

Çocuklarda akut astım atağı tedavisinde sistemik ve yüksek doz inhale kortikosteroidlerin erken ve geç dönem etkinliğinin karşılaştırılması

The comparison of early and late effectiveness of systemic and high dose inhaled glucocorticoids in the management of acute asthma attacks in children

Ünal Uluca¹, Özlem Keskin², Bülent Gögebakan³, Sinan Balaban⁴,
Mehmet Keskin⁵, Ercan Küçükosmanoğlu²

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada akut astım atağı ile başvuran çocuklarda sistemik steroidler ile yüksek doz inhale steroidlerin etkinliğinin karşılaştırılması amaçlandı.

Gereç ve yöntem: Akut astım atağı ile gelen çocuklar randomize olarak iki gruba ayrıldı. Hastalara 1 mg/kg oral yoldan metilprednisolon (Sistemik Steroid Grubu, Grup 1, n=27) veya bir kez 4000 µg inhale flutikazon (Inhale Steroid Grubu, Grup 2, n=35) verildi. Tedaviyi izleyen birer saat aralıklarla dört saat boyunca astım skoru, birinci saniyede üflenen zorlu ekspiratuar hacim (FEV1) ve zirve ekspiratuar akım (PEF) değerleri ölçüldü. Birincil sonuç hastaneye yatış oranı, ikincil sonuçlar ise astım skoru, FEV1 ve PEF sonuçları ve oksijen saturasyonu ile değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların geliş anı ile tedavinin dördüncü saati ve hastaların rahat olduğu dönemde PEF değerleri Grup 1'de sırasıyla, 173, 223, 220 L/dk (p<0.001), Grup 2'de (ISG) 113, 141, 192 L/dk (p<0,001); FEV1 değerleri Grup 1'de sırasıyla %74.9, %89.5, %85.6 (p<0,001), Grup 2'de %72.0, %96, %89.8 (p<0,001); oksijen saturasyonları: Grup 1'de %93.2, %95.6, %96.8 (p<0,001), Grup 2'de %93, %95.2, %96.6 (p<0,001) ve astım skorları: Grup 1'de sırasıyla, 9.4, 6.6, 5.7 (p<0,001), Grup 2'de 9.3, 6.8, 6.5 (p<0,001) olarak bulundu. Tüm değişkenlerde tedavi ile grup içi değerlerde anlamlı düzelme saptandı. Grup 1 ve Grup 2 arasında çalışılan değişkenler bakımından anlamlı fark bulunmadı (p>0,05).

Sonuç: Çocuklarda akut astım atağı tedavisinde, erken ve geç etkinlikleri açısından yüksek doz inhale flutikazon ile sistemik metilprednisolon tedavileri arasında astım skoru, FEV1 ve PEF parametreleri bakımından anlamlı farklılık saptanmadı.

Anahtar kelimeler: Astım, astım atağı, inhale flutikazon, sistemik kortikosteroid

ABSTRACT

Objective: In this study it was aimed to compare effectiveness of systemic steroids and inhaled corticosteroids in children who applied with acute asthmatic attack.

Materials and methods: Children with acute asthmatic attack were randomly allocated to two groups; 1 mg/kg per oral methylprednisolone was given to Group 1 (Systemic steroid group, n=27), and 4000 µg inhaled fluticasone to Group 2 (Inhaled steroid group, n=35). Following treatment patients were evaluated for four hours, at one-hour intervals by asthma score, forced expiratory volume in first-second (FEV1) and peak expiratory flow (PEF). Primary outcome of this study was the rate of hospital admissions and secondary outcome were asthma score, FEV1, PEF and oxygen saturation.

Results: Significant improvements were obtained in measured parameters in both Group 1 and Group 2. Values of measured parameters at hospital admission, 4th hour of treatment and while patients were in comfort were as follows: PEF values (Group 1: 173, 223, 220 L/min, p <0.001); Group 2 113, 141, 192 L/min, p <0.001); FEV 1 (Group 1: 74.9%, 89.5%, 85.6%, p <0.0001; Group 2: 96, 89.8, 93.2 %, p <0.0001); O2 saturation (Group 1:93.2%, 95.6%, 96.8%, p <0.0001, Group 2: 93%, 95.2%, 96.6%, p<0.001); and asthma score (Group 1: 9.4, 6.6, 5.7, p<0.001, Group 2: 9.3, 6.8, 6.5, p<0.001). In all measured parameters significant improvements were observed with treatment modalities within both groups. No significant differences were found in all parameters between Group 1 and Group 2 (p>0.05).

Conclusion: No significant differences were found in asthma score, FEV 1 and PEF parameters between systemic high-dose methylprednisolone and inhaled fluticasone treatment modalities in acute asthmatic attacks of children.

