

Karşıt Görüş

Çocuklarda İnhalen Kortikosteroidler Astım Atak Tedavisinde Yararlı mıdır?

Sorunları çözmek veya mevcut çözümlere daha iyi alternatifler üretmek sorunlara farklı bir bakış açısı ile yaklaşabilmeyi gerektirir. Bilimsel yaklaşım bu sebeple eleştireldir ve hangi taraf olunursa olunsun karşıt görüşleri bilmeyi gerektirir. Bu sayımızdan itibaren dergimizde “Karşıt Görüş” başlığı altında yazılara yer vereceğiz. Bu yazılarda, alanımızdaki tartışmalı konular iki farklı bilim adamı tarafından iki farklı bakış açısı ile tartışılacaktır. Amacımız okuyucularımıza farklı görüş açılarını sunarken eleştirel düşünme becerilerine katkıda bulunmaktır.

Kısa etkili bronkodilatör ile kontrol edilemeyen astım ataklarında tedaviye oral kortikosteroidler eklenmesi astım tedavi rehberlerinin ortak seçeneğidir. Son yıllarda inhale kortikosteroidlerin atak tedavisine katkısı üzerine sınırlı sayıda araştırmada tutarsız sonuçlara ulaşılmıştır. Ancak ülkemizde özellikle de çocuk hekimler arasında nebülize kortikosteroidlerin atak tedavisinde yaygın olarak kullanıldıkları dikkati çekmektedir. Bu sebeple “İnhale kortikosteroidlerin çocuklarda astım ataklarındaki yeri” biri olumlu diğeri de olumsuz olmak üzere iki farklı bakış açısı ile tartışılacaktır.

EVET

C. SAÇKESEN, B.E. ŞEKEREL

HAYIR

I. TÜRKTAŞ

Çocuklarda Astım Atak Tedavisinde İnhalen Kortikosteroidler Yararlı Olabilir

C. SAÇKESEN*, B.E. ŞEKEREL*

* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Allerji ve Astım Ünitesi, ANKARA

Astım atak tedavisinde, semptomların kontrolünde, hastalığın ilerlemesinin ve relapslarının önlenmesinde halen en güçlü ilaç kortikosteroidlerdir. Orta ve ağır şiddetteki astım ataklarının tedavisinde kısa etkili bronkodilatör

yanında sistemik kortikosteroidlerin uygulanması astım tedavi rehberlerinin ortak tedavi seçeneğidir^[1]. Ancak atak tedavisinde 3-10 gün süre ile oral kortikosteroid verilmesi az sayıda da olsa, geçici yan etkilerin ortaya çıkmasına

Yazışma Adresi:

Dr. C. SAÇKESEN

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Allerji ve Astım Ünitesi, ANKARA

Dr. I. TÜRKTAŞ

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Allerji ve Astım Bilim Dalı, ANKARA

neden olabilmektedir^[2]. Hiperglisemi, hipertansiyon gibi yan etki potansiyeli nedeniyle sistemik kortikosteroid kullanımından kaçınan doktorların geçtiğimiz yıllarda piyasaya çıkarılan budesonid ve flutikazonun nebülize formlarını atak tedavisinde kullanımını sıcak karşılayabileceği düşünülebilir^[1]. Gerek nebülizer, gerek ölçülü doz inhaler (MDI) veya kuru toz inhaler (DPI) formdaki kortikosteroidlerin atak tedavisindeki etkinlikleri az sayıdaki klinik çalışmada araştırılmasına rağmen atak tedavisindeki yerleri henüz kesinlik kazanmamıştır. Astım ataklarının farklı şiddetlerde olması, klinik bulguların çok dikkatli izlenmesi ve her atağın ölümle sonuçlanabilme potansiyeli taşınması nedeniyle henüz yeterli klinik verileri olmayan tedavilere atak tedavi planında yer verilmemektedir. Ancak yine de, potansiyel riskleri nedeniyle daha düşük dozlarda uygulanabilecek kortikosteroid araştırmalarının gelecekteki tedavi rehberleri için büyük önem taşıdığı unutulmamalıdır.

“British Thoracic Society” ve “National Institute of Health”in 1997 yılında yayınladıkları astım tedavi raporlarında, inhale kortikosteroid kullanan çocuklarda astım atağının başlaması ile evde inhale kortikosteroid dozunun iki katına artırılması önerilmektedir^[3,4]. Garrett ve arkadaşları tarafından 6-14 yaş arası 28 çocukta yapılan çif-kör plasebo kontrollü klinik çalışmada beklometazon dozunun atak semptomlarının başlaması ile hemen iki katına artırılması tedavide ek bir yararlanım kazandırmamıştır^[5]. Nitekim inhale kortikosteroid dozunun atak anında artırılması önerisi daha sonraki tedavi raporlarında yer almamıştır.

