatuvar komponentinin atak süresince artış göstermesi ve inflamasyona bazen eozinofillerin de eklenmesi steroid kullanımını destekleyen bir bulgu olabilir⁽⁶⁾. Ancak bu amaca yönelik olarak sınırlı sayıda

çalışma yapılmıştır. Çalışmaların sonuçları genellikle KOAH ataklarında steroidlerin etkili olduğunu göstermektedir. Bu yazıda, negatif ve pozitif sonuçlu çalışmalar iki başlık altında özetlenecektir.

KOAH ATAĞINDA SİSTEMİK STEROİD TEDAVİSİNİN YARARI YOKTUR

Bu başlık altında inceleyebileceğimiz, iki tanesi kongre bildirisi olmak üzere sadece üç çalışma var. Yayımlanmış tek çalışma olan Emerman ve arkadaşlarının çalışmasında⁽⁷⁾, KOAH ataklarında erken uygulanan intravenöz metilprednisolon tedavisinin etkinliği çift-kör metotla araştırıldı. 50 yaş üstünde, astımı olmayan 96 hastaya acile geldikleri ilk yarım saat içinde ya serum fizyolojik veya tek doz 100 mg metilprednisolon enjeksiyonu uygulandı. Tedaviden önce ve tedavinin ikinci ve üçüncü saatlerinde FEV1 ve FVC artışı plasebodan üstün değildi. Steroid ve kontrol gruplarında acilden hastaneye yatış oranları arasında da bir fark yoktu (sırasıyla; % 33 ve % 30). Ayrıca hastaneden taburcu olduktan sonraki ilk 48 saat içinde tekrar acile başvuru oranları da farklı bulunmadı. Hastaların içinde steroid tedavisinden fayda gören bir subpopülasyonun olmadığı da belirtildi. Bu çalışmayı diğer çalışmalardan ayıran en önemli özellik sistemik steroidin tek doz olarak uygulanmasıdır. Bu, steroidden yanıt alınamamasının nedeni olabilir.

Şimdi özetlenecek olan diğer iki çalışma ise sadece kongre bildirisi şeklindedir ve çalışmalara alınan hasta

Yazışma adresi: Prof. Dr. Mecit SÜERDEM, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, KONYA

Tel: (0332) 353 15 51

e-mail: msuerdem@ttnet.net.tr

Alındığı tarih: 08.03.2004, kabul tarihi: 22.06.2004

sayıları oldukça azdır. Bunlardan ilkinde, atak döneminde bulunan 24 KOAH hastası ile randomize, çift-kör, plasebo kontrollü ve uzun süre takipli bir çalışma yapıldı⁽⁸⁾. İlk üç gün intravenöz her 6 saatte bir metilprednizolon enjeksiyonu sonrasında 32 mg/gün dozunda oral tedaviye geçildi. Daha sonra her iki günde bir doz 4 mg azaltılarak ilaç kesildi. Taburcu olana kadar hergün sabah, sonrasında ise haftalık spirometrik ölçümler yapıldı. Hastalara standart tedavi olarak nebulize beta-2 agonist ve teofilin verildi. Her iki grupta FEV1 ve FVC tedavi öncesine göre anlamlı olarak arttı ve bir aylık takip sonunda iki grup arasında fark yoktu. İkinci çalışmada (9), yüksek doz kısa süreli prednizolon (2.5 mg/kg, 3 gün) ile orta doz uzun süreli prednizolon (7 gün 0.6 mg/kg, 7 gün 0.3 mg/kg) tedavi protokolları uygulandı. 27 hasta çalışmayı tamamladı. Bu iki tedavi kolu plasebo ile karşılaştırıldığı zaman, FEV1 ve FVC değerlerinde anlamlı artış bulunmadı.