Key words: Asthma, asthma exacerbation, inhaled fluticasone, systemic corticosteroid

¹ Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Diyarbakır, Türkiye

² Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Astım ve Allerji BD, Gaziantep, Türkiye

³ Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji AD, Hatay, Türkiye

⁴ Şanlıurfa Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi, Şanlıurfa, Türkiye

⁵ Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji BD, Gaziantep, Türkiye

Yazışma Adresi /Correspondence: Ünal Uluca,

Dicle Üniversitesi Tıp Çocuk Hastanesi, Diyarbakır, Türkiye Eposta: ulucaunal@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received: 23.11.2011, Kabul Tarihi / Accepted: 19.12.2012

Copyright © Dicle Tıp Dergisi 2013, Her hakkı saklıdır / All rights reserved

GİRİŞ

Astım, öksürük hırıltı ve nefes darlığı atakları ile seyreden ve ataklar hastalığın morbiditesini, mortalitesini ve maliyetini belirler. Çok merkezli çalışmalarda yeni tanı almış hafif astımlı hastalar dahil şiddetli atak geçirme riskinin 3 yılda %6,5 olduğu ve yıllık sistemik kortikosteroid kullanım hızının ise hasta başına 0,21 olduğu saptanmıştır.¹ The Global Initiative for Asthma (GINA) klavuzuna göre hafif ataklar dışındaki astım ataklarının tedavisinde sistemik kortikosteroid kullanılmasının gerekli olduğu bildirilmiştir.² Bununla birlikte sistemik kortikosteroidlerin tekrarlayan küller şeklinde kullanılmasının güvenli olup olmadığı konusunda şüpheler devam etmektedir. Bu nedenle astım atağında yüksek doz inhale kortikosteroidlerin kullanımı ile ilgili çalışmalar ilgi çekmektedir.

Orta ve ağır şiddette astımı olan hastalarda yüksek doz inhale steroid kullanımı ile sistemik steroid kullanımının karşılaştırıldığı klinik çalışmalar bulunmasına rağmen, elde edilen veriler astım atak tedavisinde yüksek doz inhale kortikosteroid kullanımının kılavuzlarda yer bulabilmesine yetecek kadar değildir. Bu konuda daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda orta ve ağır şiddette astım atağı geçiren hastalarda yüksek doz inhale kortikosteroidler ile sistemik kortikosteroidlerin etkinliğinin karşılaştırmayı amaçladık. İnhaler formun kullanımıyla birlikte kortikosteroidlerin sistemik yan etkilerinin azaltılabileceğini düşündük.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastalar ve çalışma kurgusu

Çalışmaya 20.01.2009-28.10.2009 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Pediatrik Alerji ve İmmünoloji polikliniğine akut astım atağı ile başvuran 5,3-17 yaş arasındaki toplam 62 çocuklar dahil edildi. PEF (peak expiratory flow) veya FEV1(forced expiratory volume in first-second) değeri % 70'in altında, PEF metre ölçümü için koopere olamayan ve astım skoru 8 ve üzerinde olan, orta veya ağır şiddette astım atağı olanlar çalışmaya alındı. Yüksek doz inhale steroid tedavisi verilen 35 ve sistemik steroid tedavisi verilen 27 hasta olmak üzere iki grup oluşturuldu. Hastaların takipleri oksijen saturasyonlarının bakılabildiği, solunum fonksiyon testlerinin yapılabildiği ve inhale tedavinin verilebildiği poliklinikteki müdahale odasında yapıldı.

Tedavi etkinliğine bakılırken hastaların birinci saniyedeki zorlu ekspirasyon volümü (FEV1: Forced expiratory volume in one second), tepe ekspiratuar akım (PEF: peak ekspiratuar flow) düzeyi, astım atak skoru ve oksijen saturasyonlarına bakıldı. Prospektif olarak düzenlenen çalışmamızda başvuru anında hastaların astım skorları, PEF ve FEV1 değerleri ölçüldü (1. değerlendirme). Daha sonra 0,15 mg/kg salbutamol nebül jet nebulizer ve yüz maskesi ile verildikten 20 dakika sonra hastaların astım skoru, PEF ve FEV1 değerleri yeniden ölçüldü (2. değerlendirme). Astım atağıyla başvuran ilk 27 hasta sistemik steroid grubuna daha sonra başvuran 35 hasta ise inhale steroid grubuna alındı. Yüksek doz inhale steroid tedavisi grubunda bulunan hastalara 4000 µg flutikazon nebül (2 mg/ 2 ml olan nebüllerden iki adet) jet nebulizer ile uygulandı. Sistemik steroid tedavisi alanları ise oral yoldan 1 mg/kg metilprednizolon olarak ayarlandı. Kortikosteroid tedavisinden sonraki 4 saat boyunca ise 1'er saat aralıklarla (3-6. değerlendirmeler) astım skorları, FEV1 ve PEF değerleri tekrar ölçüldü. Salbutamol tedavileri başlangıçta 20 dakika ara ile 3 defa 0,15 mg/kg dozunda uygulandı ve daha sonra ise 1 saat aralarla uygulanmaya devam edildi. Hastaların ölçümleri salbutamol dozlarını almadan hemen önce yapıldı. İnhaler steroid kullanan hastaların tedavisi 2x500 µg flutikazon inhaleleri spacer; sistemik steroid tedavisi alanları ise oral yoldan 1 mg/kg/gün metilprednizolon olarak ayarlandı. 7. günde ve 1. ayda klinik değerlendirme, FEV1, PEF ölçümleri ve astım skorları tekrar ölçüldü.