Atak tedavisinde inhale kortikosteroid etkinliğini araştıran çalışmalar; evde ve acil serviste yapılanlar olarak iki grupta incelenebilir. Evde hafif astım atak tedavisinde inhale ve sistemik kortikosteroid etkinliğini karşılaştıran iki çalışma vardır. Çocuklarda Nuhoğlu ve arkadaşlarının yaptığı açık çalışmada 1600 µg/gün budesonid (turbuhaler, DPI) ile 1 mg/kg/gün tek doz oral metilprednizolon eşliğinde 800 µg/gün budesonid tedavisi karşılaştırılmıştır^[6]. Tek doz inhale kortikosteroid alan hastalarda, sistemik ve inhale kortikosteroid alanlara göre pulmoner indeks skoru azalmış, ancak solunum fonksiyonu ölçümlerinde fark kaydedilmemiştir. Her iki grupta da atak yakınmalarının kötüleşmesi nedeniyle hastaneye başvuran

olmamıştır. Levy ve arkadaşlarının hafif astım atağı geçiren yetişkinlerde yaptığı çalışmada 2000 µg/gün flutikazon (kloroflorokarbon, MDI) ile oral 40 mg/gün tek doz prednizolon karşılaştırılmıştır^[7]. Oral kortikosteroid dozu gün aşırı 5 mg azaltılarak 16 gün süre ile verilirken, inhale kortikosteroid dozu hep aynı kalmıştır. İki grup arasında hastaneye başvuru ve ekspiryum zirve akım hızı ölçümlerinde farklılık kaydedilmemiştir. Erişkinlerde atakta almakta olunan inhale kortikosteroid dozunun iki katına çıkarılması, plasebo ile kıyaslandığında sistemik kortikosteroid gereksinimi ve semptomlar yönünden ek bir yararlanım sağlamamıştır^[8].

Bu iki çalışmada da evde yüksek dozda ve sık aralıklara inhale kortikosteroid tedavisi ile sadece tek doz verilen oral kortikosteroidde eş düzeyde terapötik etkinlik sağlanmıştır. Ancak bu çalışmaları değerlendirirken yüksek dozda verilen inhale kortikosteroidlerin önemsenerek düzeylerde sistemik dolaşıma geçebildiği göz önünde bulundurulmalıdır^[9]. Sistemik kortikosteroidin tek dozda alınması ve inhale kortikosteroidin yüksek dozu nedeniyle sistemik dolaşıma geçmesi, sistemik ve inhale kortikosteroidlerin evde kullanımlarında benzer sonuçlar alınmasını açıklayabilir.

Çocuklarda acil serviste astım atak tedavisinde inhale ve sistemik kortikosteroid etkinliğini karşılaştıran üç çalışma vardır. Scarfone ve arkadaşları tek doz 1.5 mg/kg nebülize deksametazon ile 2 mg/kg oral prednizolonu kıyaslamıştır^[10]. Tedavi sonrasında hastane başvurularında farklılık olmamış, ancak inhale deksametazon alanlarda tedavinin ikinci saatinden itibaren düzelme olurken oral prednizolon alanlarda daha geç dönemlerde düzelme kaydedilmiştir. Volovitz ve arkadaşlarının çalışmasında hafif atakta tek doz 1600 µg budesonid (DPI) ile 2 mg/kg/gün prednizolon karşılaştırılmıştır^[11]. Her iki tedavi arasında klinik skorda ve ekspiryum zirve akım hızı ölçümlerinde benzer sonuçlar elde edilmiştir. Schuh ve arkadaşları ağır atakta 2000 µg flutikazon (kloroflorokarbon, MDI) ile 2 mg/kg oral prednizolonu kıyaslamıştır^[12]. İn hale kortikosteroid alanlarda hastane başvurusu ve FEV₁ ölçümlerinde düşme anlamlı olarak daha fazla olmuştur^[12].

Acil serviste uygulanan çalışmaların sonucunda hafif ataklarda inhale ve oral kortikosteroid etkinliğinin benzer olduğu söylenebilir.

Bu veri inhale kortikosteroidlerin atak tedavisinde oral kortikosteroid kadar etki yapabileceğini düşündürse de, inhale kortikosteroid kullanımının katkısını ortaya koymaktan uzaktır.