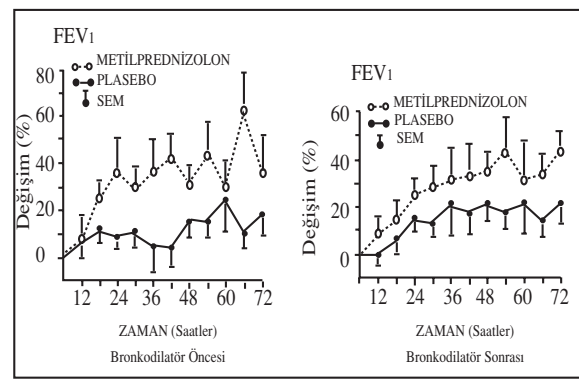
KOAH ATAĞINDA SİSTEMİK STEROİD TEDAVİSİNİN YARARI VARDIR

Bu bölümde verilecek olan çalışmalar tarih sırasına göre düzenlenmiştir. Bu konuda yapılmış ilk araştırma olan, Albert ve arkadaşlarının 1980 yılında yayınladıkları makalelerinde⁽¹⁰⁾, akut solunum yetersizliği gelişmesi nedeni ile hastaneye yatırılan kronik solunum yetersizlikli 44 hastada metilprednizolon tedavisinin etkinliği bildirildi. Çalışmaya alınan hastaların FEV1/FVC oranları % 60'dan, FEV1 değerleri de prediksiyona göre % 60'dan düşüktü. İntravenöz aminofilin, isoproterenol inhalasyonu ve antibiyotik tedavisine ilave olarak 22 hastaya 72 saat boyunca 6 saatte bir 0.5 mg/kg dozunda intravenöz metilprednizolon uygulandı. 22 hastaya ise intravenöz plasebo verildi. Her iki grupta da yirmişer hasta çalışmayı tamamladı.

Ölçümler; günde üç kez bronkodilatör öncesi ve 15 dakika sonrasında spirometri ile 15 dakika oda havası solunumu ve bronkodilatör inhaalasyonundan 60 dakika sonra olmak üzere günde iki kez arter kan gazı (AKG) ölçümleri şeklinde yapıldı. Onikinci saatteki ilk ölçümde metilprednizolon ile tedavi edilen aktif grupta bronkodilatör sonrası FEV1 değerinde önemli düzelme

oldu (Şekil I). Bronkodilatör öncesi FEV1 artışı ilk 18. saatte başladı ancak ilerleyen saatlerde bronkodilatör sonrası FEV1 artışına kıyasla çok daha belirgin bir artış vardı. Her iki grupta da FEV1 düzelmesi 72 saat boyunca devam etti. Bronkodilatöre yanıt veren ve vermeyen hastalar arasında eozinofil sayısı ve balgam eozinofilisi arasında bir fark yoktu. Ayrıca her iki grup arasında AKG değerleri farksız bulundu.

Şekil I: Akut solunum yetersizliğine girmiş olan kronik bronşit atağındaki hastalarda 72 saat süreli, günde dört sefer verilen 0.5 mg/kg dozunda intravenöz metilprednizolon tedavisinin FEV1 üzerine etkisi (Ann Intern Med 1980;92:753-758).