Dört saatin sonunda klinik olarak önemli derecede hışıltı ve nefes darlığının olması, $SO_2 < \%94$ olması, PEF/FEV1 $< \%70$ veya PEF/FEV1 de başlangıca göre % 20 den fazla azalma olması durumunda hastalar acil servise yatırıldı ve sistemik kortikosteroid tedavisi başlandı. Acil servis takiplerinde yardımcı solunum kaslarının kullanımı ortadan kalkmış, vizing minimum veya tamamen düzelmiş, dispnesi olmayan ve PEF veya FEV1 $> \%70$ olan hastalar düzelmiş kabul edildi. İnhaler steroid kullanan hastaların tedavisi 2x500 µg flutikazon inhaleleri spacer; sistemik steroid tedavisi alanları ise oral yoldan 1 mg/kg/gün metilprednizolon olarak ayarlanarak taburcu edildi.

Önceden bronkodilatör kullanan hastalar, acil intravenöz sistemik kortikosteroid ihtiyacı duyanlar, entübe olması gereken hastalar, 7 gün içinde oral yoldan kortikosteroid almış olan hastalar, ≥ 1000

$\mu\text{g/gün}$ inhale budesonid veya inhale beklometazon alan hastalar, $>500 \mu\text{g/gün}$ inhale flutikazon kullanan hastalar, son 21 gün içerisinde varisella enfeksiyonu geçiren kişi ile karşılaşmış olan hastaların çalışma dışında bırakıldı.

Astım atağı skorlama yöntemi

Astım atağı skoru; solunum hızı, oksijen saturasyonu, akciğer dinleme bulguları, interkostal, supras-

ternal ve supraklavikular çekilmelerin varlığı, eforla dispnenin varlığına göre bulgular değerlendirildi. Saptanan pozitif bulgular skorlama tablosuna göre (Tablo 1) 1, 2 veya 3 puan verilerek tüm parametrelerin puanları toplandı. Bulunan toplam puan 5-7 arası olan hastalar hafif atak, 8-11 arası olanlar orta atak, 12-15 arası olanlar ağır atak olarak değerlendirildi.³

Tablo 1. Astım atağı skorlama tablosu ³

	Astım skoru		
	1 puan	2 puan	3 puan
Solunum hızı			
4-5 yaş	≤ 30	31-35	≥ 36
6-12 yaş	≤ 26	27-30	≥ 31
>12 yaş	≤ 23	24-27	≥ 28
Oksijen saturasyonu (% oda havasındayken)	>95	90-95	<90
Akciğer dinleme bulguları	Ekspiryum sonunda hışıltı	Ekspiryum boyunca hışıltı	İnspiryum ve ekspiryum boyunca hışıltı±solunum seslerinde azalma
Retraksiyon (çekilmeler)	Yok veya interkostal	İnterkostal ve suprasternal	İnterkostal, suprasternal ve supraklavikular
Dispne	Sadece yürürken dispne olur ve cümleler kurabilir. Rahatlıkla yatabilir.	Konuşurken dispne olur ve kısa cümleler kurabilir. Oturmayı tercih eder.	Dinlenirken de dispne olur ve sadece tek kelime söyleyebilir. Öne doğru eğilerek oturur
Nabız			
	Astım şiddeti		
	Hafif	Orta	Ağır
PEF (% predikte değer)	>70	50-70	<50
FEV1 %	>70	50-70	<50
Astım skoru	5-7	8-11	12-15

Solunum fonksiyonlarının değerlendirilmesi

V max 20 C Sensor Medics spirometre ile solunum fonksiyonu testleri (SFT) yapılarak FEV1 değerleri, Personal Best marka PEF metre ile PEF değerleri belirlendi.

Çalışma protokolü Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulundan etik kurulu tarafından onaylanmıştır.

İstatistiksel değerlendirme

Bulguların istatistiksel değerlendirmesi SPSS for Windows© 11.0 (SPSS, Chicago, IL) programı kullanılarak yapıldı. Nitelik belirten kategorik verilerin dağılımı iki grup arasında karşılaştırılırken ki-kare (χ^2) testi kullanıldı. Nitelik belirten veriler sıklık ve yüzde (%) olarak ifade edildi. Normal dağılım gösteren sayısal veriler bağımsız iki grup karşılaştırılırken Student T testi; normal dağılıma uymayan

veriler karşılaştırılırken ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılıma uyan bağımlı değişkenlerden karşılaştırılmasında Paired Samples (Eşleştirilmiş örnekler) t test kullanıldı. İki den fazla tekrarlayan grupların analizinde Bonferroni düzeltmesi uygulandı. P değerinin 0.05'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Astımlı çocukların 21(%33,9)'i kız, 41(%66,1)'i erkek idi. Sistemik tedavi uygulanan grubun 17'si (%63) erkek, 10'u (%37) kız iken; inhale steroid uygulanan grubun 24'ü (%68,6) erkek 11'i (%31,4) kızdı. Gruplar arasında kız ve erkeklerin oranları yönünden istatistiksel fark yoktu ($p=0,784$). Hastaların yaş ortalaması $9,54 \pm 2,76$ (5,33-17) yıl idi. Sistemik tedavi uygulanan grup ile inhale steroid alan grup yaş ortalaması arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0,067$) (Tablo 2).