Literatürde çocuklarda atak tedavisinde inhale kortikosteroid ve plaseboyu acil serviste kıyaslayan bir çalışmaya ulaşılamamıştır. Erişkinlerde Rodrigo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ağır astım ataklarında 18 µg flunisolid (kloroflorokarbon, MDI) ile plasebo karşılaştırılmıştır^[13]. Tedavinin üçüncü saatinde inhale kortikosteroid alanlarda FEV₁ değerleri plasebo alanlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Afilalo ve arkadaşlarının çalışmasında hafif ve orta-ağır şiddette ataktaki erişkinlerde 4 mg beklometazon dipropionat ile plasebo kıyaslanmıştır^[14]. Tedavinin altıncı saatinde FEV₁'deki düzelme oranında iki grup arasında farklılık ortaya çıkmamış ama plasebo alanlarda atak nedeniyle hastaneye yatırılma anlamlı olarak daha fazla olmuştur.

Tüm bu çalışmalar ışığında önce birkaç maddede atak tedavisinde neden inhalasyon yolu ile verilen kortikosteroidlerin potansiyel terapötik etkileri olabileceği üzerinde durulacaktır.

1. Atak tedavisinde nebulizatör ile kısa etkili β₂-mimetikler eşliğinde aynı anda ve aynı haznede nebülize formdaki kortikosteroidler uygulanabilir. Aynı anda ve aynı yoldan iki farklı ilaç verilmesine rağmen hasta bunu tek bir ilaç olarak algılayacağı için hastanın uyumunun daha yüksek olması beklenebilir.

2. Solunum yollarından kortikosteroidler nebulizer, MDI veya DPI formlarda uygulandığında etkinliklerini iki farklı yoldan göstermektedir. Birincisi topikal etkiler, ikincisi ise sistemik yoldan verildiğinde de ortaya çıkan antiinflamatuvar etkinlikleridir. Topikal kortikosteroidler, sistemik olanlarla karşılaştırıldığında erken fazda solunum yollarında kan akımını, plazma eksüdasyonunu ve mukus üretimini azaltıcı etkiye sahip oldukları gösterilmiştir^[15]. Bu etkinliği destekleyen dört ayrı çalışmada topikal kortikosteroid alan hastalarda erken dönemde gerek plasebodan, gerekse oral kortikosteroidten daha hızlı FEV₁ ve PEF değerlerinde düzelme kaydedilmiştir^[6,10,12,13]. Diğer iki çalışmada ise erken dönem FEV₁ ve PEF değerlerinde farklılık kaydedilmemiştir^[7,11].

3. Sistemik kortikosteroidlerin antiinflamatuar etkinliğinin ortaya çıkması için en az dört-altı saat beklemek gerekirken, topikal kortikosteroidlerin antiödem etkileri iki saat içinde görülebilir^[6].

4. Yüksek dozda uygulanan inhale kortikosteroidlerin yüksek oranlarda sistemik dolaşıma geçtiği belirtilmiş olsa da, mutlak bilinen her durumda sistemik kortikosteroid dozundan daha düşük dozlarda hastaya uygulandığıdır. Bu veri hem doktor hem de hastada psikolojik rahatlama sağlamaktadır.

5. Hafif ataklarda, atağın erken döneminde yüksek doz inhale kortikosteroid başlanması hastaların acil servis başvurularını ve sistemik kortikosteroid gereksinmelerini azalttığını destekleyen araştırmalar vardır^[16].

6. Acil serviste uygulanan tedavi akışı sonunda hastaların evdeki tedavilerinde oral kortikosteroidde inhale kortikosteroid eklendiğinde tek başına oral kortikosteroidde kıyasla atak tekrarını azalttığına dair az sayıda araştırma vardır^[17].

Olumlu yönde sunulan tüm bu veriler; uygun hasta grubunda beklendiği gibi olumlu terapötik etkiler sağlarken, yanlış hasta seçimi durumunda atak şiddetini azaltmak bir yana, kaybedilen değerli zaman nedeniyle astımının daha da kötüleşmesine neden olabilir. Aşağıda atak sırasında inhale kortikosteroid kullanımının potansiyel olumsuz yönleri özetlenecektir.

1. Evde atak tedavisinde uygulanmakta olan inhale kortikosteroid dozunun iki katına çıkarılması önerilmektedir. Unutulmamalıdır ki, almakta olduğu tedaviye rağmen astımının kötüleşmesi hastanın uygulanmakta olan tedaviye kompliyansını azaltabilir. Bu güvensizlik aynı ilaca doz arttırarak devam etme sürecini zorlaştıracaktır. Bu noktada hastanın hekime olan güveni büyük önem taşımaktadır.

2. Kortikosteroidlerin topikal etkilerinin ortaya çıkabilmesi için ilacın hedef dokuya ulaşması gerekmektedir. Ancak orta-ağır ataklarda bronşlardaki aşırı obstrüksiyon solunum yolu ile verilen ilaçların hedef dokulara ulaşabilmesini engellemektedir. Ağır ataktaki bir hastada sadece solunum yolu ile uygulanan tedavinin etkinliğini beklemenin kolayca tedavi edilebilecek bir atağı fatal atak haline çevirebileceği her zaman akılda tutulmalıdır.