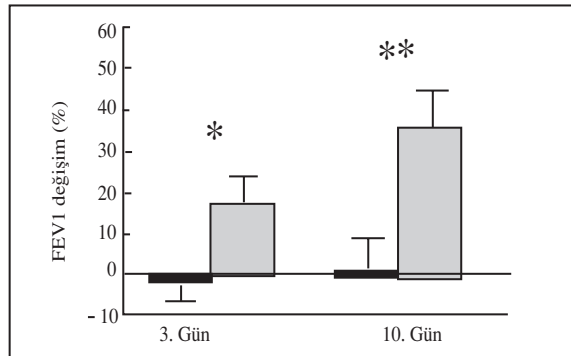
Bu çalışmada, astımlı hastaları çalışma dışında bırakmak amacıyla, bronkodilatör sonrası FEV1 değişimi % 30 üzerinde olanlar çalışmaya alınmadı. Her iki grupta bronkodilatör yanıt maksimum %26 düzeyinde idi. Günümüzde bronkodilatör sonrası FEV1 değişiminin % 12 üzerinde olması reversibilite göstergesi olarak kabul edildiği için, bu olguların bir kısmının aynı zamanda astımlı olduğu ve dolayısıyla sistemik steroid tedavisine çok iyi yanıt verdiği akla gelmelidir. Ancak yazarlar bronkodilatör reversibilitesi zayıf olan hastaların da metilprednizolona yanıt verdiğini bildirdiler. Çalışma süresince üç hastada önemli yan etki ortaya çıktı. Bunlar; hiperglisemi, psikoz ve gastrointestinal kanama idi. Psikoz ile steroid arasında bağlantı kurmak her zaman mümkün olmasa da yazarlar bunu ilaca bağlı yan etkiler içinde gösterdiler. İlk çalışmadan uzun süre sonra 1996 yılında yayınlanan ikinci çalışmada⁽¹¹⁾, KOAH atağı nedeni ile ayakta tedavi edilen hastalarda steroid tedavisinin etkinliği bildirildi. Randomize, çift-kör, plasebo kontrollü bu çalışmada, atak öncesi tedavinin devamı ve kısa etkili beta-2 agonist inhalasyonu artışına ilave olarak 13 hastaya oral prednizon, 14 hastaya da plasebo verildi.

Metaproterenol inhalasyonundan 15 dakika sonra prediksiyona göre FEV1 oranı % 60'dan düşük ve FEV1/FVC % 65'den düşük olan hastalar çalışmaya alındı.

Oral prednizon üçer günlük intervalde 60, 40 ve 20 mg/gün dozlarında uygulandı.

Çalışmanın sonucunda bir önceki çalışmaya zıt olarak AKG değerlerinden PaO₂'de önemli düzelme elde edildi. İlaç alan grupta 10. günde PaO₂ artışı % 26.2 oranında iken plasebo grubunda değerışim yoktu. Çalışma sonunda FEV1 artışı ilaç grubunda % 36.9 iken plaseboda % 1.0 bulundu (şekil II). Bu çalışmanın sonuçları, orta ve şiddetli KOAHA hastalarında atak değerıştiği zaman 9 günlük steroid tedavisinin yararlı olabileceğini göstermektedir.

şekil II: KOAHA atağında üçer günlük sürelerle verilen 60, 40, 20 mg/gün dozundaki oral prednizon tedavisinde, plasebo (siyah stm) ve ilaç grubunda üçüncü ve onuncu günde FEV1 değerışimi. (*) p=0.05; (**) p=0.01 (Am J Respir Crit Care Med 1996;154:407-412).



Steroid tedavisinden yanıt alınabilecek hastaları belirlemek amacıyla, çalışmanın birinci gününe ait eozinofil ve lökosit sayısı, IgE seviyesi, FEV1, bronkodilatör yanıtı ve albumin seviyesi ile sigara paket-yıl değerlerinin korelasyon araştırıldı. Sadece FEV1 artışı ile tedavinin birinci gününe ait eozinofil sayısı arasında bir korelasyon tespit edildi (r = - 0.74, p = 0.004).

Oral prednizon verilen hastalarda dispnede hızla düzelme oldu ve tedavi yetersizliği gözlenmedi. Plasebo alan 14 hastanın % 57'sinde tedavi yetersizliği oldu. Bu hastaların 2'si hastaneye yatırıldı, 6 hastaya ise oral prednizon başlandı. Bu çalışmaya paralel olarak, Murata ve arkadaşları⁽¹²⁾ acilde ilk 48 saat içinde steroid kullanılan hastalarda tedavi yetersizliği belirlemediler. Bullard ve arkadaşları⁽¹³⁾, kronik hava akımı obstrüksiyonu olan hastaların ataklarında hemen başlanacak