Tablo 2. Grupların cinsiyet, yaş, atak şiddeti ve atak sürelerinin dağılımları

	Sistemik steroid tedavi grubu (n=27)	İnhale steroid tedavi grubu (n=35)	p
Kız / Erkek	10 /17	11/24	0,784
Yaş (yıl)	8,77±2,29 (5,83-15,17)	10,10±2,97 (5,33-17)	0,067
Astım atak şiddeti (%)			0,001
Orta atak	8 (% 29)	0 (% 0)	
Ağır atak	19 (% 61)	35 (% 100)	
Atak süresi (gün)	7,58±1,32 (1-30)	4,86±0,46 (1-10)	0,030

Hastaların tamamı PEF metre üfledebilirken sistemik steroid grubundan 6 hasta, inhale steroid grubundan 8 hasta SFT için koopere olamadı.

Hastaların 27'si (%43,5) kuru öksürük, 35'i (%56,5) balgamlı öksürük, 39'u (%62,9) gece ortaya çıkan öksürük krizi, 43'ü (%69,4) eforla başlayan öksürük, 43'ü (%69,4) hırıltı ve 39'u (%62,9) ise nefes darlığı şikayeti ile başvurdu.

Tüm hastaların 8'inde (%12,9) orta, 54'ünde (%87,1) ağır şiddette astım atağı tespit edildi. Sistemik steroid tedavisi alan gruptaki 8 çocukta orta şiddette, 19'unda ise ağır şiddetli atak saptandı. İn hale steroid tedavisi alan grupta ise tüm çocuklar ağır şiddette astım atağı geçirmektedir.

Hastaların başvurmadan önceki atak süresi tüm hasta grubunda ortalama 5,97 gün iken sistemik ste-

roid grubunda 7.58 gün, inhale steroid grubunda ise 4,86 gün olarak saptandı. İki grubun atak süreleri arasında anlamlı fark saptandı (p=0,030).

Grupların cinsiyet, yaş, atak şiddeti ve atak süreleri Tablo 2'de verilmiştir.

Hastaların FEV1, PEF, okijen saturasyonu, astım skoru değerleri her iki grupta da hem atakta hem de rahat dönemde anlamlı bir fark göstermezken, atak dönemindeki astım kontrol testi ve astım süreleri gruplar arasında anlamlı fark göstermiştir.

Hastaların atakta ve rahat dönemdeki FEV1, PEF, okijen saturasyonu, astım skoru, astım kontrol testi değerleri ile astım süreleri Tablo 3'te verilmiştir.

		Metilprednizolon (n=27)	Flutikazon (n=35)	p
FEV1 %	Atakta	72,2±20,0	73,3±11,9	0,33
	Rahat dönem	85,0±17,9	94,0±7,8	0,21
PEF	Atakta	178,1±52,3	113,0±31,5	0,71
	Rahat dönem	222,9±76,8	192,0±53,8	0,40
Oksijen saturasyonu	Atakta	93,05±1,63	93,00±1,87	0,99
	Rahat dönem	96,80±1,24	96,60±0,54	0,73
Astım skoru	Atakta	9,40±0,99	9,33±1,03	0,64
	Rahat dönem	5	5	
AKT	Atakta	13,3±6,8	16,9±3,3	0,040
	Rahat dönem	19,00±1,15	21,50±1,23	0,180
Astım süresi (yıl)		1,90±0,44	4,65±0,64	0,002

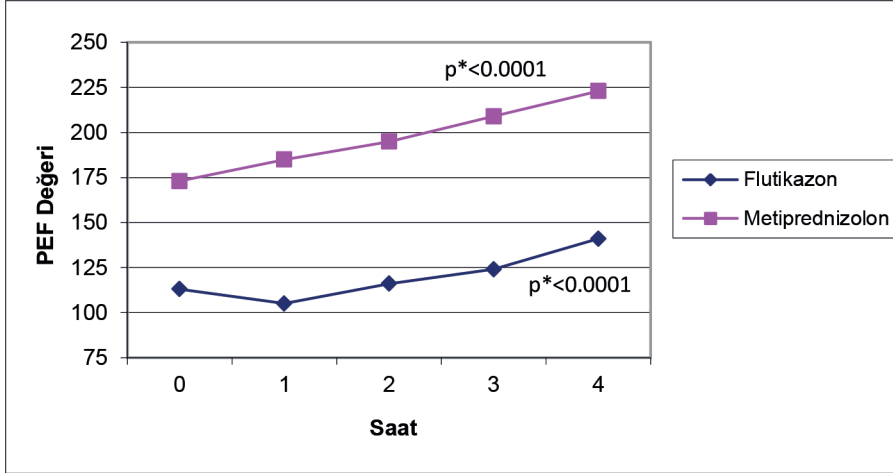
Tablo 3. Hastaların ortalama FEV1, PEF, oksijen saturasyon değerleri, astım skorları, astım kontrol testi ve astım süreleri

AKT: Astım kontrol testi

Hastalarımızın PEF değerlerinin düzelme oranları

Her iki grupta da hastaların başlangıçtaki PEF değerleri ile tedavinin birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü saatindeki PEF değerleri arasında anlamlı

farklılık gözlenirken (p<0,001) her iki grup arasındaki düzelme oranlarında anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05). Sistemik steroid grubunda (p=0,022) ve inhale steroid grubunda (p=0,019) PEF değerlerinde 1. saatten itibaren anlamlı düzelme saptandı (Şekil 1).