3. Ağır atak riskleri taşıyan, önceden atak nedeniyle yoğun bakım ünitesine yatırılan, mekanik ventilatöre bağlanan, ilaç kompliyansı düşük olan, önceden sistemik kortikosteroid kullanan astım hastalarında mutlaka ilacın hedef organa ve dokuya ulaşabileceği en güvenilir yol tercih edilmelidir. Orta-ağır ataklarda ağız, kas içi veya damar yolundan biri tercih edilmelidir.

4. Solunum yolu ile yüksek dozlarda verilen kortikosteroidin yine yüksek dozlarda sistemik dolaşıma geçtiği gösterilmiştir. Bu veriler solunum ve sistemik yoldan verilen kortikosteroidlerin ne düzeylerde sistemik dolaşıma geçtiği ve yan etkileri hakkında daha fazla kontrollü çalışmalar gerektirdiğini düşündürmektedir.

5. Ülkemizin ve hatta dünyanın sahip olduğu ekonomik koşullar göz önünde bulundurulduğunda sağlık sektörünün her basamağında ki, her hekim tarafından atak tedavisinde en etkili ve en ucuz tedavi seçeneğinin ön planda tutulması gerektiğinin tartışılmayacak bir gerçek olduğu kanısındayız.

Günümüzde tedavi maliyeti yüksek olmasına rağmen inhale ve nebulize kortikosteroidler sistemik kortikosteroidlere kıyasla uygulanan daha düşük dozları, bazı hasta gruplarında daha erken ortaya çıkan terapötik etkinlikleri ve istenmeyen etki potansiyellerinin daha düşük olması nedeniyle atak tedavisinde alternatif bir kapıyı zorlamaktadırlar. Klinik değişkenliği yüksek bir hastalık olan astımın “atak tedavisi” tecrübeli doktorlar tarafından dikkatle uygulanması gereken bir konudur. Saatler içinde hasta normale yakın düzelmekle birlikte, yine dakikalar içinde hipoksik, sessiz akciğer ile de karşımıza gelebileceği her zaman akıldan tutulmalıdır. 2002 yılında “National Institute of Health” ve “Global Initiative for Asthma”nın ortak yayınladığı astım tanı ve tedavi rehberinde evde atak tedavisinde inhale kortikosteroid dozunun artırılması ile ilgili çalışmalar olduğu ancak henüz yeterli ve güvenilir bilgi sağlanamadığı belirtilmiştir^[1]. Aynı rehberin acil serviste uygulanan atak tedavi akışında solunum yollarından uygulanan kortikosteroidlerin yeri olmadığını burada vurgulamak yerinde olacaktır.

Her astım atağı tedavisinde inhale kortikosteroid verilmesi önerilemez. Atak şiddeti arttıkça sistemik kortikosteroid verilmesi tartışmasız şu anda geçerli en etkili tedavidir. Solu-

num fonksiyonları ile klinikleri yakından izlenebilen ve sistemik kortikosteroid kullanımından kaçınılması gereken hafif-orta ataktaki hastalarda, erken dönemde inhale kortikosteroid vererek atağın ilerleyen günlerinde sistemik kortikosteroid verme riski azaltılabilir.

Sonuç olarak astım ataklarında inhale kortikosteroid kullanımı konusunda kesin destekleyici veri yoktur. Orta ve ağır ataklarda taşıdıkları potansiyel fatalite riski nedeniyle tedaviye mutlaka oral kortikosteroid eklenmelidir. Ancak hafif veya hafif-orta şiddette astım ataklarında erken başlanan yüksek doz inhale kortikosteroidlerin potansiyel terapötik etkileri olabilir. Ancak inhale kortikosteroidlerin atak tedavisinde yerleri kesinleşmediğinden bu hastaların yakından çok dikkatle objektif ölçütler kullanılarak izlemi gerekir.