olan sistemik steroid tedavisinin etkinliğini randomize, çift-kör metodla araştırdılar. Prediksiyona göre FEV1 değerı ile FEV1/FVC oranı % 60'dan düşük olan 113 hasta çalışmaya alındı. 60 hastaya sistemik steroid başlanırken, 53 hastaya plasebo verildi. Bütün hastalara aynı planda bronkodilatör tedaviye devam edildi. Steroid grubunda en fazla 8 gün ilaç verildi. İlk dört gün acile girişin ilk 15 dakikasını içinde başlanmak üzere günde dört sefer intravenöz 100 mg hidrokortizon, sonraki dört gün 40 mg/gün oral prednizon protokolu uygulandı. İlk dört gün içinde eve gönderilen hastalarda hidrokortizon kesilerek dört günlük oral prednizon başlandı.

Bu çalışmanın sonucunda, steroid grubunda FEV1 ve PEF'in plasebo uygulanan gruba oranla anlamlı olarak arttığı ve bu artışın ilk saatlerde belirginleştiği tespit edildi. Ayrıca ilk 24 saat içinde taburcu edilen hastaların 16'sını steroid grubundan iken, 10'u plasebo grubuna aitti ve steroid almayan gruptan iki hasta ilk 72 saat içinde tekrar acile geri döndü. Emerman ve arkadaşları⁽⁷⁾, iyi planlanmış çalışmalarında acilde steroid alan ve almayan gruplar arasında solunum fonksiyon testlerinin farklı olmadığını bildirmişlerdi. Ancak bu çalışmada astımlı hastalar çalışma dışında bırakılmışdı. Bullard ve arkadaşlarının, hastaları seçerken astımlı hastaları ayırt etmede çok titiz davranmadıkları görülmektedir.

Davies ve arkadaşları⁽¹⁴⁾ 1999 yılında yayınladıkları çalışmalarında, atak nedeni ile hastaneye yatırılmış olan 28 KOAHA olgusuna 14 gün boyunca 30 mg/gün dozunda oral prednizon verdiler. Çalışmada plasebo grubunu 22 hasta oluşturdu. Çalışma için asidozda olmayan hastalar seçildi. Hastaların spirometrik değerleri; FEV1/FVC % 75'den düşük, prediksiyona göre FEV1 % 70 altında idi. Hastalarda havayolu obstrüksiyonu şiddetli bulundu (bronkodilatör öncesi ortalama FEV1 0.59 L). Standart tedavi olarak bronkodilatör nebulizasyonu, antibiyotik ve oksijen inhalasyonu uygulandı. Hastaların günlük spirometrik ölçümleri yapıldı ve semptom skor kayıtları alındı. Altı hafta sonra ölçümler tekrarlandı. Bu alışma, günümüzde KOAHA ataklarının hastane tedavisinde uygulanan steroid doz ve süresini test eden ilk çalışma özelliğindedir.

Çalışma sonunda, steroid alan grupta FEV1 plaseboya

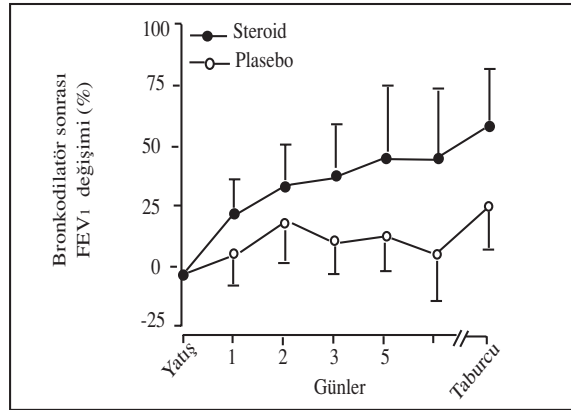
kıyasla daha hızlı ve daha büyük oranda arttı (Tablo I) (Şekil III). Tedavinin beşinci gününde bronkodilatör sonrası FEV1 artışı plaseboda 30 mL/gün, steroid alan hastalarda 90 mL/gün değerindeydi. Steroid alan grupta aynı zamanda FVC artışı da gözlemlendi. Prednizolon alan hastalarda hastanede kalış süresi ortalama 7 gün, plaseboda ise 9 gündü ($p=0.027$). 6 hafta sonrasında, her iki grup arasında ortalama FEV1 değerleri ve St. George sorgu skalası farklı bulunmadı.