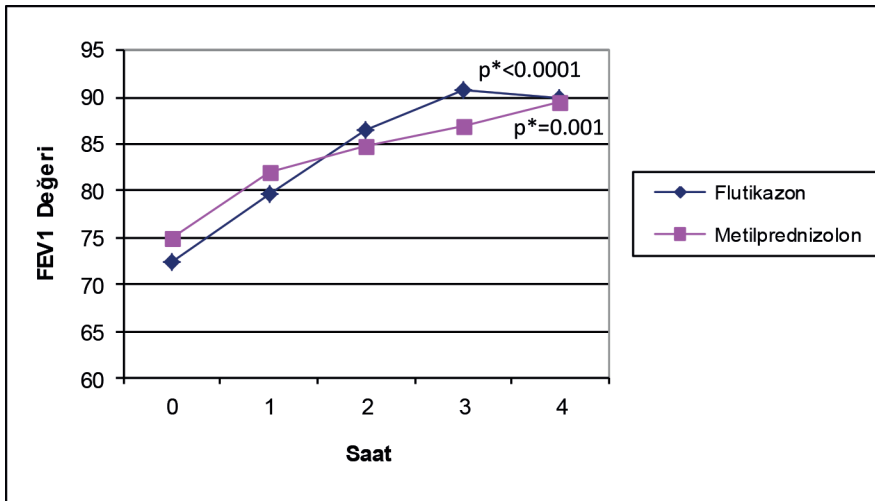


Şekil 1. Grupların PEF düzelleme hızları

Hastalarımızın FEV1 değerlerinin düzelleme oranları

Her iki grupta hastaların başlangıçtaki FEV1 değerleri ile tedavinin birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü saatindeki FEV1 değerleri arasında anlamlı düzelleme gözlenirken ($p=0,001$), iki grup arasındaki

düzelleme oranlarında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). FEV1 değerleri sistemik steroid grubunda 2. saatte anlamlı düzelleme gösterirken ($p=0,005$), inhale steroid grubunda 1. saatten itibaren anlamlı düzelleme gösterdi ($p=0,045$). FEV1 değerleri her iki grupta da 3. ve 4. saatte pik yaptı (Şekil 2).



Şekil 2. Grupların FEV1 düzelleme hızları

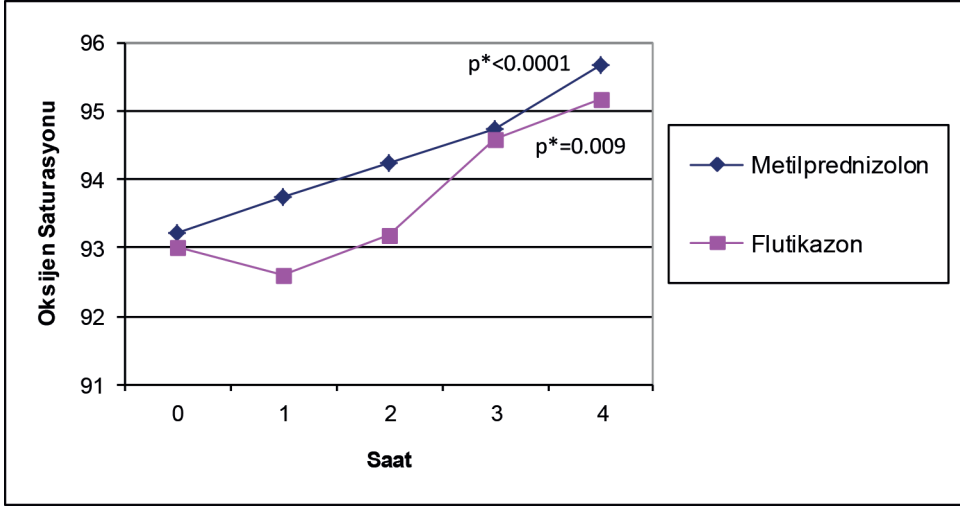
Hastalarımızın oksijen saturasyon değerlerinin düzelleme oranları

Hastaların başlangıçtaki değerleri ile tedavinin birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü saatindeki oksijen saturasyonları arasında anlamlı düzelleme görülürken iki grup arasındaki düzelleme oranlarında anlamlı bir fark saptanmadı. Oksijen saturasyonu, sistemik steroid grubunda ($p<0,001$) 1. saatten itibaren anlamlı düzelleme gösterirken inhale steroid grubunda 3. sa-

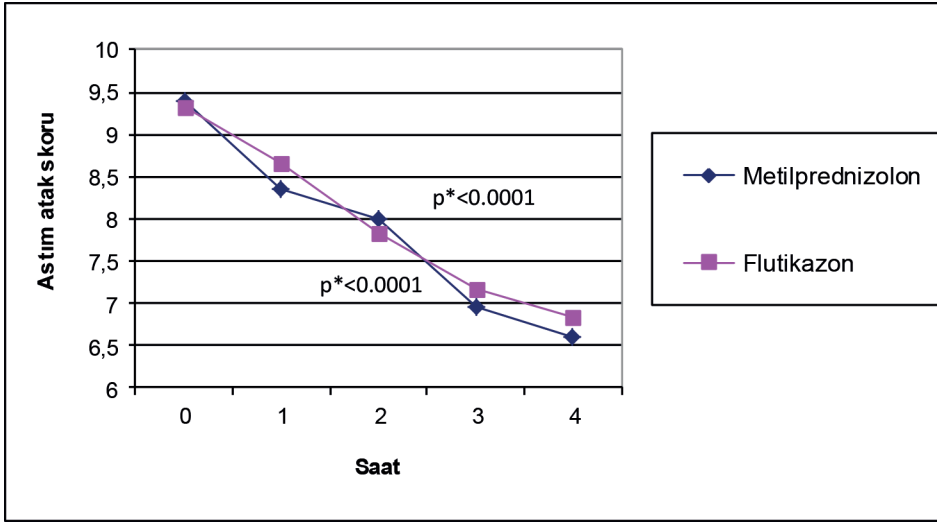
atten itibaren anlamlı düzelleme gösterdi ($p=0,009$) (Şekil 3).