KAYNAKLAR

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, GINA. National Institutes of Health National Heart, Lung and Blood Institute. Revised 2002.
2. Harris JB, Weinberger MM, Nassif E ve ark. 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.
3. Statement by the British Thoracic Society, the British Paediatric Association, the Research Unit of the Royal College of Physicians of London, the King's Fund Centre, the National Asthma Campaign, the Royal College of General Practitioners, the General Practitioners in Asthma Group, the British Association of Accident and Emergency Medicine, and the British Paediatric Respiratory Group. Guidelines on the management of asthma. *Thorax* 1993;48(Suppl 2):1-24.
4. National Asthma Education and Prevention Program (NAEPP), Expert Panel Report 2: guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda (MD). National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute; 1997. Publication No. 97-4051.
5. Garrett J, Williams S, Wong C, Holdaway D. Treatment of acute asthmatic exacerbations with an increased dose of inhaled steroid. *Arch Dis Child* 1998; 79:12-7.
6. Nuhoglu Y, Bahceciler NN, Barlan IB, Mujdat Basaran M. The effectiveness of high-dose inhaled budesonide therapy in the treatment of acute asthma exacerbations in children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;86:318-22.
7. 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.
8. Harrison TW, Osborne J, Newton S, Tattersfield AE. Doubling the dose of inhaled corticosteroid to prevent asthma exacerbations: randomized controlled trial. *Lancet* 2004;363:271-5.
 9. Mollmann H, Wagner M, Meibohm B ve ark. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of fluticasone propionate after inhaled administration. *Eur J Clin Pharmacol* 1998;53:459-67.
 10. Scarfone RJ, Loiselle JM, Wiley JF 2nd ve ark. Nebulized dexamethasone versus oral prednisone in the emergency treatment of asthmatic children. *Ann Emerg Med* 1995;26:480-6.
 11. Volovitz B, Nussinovitch M, Finkelstein Y ve ark. Effectiveness of inhaled corticosteroids in controlling acute asthma exacerbations in children at home. *Clin Pediatr* 2001;40:79-86.
 12. Schuh S, Reisman J, Alshehri M ve ark. A comparison of inhaled fluticasone and oral prednisone for children with severe acute asthma. *N Engl J Med* 2000;343:689-94.
 13. Rodrigo G, Rodrigo R. Inhaled flunisolide for acute severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:698-703.
 14. Afilalo M, Guttman A, Colacone A ve ark. Efficacy of inhaled steroids (beclomethasone dipropionate) for treatment of mild to moderately severe asthma in the emergency department: a randomized clinical trial. *Ann Emerg Med* 1999;33:304-9.
 15. Bjorkander J, Formgren H, Johansson SA, Millqvist E. Methodological aspects on clinical trials with inhaled corticosteroids: results of two comparisons between two steroid aerosols in patients with asthma. *Eur J Respir Dis* 1982;122(Suppl):108-17.
 16. Edmonds ML, Camargo CA, Pollack CV, Rowe BH. The effectiveness of inhaled corticosteroids in the emergency department treatment of acute asthma: a meta-analysis. *Ann Emerg Med* 2002;40:145-54.
 17. Rowe BH, Bota GW, Fabris L ve ark. Inhaled budesonide in addition to oral corticosteroids to prevent asthma relapse following discharge from the emergency department: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;281:2119-26.

Çocuklarda Astım Atağı Tedavisinde İnhale Kortikosteroidlerin Yeri Yoktur

İ. TÜRKTAŞ*

* Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Allerji ve Astım Bilim Dalı, ANKARA

Akut astım atakları çocuk acil servislerine en sık başvuru nedenlerinden biridir. Atağı tetikleyen faktör ne olursa olsun, atak sırasında bronş düz kasları kasılır, submukozada inflamasyon ve ödem ortaya çıkar. Atak tedavisi bu histopatolojik komponentlere yönelik olarak bronkodilatör ve steroid kombinasyonundan oluşmaktadır. Ancak, akut astım ataklarının çoğu hafif şiddettedir ve tek başına bronkodilatör kullanmakla da düzelir^[1]. Uluslararası tanı ve tedavi uzlaşısı raporları hızlı etkili inhale β_2 -agonist tedavisine bir saat içinde yeterli yanıt vermeyen, diğer bir deyişle orta-ağır derecede şiddetli astım atağı olan tüm hastalara bronkodilatör yanı sıra 0.5-1.0 mg/kg/gün dozunda oral steroid başlanmasını önermektedir^[2,3].

EVDE ATAK TEDAVİSİ

Yedi yıl önce yayınlanan uluslararası astım tedavi kılavuzunda inhale steroid kullanan astımlı hastaların, akut atak bulguları başlamaz kullanmakta oldukları ilaç dozunu iki kat arttırmaları öneriliyordu^[4]. Daha sonra az sayıda çalışma bu önerinin geçerliliğini araştırmıştır. Bunlardan birinde; 6-14 yaş arasında, günde < 800 µg inhale steroid profilaksisi almakta olan astımlı çocuklarda atak başladıktan sonraki ilk üç günde ilaç dozunun iki katına çıkılması ile aynı dozda devam edilmesi arasındaki farklar araştırılmıştır. Altı ay devam eden plasebo kontrollü bu çalışmada, semptom ve solunum fonksiyonlarındaki düzelme açısından ilaç dozunu iki kat artırma ile plasebo arasında önemli bir fark olmadığı gö-

rülmüştür. Bir anket aracılığı ile sorgulanan ebeveynler de her atakta ilaç dozunu iki kat arttırmanın yararlı olmadığını bildirmişlerdir^[5]. İnhaler steroid profilaksisi almakta olan astımlı erişkinlerde yapılan bir çalışmada da atak bulguları ortaya çıkar çıkmaz inhaler budesonid dozunun bir hafta süreyle 4 kat arttırılması durumunda tedavide etkili olabileceği gösterilmiştir^[6]. Buna karşılık, çocukluk yaş grubu akut astım ataklarının ev tedavisinde daha yüksek doz ve sürede kullanılan inhaler steroidlerin, semptom skorlarını düzeltmede çok az fayda sağlasa da hastaneye yatış gerektiren atakları önlemediği bildirilmiştir^[7-9].