Tablo I: KOAH atağında, 14 gün 30 mg/gün oral prednizolon tedavisinin prediksiyona göre FEV1 oranı üzerine etkisi (Lancet 1999;354:456-460).

	Tedavi öncesi FEV1 (%)	Tedavi sonrası FEV1 (%)
Bronkodilatör öncesi		
- Plasebo	21.4	31.0 *
- Prednizolon	27.4	38.4 *
Bronkodilatör sonrası		
- Plasebo	25.7	32.2 *
- Prednizolon	28.2	41.5 *

* $p < 0.0001$

Şekil III: KOAH atağında 14 günlük 30 mg/gün dozundaki oral prednizolon tedavisinin bronkodilatör sonrası FEV1 değişimi üzerine etkisi (Lancet 1999;354:456-460).

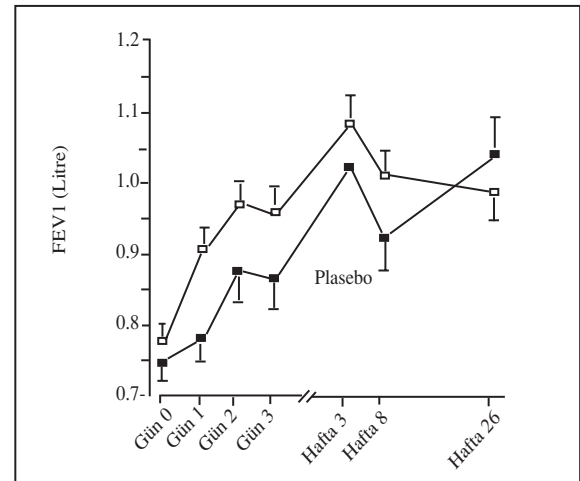


Bütün bu bulgular KOAH ataklarında düşük doz oral steroid tedavisinin yararlı olduğunu göstermektedir. Spirometrik ölçümlerde ilk beş gün içinde düzelmeye ortaya çıkar, semptomlar daha azalır, uyku kalitesi artar. Ancak steroidlerin etkisi hastaneden çıktıktan sonra uzun süre devam etmez.

Şimdiye kadar yapılan çalışmalardan genel olarak çıkarılan sonuç; KOAH ataklarında kısa süreli sistemik steroid tedavisi spirometrik değerleri düzeltir, semptomları ve relaps oranlarını azaltır. Ancak optimal

doz ve tedavinin süresi belli değildir. Niewoehner ve arkadaşları⁽¹⁵⁾ bu soruya yanıt bulmak amacıyla 80 hastadan oluşan iki gruba 2 ve 8 haftalık iki farklı tedavi planı uyguladılar. Her iki grupta ilk üç gün intravenöz metilprednizolonu günde dört sefer 125 mg dozunda verdiler ve sonraki günlerde 60 mg/gün dozunda başlanan oral prednizolonu basamak şeklinde azaltarak kestiler. Sonuçlarını 111 hastadan oluşan plasebo grubu ile karşılaştırdılar. Çalışma randomize ve çift-kör metoduyla yapıldı. Hastaların standart tedavileri ve takipleri 6 ay sürdürüldü. Tedavi yetersizliği plasebo grubunda daha yüksekti ve hastanede kalış süresi daha uzundu. FEV1 steroid alan grupta hızla artış gösterdi ve 2. hafta sonunda gruplar arasındaki fark kayboldu (Şekil IV). Her iki steroid tedavi grubunda tedavi yetersizliği açısından bir üstünlük bulunmadı. Bu çalışma bize, KOAH ataklarında sistemik steroid tedavisinin iki haftadan daha uzun süre devam ettirilmesinin gereksiz olduğunu göstermektedir. Bu sonuç astım ataklarında yapılan çalışmalara benzer özelliktedir⁽¹⁶⁾.