Hastalarımızın astım atak skorlarının düzelleme oranları

Hastaların başlangıçtaki değerleri ile tedavinin birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü saatindeki astım skorları arasında anlamlı düzelleme görülürken ($p<0,001$), iki grup arasındaki düzelleme oranlarında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Şekil 4).



Şekil 3. Grupların oksijen saturasyonu düzelme hızları



Şekil 4. Grupların astım skoru düzelme hızları

Acil gözlem veya yatış gerektiren hastalar

Metilprednizolon grubundan 4 hasta, flutikazon grubundan 3 hasta tedavinin 4. saatinde astım skorunda belirgin düzelme olmaması üzerine acil gözleme alındı. Metilprednizolon grubundaki 4 hasta ve flutikazon grubundaki 1 hasta 4-5 saatlik takip sonunda düzeldiklerinden dolayı taburcu edildi. Ancak flutikazon grubundaki 2 hasta düzelme göstermediğinden yatırılarak intravenöz sistemik steroid başlandı.

TARTIŞMA

Gelişmiş ülkelerde popülasyonun %10'unu etkileyen astım, genetik ve çevresel faktörlerin birlikte rol oynadığı geri dönüşümlü hava yolu obstrüksiyonu, bronş aşırısı duyarlılığı ve hava yolu inflamasyonu ile karakterize bir hastalıktır.

Yaygın olarak kabul gören görüşe göre hastaneye yatışı gerektiren ağır astım hastalarında sistemik kortikosteroidler standart tedavi yöntemidir.⁴⁻⁶ GINA kılavuzuna göre hafif atak dışındaki astım atağının tedavisinde sistemik kortikosteroid kullanılması gerekliliği bildirilmiştir.⁷ Ulusal Astım Eğitimi ve Önleme Programı'nda yatış gerektiren ciddi astım atak hastalarında sistemik kortikosteroidleri önermektedir.⁴

Sistemik kortikosteroidlerin etkileri 6-8 saat içinde ortaya çıktığından tedavinin ilk saatlerinde havayolu akımını sağlayacak tedavinin gerekliliği üzerinde durulmaktadır.⁸ Bir meta analiz acil servislerde inhale kortikosteroid kullanımının astım atak tedavisinde etkili olabileceğini öne sürmüştür.⁹ Sistemik kortikosteroidlerin etkisi ligand bağımlı aktivasyon gerektirdiğinden yavaş başlar. Bazı araştırmacılar yüksek doz inhale kortikosteroidleri

daha hızlı etki ettiğinden dolayı önermektedir. Bu bilginin astım kılavuzlarında yer alması için önemli değişikliklere ihtiyaç vardır.¹⁰⁻¹⁶

Acilde tedavi edilen astım atağındaki çocuklara, oral kortikosteroid tedavisi uygulanmasının dört saat içinde hastaneye yatma oranını azalttığı, hastanede yatış süresini kısalttığı, ayakta tedavi edilen hastaların semptomlarının kötüleşmesini engellediği saptanmıştır.¹⁷⁻²⁰

Rodrigo'nun yaptığı bir çalışmada astım atağındaki erişkin hastaların bir grubuna üç saat boyunca onar dakika aralıklarla 500 µg olmak üzere toplam 9000 µg inhale flutikazon diğer gruba 500 mg intravenöz hidrokortizon verilip hastalar üç saat takip edildiğinde flutikazon grubunun PEF ve FEV1 değerlerinin hidrokortizon grubuna göre daha hızlı yükseldiği ve 90. dakikadan itibaren taburculuk kriterlerine ulaşma oranlarının daha yüksek olduğu gözlenmiştir.¹⁶

Schuh ve arkadaşlarının yaptığı astım atağındaki çocuklarla ilgili olarak çift kör randomize olarak planlanan bir araştırmada 2000 µg inhale flutikazon ile 2 mg/kg oral yoldan metilprednizolon tedavilerinin etkileri karşılaştırıldığında dört saatin sonunda metilprednizolon grubunun %27'si mükemmel cevap verirken (dördüncü saatte başlangıca göre FEV1 de en az %25 artış görülmesi), %65'i orta cevap, %8'i ise yetersiz cevap (FEV1 deki artışın %5 den az olması) vermiştir. Flutikazon grubunda ise %10 mükemmel, %59 orta ve %31 yetersiz yanıt alınmıştır.²¹

Devidayal ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada astım atağındaki iki hasta grubuna uyguladıkları tek doz 2 mg/kg metilprednizolon ile yarım saat arayla 3 doz 800 mcg budesonid karşılaştırıldığında her iki gruptaki hastalarında solunum sayısı, solunum sıkıntısı skoru, PEF değeri ve kalp hızında anlamlı düzelme olduğu saptanmış. Ayrıca budesonid grubunda hastaneye başvuru ve hastanede kalış süresi azalmıştır.²²