Akut astım ataklarının tedavisinde öncelikle inhaler steroid kullanılmasının oral steroid gereksinimini azaltabileceği de ileri sürülmüştür. Bunu araştıran çok merkezli bir erişkin çalışması kısa bir süre önce yayınlanmıştır^[10]. Burada, 390 astımlı hastanın bir grubu her atak başladığında kullandıkları inhaler steroid dozunu 14 gün süreyle iki kat arttırmış, diğer grup plasebo kullanmıştır. Bir yıllık izlem sonucunda her iki grupta da oral steroid gereksiniminin aynı olduğu görülmüştür (yaklaşık %12). Araştırmacılar ataklarda inhaler steroid dozunu iki kat arttırmanın semptomlar ve PEF değerleri göz önüne alındığında oral steroid gereksinimini azaltmadığını belirtmişlerdir.

Evde atak tedavisinde oral ve inhaler steroidlerin kombine edilerek birlikte kullanılması da bir başka seçenek olarak düşünülmüştür. Bunun için tek başına yüksek doz inhaler steroid (1600 µg/gün budesonid turbuhaler) ile düşük doz inhaler (800 µg/gün budesonid turbuhaler) ve oral (1 mg/kg/gün metilprednizolon) steroid kombinasyonu hafif atakla (FEV₁ = %70) başvuran çocuklarda karşılaştırılmıştır^[11]. Pulmoner indeks skorunu azaltmakta yüksek doz inhaler steroid, oral + inhaler steroid kombinasyonundan biraz daha etkin bulunduğu halde, solunum fonksiyonlarında her iki tedavi arasında fark olmadığı görülmüştür. Ancak, bu çalışma kör olmaması, atakların hafif şiddette olması ve istatistik metodunun uygun olmaması açısından eleştirilmiştir^[12].

Viral İnfeksiyonlarla Tetiklenen Akut Astım Ataklarında Tedavi

Çocuklarda astım ataklarının %85'ten fazlası viral infeksiyonlarla tetiklenir^[13]. Bu özellikle okul öncesi yaş grubunda büyük bir sorun

olarak karşımıza çıkmaktadır. Önceden düzenli profilaktik tedavi almayan astımlı çocuklarda viral infeksiyonlarla tetiklenen ataklar sırasında başlanan inhaler steroid tedavisini plasebo ile karşılaştıran dört çalışma vardır^[7-9,14]. Bu çalışmaların sonuçları bir arada değerlendirildiğinde inhaler steroidlerin, viral infeksiyonlarla tetiklenen hafif ataklarda erken başlanırsa atağı baskılabileceği, ancak daha ciddi ataklarda yetersiz kaldığını ve hastaneye yatışları önlemediğini ortaya koymaktadır. Bu nedenle Amerikan Pediatri Akademisi böyle çocuklarda ilk atak bulgusu ortaya çıkar çıkmaz bronkodilatörle birlikte -kontrendikasyon yoksa- günde 1-2 mg/kg, iki veya üçe bölünmüş dozlarda oral steroid başlanmasını ve duruma göre 3 ile 10 gün süreyle devam edilmesini önermektedir^[13]. Bir yıl içinde toplam 30-40 gün süreyle, günde 1-2 mg/kg, en yüksek 50 mg/gün dozunda oral steroid kullanımının çocuklarda uzun dönemde herhangi bir yan etkiye neden olmadığı bilinmektedir^[13]. Ancak bazı çocukların steroid yan etkilerine daha hassas olabileceği de unutulmamalı ve böyle hastalar yakından izlenmelidir.

İnhaler steroidlerin etkinliği akut astım ataklarında olduğu gibi bronşiyolit tedavisinde de araştırılmıştır. Bunlar arasında en geniş serili olan bir çalışmada, akut RSV bronşiyoliti ile hastaneye başvuran 161 infantta 2000 µg/gün dozunda kullanılan nebülize budesonidin kısa ve uzun süreli izlemde plasebodan daha farklı olmadığı, hatta 12 aylık izlemde morbiditeyi de azaltmadığı görülmüştür^[15].