Şekil IV: KOAH atağında sistemik steroid tedavisinin FEV1 üzerine etkisinin plasebo ile karşılaştırılması (N Engl J Med 1999;340:1941-1947).



Sayiner ve arkadaşları⁽¹⁷⁾, şiddetli KOAH ataklarında 3 ve 10 günlük intravenöz metilprednizolon tedavisinin etkinliğini randomize, tek-kör çalışma ile karşılaştırdılar. Çalışma 34 hasta ile tamamlandı. 3 günlük tedavi verilen birinci gruba 0.5 mg/kg dozunda metilprednizolon 4 dozda uygulandı. İkinci gruba ise ilk üç gün aynı dozda metilprednizolon uygulandıktan sonra doz basamak şeklinde azaltılarak tedavi 10. günde

tamamlandı. Her iki grupta PaO₂ ve FEV₁ önemli oranda arttı, ancak 10 günlük tedavide artış daha belirgindi. FVC ise sadece ikinci grupta artış gösterdi ve bu grupta egzersiz dispnesi önemli oranda azaldı. İki grup arasında PaCO₂, pH ve diğer semptom skorları arasında fark yoktu. Çalışmayı takip eden ilk altı ay içinde birinci gruptan 6, ikinci gruptan 5 hastada yeni atak gelişdi. Sonuç olarak, şiddetli KOAH ataklarında 10 günlük sistemik steroid tedavisinin 3 günlük tedaviden daha iyi solunum fonksiyonlarını düzelttiği görüldü. Fakat atak sayısını azaltmada aralarında belirgin bir fark yoktu.

Maltais ve arkadaşları⁽¹⁸⁾, KOAH ataklarında nebulize budesonidin etkinliğini çok merkezli, randomize, çift-kör metodla araştırdılar. Bu KOAH ataklarında inhalasyon yolu ile steroid kullanımının etkinliğini araştıran tek çalışmadır. Çalışma üç ayrı grup ile yapıldı. 71 hastaya günde 4 sefer 2 mg budesonid nebulizasyonu, 62 hastaya günde 2 sefer 30 mg oral prednizolon ve 66 hastaya plasebo verildi. Standart tedavi olarak beta-2 agonist nebulizasyonu, ipratropium bromid nebulizasyonu, oral antibiyotik ve oksijen inhalasyonu uygulandı. Üç gün sonunda postbronkodilatör FEV₁ değerleri steroid alan gruplarda plasebodan daha yüksek bulundu. Ancak steroid grupları arasında fark yoktu. PaCO₂'yi azaltma oranı en yüksek prednisolon alan grupta tespit edildi. Sonuç olarak bu çalışma bize, nonasidotik KOAH ataklarında budesonid nebulizasyonunun oral prednizolon tedavisine alternatif olabileceğini göstermiştir.

Bu çalışmaların sonucunda steroidlerin KOAH ataklarında FEV₁'de hızla düzelme sağladığı, semptomları hızla azalttığı, hastanede kalış süresini kısalttığı ve tedavide yetersizliği azalttığı söylenebilir. Ancak, KOAH ataklarında hangi hastaların sistemik steroid tedavisinden yararlanabileceğini önceden belirlemek mümkün değildir.

Steroidlerin KOAH ataklarındaki faydalı etkisinin mekanizması tam olarak anlaşılmamıştır. Steroidler, beta reseptörler ve inflamasyon üzerine olumlu etkileri ile yararlı olabilirler. KOAH ataklarında, hava yolu inflamasyonuna eozinofillerin eklenmesi ve mukozada ödem oluşması steroid tedavisine alınan yanıtın nedenleri olabilir. Steroidler beta adrenerjik agonistler ile sinerji gösterirler. Steroidler düz kas hücreleri

üzerinde beta-2 adreno reseptörlerin upregülasyonunu sağlarlar, beta-2 agonistler ise steroidlerin antiinflamatuvar etkilerini artırır⁽¹⁹⁾. Bu etkileşim de KOAH ataklarında steroid kullanımının olumlu etkilerine önemli katkı sağlamaktadır.