Lee-Wong ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ağır astım atağındaki hastalara verilen yüksek doz inhale flunisolid ile intravenöz metilprednizolonun FEV1, PEF, semptom skoru, yeniden acile başvuru ve yeniden hastaneye yatış arasında fark olmadığı gösterilmiştir.¹²

Bizim çalışmamızda, orta-ağır şiddette astım atağı geçiren çocuklarda yüksek doz inhale flutika-

zon (4000 mcg) tedavisi ile oral yoldan metilprednizolon (1mg/kg) tedavisinin PEF, FEV1, oksijen saturasyonu değerleri ve astım skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı düzelme sağladığı ve bu düzelmelerin her iki grupta benzer olduğu saptandı.

Her iki grupta da PEF değerleri dördüncü saatte anlamlı düzelirken tedavinin ikinci saatinde inhale steroid grubunda daha anlamlı düzelme mevcuttu. FEV1 değerleri sistemik steroid grubunda tedavinin ikinci saatinde düzelmeye başlarken, inhale steroid grubunda birinci saatten itibaren anlamlı düzelme mevcuttu. Dördüncü saatin sonunda inhale steroid grubundaki düzelme sistemik steroid grubundan daha anlamlı idi. Astım atak skorları her iki grupta da tedavinin birinci saatinde benzer şekilde anlamlı düzelme gösterdi. Hastaların oksijen saturasyonları sistemik steroid grubunda birinci saatten itibaren anlamlı düzelme gösterirken inhale steroid grubunda tedavinin üçüncü saatinden itibaren anlamlı düzelme saptandı.

Sistemik steroid grubundan 4 hasta, inhale steroid grubundan 3 hasta tedavinin 4. saatinde astım skorunda belirgin düzelme olmaması üzerine acil gözleme alındı.

Sistemik steroid grubundaki 4 hasta ve inhale steroid grubundaki bir hasta 4-5 saatlik takip sonunda düzeldiklerinden dolayı taburcu edildi. Ancak inhale steroid grubundaki iki hasta düzelme göstermediğinden yatırılarak sistemik steroid başlandı. Hastalar arası tedaviye yanıt farkının multifaktöryel olduğu düşünülmektedir. Genetik etkiler ve hastaya ait diğer faktörler (enfeksiyon gibi) önemli olabilir. Bu cevapta atak günü de önemlidir. Bizim hasta grubunda sistemik steroid grubunun atak süresi inhale steroid grubunun atak süresinden anlamlı olarak daha fazla idi. Bu nedenle sistemik steroid grubunda daha zayıf bir iyileşme cevabı beklenirken iyileşme oranları benzer çıkmıştır. Bu durum atak süresinin iyileşme üzerine etkisinin daha az olduğunu düşündürebileceği gibi sistemik steroid grubunda hem orta hem de ağır şiddette astım hastalarının olması ile de ilişkilendirilebilir.

Astım atağı tedavisinde yüksek doz inhale kortikosteroidlerle daha önce yapılan benzer çalışmalarda hastalar daha kısa sürelerle takip edildiğinden tedavilerin uzun dönem etkileri hakkında yeterli veri elde edilememiştir. Bizim çalışmamızın üstünlüğü ise hastalar ataktan bir gün, bir hafta ve bir ay sonra da değerlendirildikleri için tedavilerin uzun

dönem etkilerinin de değerlendirilebilmiş olmasıdır. Hastalarımızın yedinci ve otuzuncu gün değerlendirmelerinde de sistemik kortikosteroid tedavisi yerine yüksek doz inhale kortikosteroid tedavisi alan hastalarda klinik kötüleşme olmadığı gözlemlendi. Bu durum, akut astım tedavisinde sistemik steroid yerine yüksek doz inhale kortikosteroid kullanılmasının atak tedavisinden sonra atağın tekrarlama riskini artırmadığını ortaya koymaktadır. Ancak bu konuda bir kanıya varmak için yeni çalışmalara gereksinim vardır.

Astım kontrol düzeyini değerlendirmek için birkaç anket geliştirilmiştir. Astım kontrol testi (AKT) bu anketlerden biridir. Gündüz belirtileri, gece belirtileri, kurtarıcı beta-2 agonist kullanım sıklığı, günlük aktivitelerde sınırlanmaların düzeyi ve hastaya göre astım kontrolünü sorgulayan beş sorudan oluşmaktadır. Anket sonucunda 20 puan ve üzeri, kısmi ya da tam kontrol olarak yorumlanmaktadır.²³ Hastalarımızın AKT puanları inhale steroid grubunda sistemik steroid grubuna göre daha yüksekti. Bu durum inhale steroid grubunun astım kontrolünün daha iyi olduğunu ifade etmektedir. Astım kontrol düzeyi daha iyi olan bu grupta daha fazla oranda şiddetli atak gözlenmesi astımlı hastalarda astımın kontrol düzeyinden bağımsız bir şekilde ağır atak geçirilebileceğini desteklemektedir. Bu durum hastaların astım kontrolleri iyi gitse bile şiddetli atak geçirebileceklerini gösteriyor. Ayrıca inhale steroid grubunda daha fazla sayıda hastanın şiddetli atak geçiriyor olmasına rağmen, düzelme açısından iki grubun benzerlik göstermeleri flutikazonun etkinliğinin önemini arttırmaktadır. Buna karşın her iki grupta astım atak skorlarının benzer olması araştırmanın güvenilirliğini arttırmaktadır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları olarak, her iki gruptaki orta ve ağır atak geçiren hasta oranları ile gruplardaki hastaların hastaneye başvurmadan önceki atak sürelerinin farklı olmasıdır.