ACİL SERVİSTE ATAK TEDAVİSİ

Oral steroidler ligand-bağımlı reseptör aktivasyonu ve gen regülasyonu yaparak birçok inflamatuvar sitokin transkripsiyonunu inhibe eder. Bu aktiviteler için belli bir süre gerekir ve klinik fayda tedricen (birkaç saatten 12 saate kadar) ortaya çıkar. Daha kısa sürede ortaya çıkan ve ataktaki hastalar için çok önemli olan bir diğer etki bronş düz kaslarında β₂ reseptör sayısını arttırmalarıdır^[1,13]. Bu etkilerin ortaya çıkabilmesi için oral steroidlerin akut ataklarda erken dönemde (hasta acil servise başvurduktan sonra 45 dakika içinde) verilmesi önerilmektedir^[13]. Randomize kontrollü çalışmaları toplayan meta-analizler, uluslararası tedavi kılavuzları ve derlemeler erken oral steroid tedavisi ile solunum fonksiyonlarının dü-

zeldiği, hastane yatışlarının azaldığı ve nükslerin önlendiğini bildirmektedirler^[1-4,12,13].

Son yıllarda özellikle nebülizer steroid satışlarının tüm dünyada yaygınlaşması acil servislere akut atakla başvuran hastaların tedavisinde inhaler steroid kullanımını gündeme getirmiştir. Çocukluk yaş grubunda akut atak tedavisinde inhaler steroidleri plasebo ile karşılaştıran sadece bir çalışma vardır. Burada, yarım saat arayla ölçülü doz inhaler (sprey) şeklinde verilen toplam 1200 µg budesonid semptom skorları, PEFR, hastaneye yatış gereksinimi ve acilde kalış süresini plaseboya göre önemli oranda azaltmıştır^[16]. Çocukluk yaş grubu akut atak tedavisinde inhaler steroidler plasebo yerine oral steroidlerle karşılaştırıldığında değişik sonuçlar ortaya çıkmıştır. Bu çalışmalarda inhaler steroidler; aracı cihaza (spacer) takılmış bir ölçülü doz inhaler, kuru toz inhaler ya da nebülizer formlar şeklinde kullanılmış, oral steroid olarak da prednizolon ya da metilprednizolon seçilmiştir. Bu çalışmalardan sadece ikisinde inhaler steroidlerin akut atak tedavisinde oral steroidlerden daha avantajlı ya da üstün olduğu ileri sürülmüştür^[17,18]. Bunlardan ilkinde inhaler steroid olarak 1.5 mg/kg tek doz nebülize deksametazon 2 mg/kg tek doz oral prednizolon ile karşılaştırılmıştır. İlk iki saatte iyileşme süresi ve relapslar değerlendirildiğinde nebülize deksametazon daha etkili bulunmuştur^[17]. Ancak her iki grupta da hastaneye yatış gerektiren hasta oranları farklı değildir. Ayrıca deksametazonun biyoyararlanımı %80 olduğu için sistemik etkisinin ekarte edilemeyeceği ve rutin tedaviye giremeyeceği de açıktır. İkinci çalışmada, nebülize budesonid (1500 µg) oral prednizolon (2 mg/kg) ile karşılaştırılmış, budesonid alan hastaların skorlarının daha iyi düzeldiği ve hastanede daha kısa süre kaldıkları izlenmiştir^[18]. Ancak burada da hastalar sadece altı saat izlenmiş, relaps oranları verilmemiştir. Bu nedenle inhaler steroidlere bağlı düzelmelerin geçici olup olmadığı anlaşılabilmiştir. Çocuklarda akut astım tedavisinde oral ve inhaler steroidleri karşılaştırıp eş etkinlikte bulan çalışmalar da vardır^[19-21]. Ancak bu çalışmalara alınan hastalarda hastaneye yatış gerekmediği, dolayısı ile atak şiddetinin hafif olduğu anlaşılmaktadır. Bu da tedavilerin neden “eş etkinlikte” bulunduğunu açıklamaktadır. Halbuki orta-ağır derecede şiddetli astım atağı ile acil servise başvuran çocuklarda, solunum fonksiyonlarındaki düzelme ve hastane yatış oranları açısından tek

doz 2 mg/kg oral prednizolon, tek doz 2000 µg flutikazon nebülizer solüsyondan daha üstün bulunmuştur^[22]. Tüm bu veriler göz önüne alındığında, günümüzde, çocuklarda orta-ağır derecede şiddetli ya da hastaneye başvurmayı gerektirecek ciddiyetteki akut ataklarda inhaler steroid kullanımını destekleyecek yeterli kanıt olmadığı görülmektedir. Uluslararası kılavuzlar, 2003 yılında yayınlanan “Cochrane Database” raporları, meta-analiz ve derlemeler akut astım nedeniyle acil servise başvuran ya da hastaneye yatırılan çocukların tedavisinde henüz oral steroidlere alternatif olarak inhaler steroidlerin kullanılabileceğini gösteren yeterli kanıt olmadığını, bu nedenle hastalara önerilmemesi gerektiğini belirtmektedir^[1-3, 12,13,23-25].