2001 GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) raporu⁽²⁰⁾, KOAH ataklarının evde tedavisinde, FEV₁ değeri prediksyona göre % 50'nin altında ise 10 gün süre ile 40 mg/gün oral prednizolon tedavisini önermektedir. Hastanede atak tedavisinde önerilebilecek bir doz şemasının bulunmadığını, ancak 10-14 günlük sürede 30-40 mg/gün oral prednizolonun verilebileceğini tavsiye etmektedir. Yine aynı raporda, bundan daha uzun süre sistemik steroid tedavisinin verilmesi ile daha fazla etkinliğin elde edilemeyeceği ve yan etki riskinin artabileceği vurgulanmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Eliasson O, Hoffman J, Trueb D, ve ark. Corticosteroids in COPD. A clinical trial and reassessment of the literature. *Chest* 1986;89:484-490.
2. Callahan CM, Dittus RS, Katz BP. Oral corticosteroid therapy for patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1991;114:216-223.
3. Burge P, Calverley P, Jones P, ve ark. Randomised, double-blind, placebo-controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000;320:1297-1303.
4. Pauwels R, Lofdahl C, Latinen L, ve ark. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking: the European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 1999;340:1948-1953.
5. Paggiaro P, Dahle R, Barkan I ve ark. Multicentre randomised placebo-controlled trial of inhaled fluticasone propionate in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1998;351:773-780.
6. Saetta M, Di Stefano A, Maestrelli P, ve ark. Airway eosinophilia in chronic bronchitis during exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1646-1652.
7. Emerman CL, Connors AF, Lukens TW, ve ark. A randomized controlled trial of methylprednisolone in the emergency treatment of acute exacerbations of COPD. *Chest* 1989;95:563-567.

8. Rostom A, Mink S, Hebert PC, ve ark. The long term efficacy of methylprednisolone in the treatment of acute exacerbation of COPD (abstract). *Chest* 1994;106:161S.
9. Wood-Baker R, Wilkinson J, Pearce M, ve ark. A double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (abstract). *Aust N Z J Med* 1998;28:262.
10. Albert RK, Martin TR, Lewis SW. Controlled clinical trial of methylprednisolone in patients with chronic bronchitis and acute respiratory insufficiency. *Ann Intern Med* 1980;92:753-758.
11. Thompson WH, Nielson CP, Carvalho P, ve ark. Controlled trial of oral prednisone in outpatients with acute COPD exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:407-412.
12. Murata GH, Gorby MS, Chick TW, Halperin AK. Intravenous and oral corticosteroids for the prevention of relapse after treatment of decompensated COPD: effect on patients with a history of multiple relapses. *Chest* 1990;98:845-849.
13. Bullard MJ, Liaw SJ, Tsai YH, Min HP. Early corticosteroid use in acute exacerbations of chronic airflow obstruction. *Am J Emerg Med* 1996;14:139-143.
14. Davies L, Angus RM, Calverley PMA. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 1999;354:456-460.
15. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, ve ark. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1999;340:1941-1947.
16. O'Driscoll BR, Karla S, Wilson M, ve ark. Double-blind trial of steroid tapering in acute asthma. *Lancet* 1993;341:324-327.
17. Sayiner A, Aytemur ZA, Cirit M, Ünsal İ. Systemic glucocorticoids in severe exacerbations of COPD. *Chest* 2001;119:726-730.
18. Maltais F, Ostinelli J, Bourbeau J, ve ark. Comparison of nebulized budesonide and oral prednisolone with placebo in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. A randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:698-703.
19. Taylor DR, Hancox RJ. Interactions between corticosteroids and β agonists. *Thorax* 2000;55:595-602.
20. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NHLBI/WHO workshop report. Bethesda, National Heart, Lung and Blood Institute, April 2001; NIH Publication No. 2701:1-100.