Lokal etki gösterdiğinden daha az yan etki profile sahip olan yüksek doz inhale kortikosteroidlerin astım atak tedavi protokolüne girmesi sistemik yan etkileri nedeniyle kullanımında tereddüt yaşanan sistemik kortikosteroidlerin kullanımının önüne geçecektir.

Ancak yüksek doz inhale kortikosteroidlerin özellikle ağır astım atağında aşırı havayolu daralması ve aşırı mukus sekresyonu gibi nedenlerle etki göstermesi güçleşeceğinden β_2 agonist gibi bir

kısım ilaçlarla beraber kullanılması gerekebilmektedir. Bu ve benzeri problemler nedeniyle astım kılavuzlarında atak tedavisinde yüksek doz inhale kortikosteroidlerin yer alabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak çalışmamızda orta ve ağır şiddette astım atağı geçirmekte olan çocukların tedavisinde yüksek doz inhale kortikosteroid olarak flutikazonun sistemik steroid kadar etkili olduğunu saptadık.

KAYNAKLAR

1. Pauwels RA, Pedersen S, Buse WW. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2003;361:1071-6.
2. Szefer S, Weiss S. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. The Childhood Asthma Management Program Research Group. *N Engl J Med* 2000;343:1054-63.
3. Strunk RC. Defining asthma in the preschool-aged child. *Pediatr* 2002;109:357-61.
4. National Asthma Education and Prevention Program. Expert panel report II: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda, MD: National Institutes of Health, 1997.
5. British Thoracic Society. The British guidelines on asthma management: 1995 review and position statement; British Thoracic Society. *Thorax* 1997;52:1-21.
6. Beveridge RC, Grunfeld AF, Hodder RV. Guidelines for the emergency management of asthma in adults. *Can Med Assoc J* 1996;155:25-37.
7. Global Initiative For Asthma (GINA) web site [homepage on the internet] <http://www.ginasthma.com/>.
8. Barnes PJ, Pedersen S, Busse WW. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids. New developments. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1-53.
9. Edmonds ML, Camargo CA Jr, Pollack CV Jr, Rowe BH. Early use of inhaled corticosteroids in the emergency department treatment of acute asthma. *The Cochrane Library* 2000;4:22-9.
10. Rodrigo G, Rodrigo C. Inhaled flunisolide for acute severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:698-703.
11. Rodrigo GJ, Rodrigo C. Triple inhaled drug protocol for the treatment of acute severe asthma. *Chest* 2003;123:1908-15.
12. Lee-Wong M, Dayrit FM, Kohli AR. Comparison of high-dose inhaled flunisolide to systemic corticosteroids in severe adult asthma. *Chest* 2002;122:1208-13.
13. Guttman A, Afilalo M, Colacone A. The effects of combined intravenous and inhaled steroids (beclomethasone dipropionate) for the emergency treatment of acute asthma. The Asthma ED Study Group. *Acad Emerg Med* 1997;4:100-6.
14. Levy ML, Stevenson C, Maslen T. Comparison of short courses of oral prednisolone and fluticasone propionate in the treatment of adults with acute exacerbations of asthma in primary care. *Thorax* 1996;51:1087-92.

15. McFadden ER Jr. Inhaled glucocorticoids and acute asthma: therapeutic breakthrough or nonspecific effect? *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:677-8.
16. Rodrigo GJ. Comparison of inhaled fluticasone with intravenous hydrocortisone in the treatment of adult acute asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:1231-6.
17. Scarfone RJ, Fuchs SM, Nager AL, Shane SA. Controlled trial of oral prednisone in the emergency department treatment of children with acute asthma. *Pediatrics* 1993;92:513-8.
18. Harris JB, Weinberger MM, Nassif E, Smith G, Milavetz G, Stillerman A. Early intervention with short courses of prednisone to prevent progression of asthma in ambulatory patients incompletely responsive to bronchodilators. *J Pediatr* 1987;110:627-33.
19. Brunette MG, Lands L, Thibodeau LP. Childhood asthma: prevention of attacks with short-term corticosteroid treatment of upper respiratory tract infection. *Pediatrics* 1988;81:624-9.
20. Shapiro GG, Furukawa CT, Pierson WE, Gardinier R, Bierman CW. Double-blind evaluation of methylprednisolone versus placebo for acute asthma episodes. *Pediatrics* 1983;71:510-4.
21. Schuh S, Reisman J, Alshehri M, Dupuis A, Corey M, Arseneault R, Alothman G, Tennis O, Canny G. A comparison of inhaled fluticasone and oral prednisone for children with severe acute asthma. *N Engl J Med* 2007;343:689-94.
22. Devidayal, S Singhi, L Kumar, M Jayshree. Efficacy of nebulized budesonide compared to oral prednisolone in acute bronchial asthma. *Acta Pediatr* 1999;88:835-40.
23. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT. Asthma Control Test: reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:549-56.