Steroidlerin çok yüksek dozlarda inhalasyon yoluyla kullanımında, topikal vazokonstriktör etki ile mukozal ödemi azaltıp bronkodilasyona yol açtığı, bu nedenle etkilerinin sistemik steroidlerden daha hızlı başladığı ileri sürülmektedir^[26]. Halbuki intravenöz (IV) metilprednizolon da acil servise gelen akut astım atağındaki hastalarda bir saat sonra PEFR düzeylerini başlangıca ve plaseboya göre önemli derecede düzeltmiştir^[27]. Ayrıca steroidler verildikten sonra birkaç dakika içinde bronkoalveoler lavajda saptanabilmektedir^[28]. Bu çalışmalarda steroidler IV yolla verilmişse de, IV ve oral yol arasında etkinlik farkı olmadığı bilinmektedir^[29]. Acil servise ağır atakla başvuran çocuklarda bile oral prednizolon solunum fonksiyonlarını ilk saatten itibaren hem başlangıca hem de inhaler flutikazona göre önemli oranda düzeltmiştir. Oral prednizolon grubunda FEV₁’lerin dört saat süresince giderek yükseldiği, flutikazon grubunda ise düzelmelerin geçici olduğu, üç saatten sonra da daha fazla düzelme olmadığı görülmüştür^[22]. Acil servise akut şiddetli vizing atağı ile başvuran iki yaşından küçük çocuklarda bile 30 dakika içinde verilen intramusküler metilprednizolon üç saat sonra pulmoner indeks skorunda önemli (p < 0.01) düzelme yapmış, hastaneye yatış gereksinimini de önemli (p < 0.05) oranda azaltmıştır (steroid grubunda %18, plasebo grubunda %50)^[30].

Inhaler steroidlerin nonimmünolojik erken vazokonstriktör etki mekanizması henüz tam olarak açıklanmış değildir. Çalışmalar bu etkinin geçici olduğunu göstermektedir^[31]. Akut

ataklarda inhalasyon yoluyla verilen steroidler bronkospazm, takipne, artmış sekresyonlar ve toraksın genişleyememesi gibi nedenlerle bronkodilatör ile beraber verilse bile periferdeki küçük hava yollarına ulaşamayabilir. Belki de bu nedenle hafif ataklar dışında etkili olamamakta, etki çıksa bile geçici olmaktadır. McFadden yeni yayınlanan bir derlemesinde akut astım ataklarında vazokonstriksiyon ile ödemi azaltarak erken düzelme elde edilmek isteniyorsa, bunun epinefrin gibi inhaler steroidlerden daha ucuz bir ilaçla da sağlanabileceğini belirtmiştir^[1].

SONUÇ

Uluslararası tedavi kılavuzları ve "Cochrane Database" raporları akut astım nedeniyle acil servise başvuran ya da hastaneye yatırılan çocukların tedavisinde, günümüzde oral steroidlere alternatif olarak inhaler steroidlerin kullanılabileceğini gösteren yeteri kadar kanıt olmadığını, bu nedenle hastalara önerilmemesi gerektiğini belirtmektedir. Özellikle küçük çocuklarda virüslere bağlı gelişen akut astım ataklarında inhaler steroidlerle evde erken tedaviye başlamanın hastane yatışlarını önlemediği anlaşılmıştır. Amerikan Pediatri Akademisi böyle hastalarda ilk bulgu ortaya çıkar çıkmaz oral steroid başlanmasını önermektedir.

İnhaler steroidler hafif şiddetteki astım ataklarında, erken dönemde, çok yüksek dozlarda kullanılırsa bir miktar düzelme sağlayabilirler. Ancak, topikal vazokonstriktör etkiye bağlı bu düzelmenin geçici olduğu unutulmamalıdır. İnhaler steroidlerle tedavi maliyeti oral steroidlerden çok daha yüksek olduğu için, akut astım ataklarında vazokonstriksiyon ile erken düzelme elde edilmek isteniyorsa, bunun epinefrin gibi inhaler steroidlerden daha ucuz bir ilaçla da sağlanabileceği belirtilmiştir. Bazı hastalarda akut ataklar çok sık tekrarlayabilir ve sık oral steroid kullanımına bağlı yan etki riski düşündürücü olabilir. Ayrıca hastada, obezite, diyabet vb. oral steroid kullanımı için rölatif de olsa kontrendikasyonlar bulunabilir. Bazı hastalar da oral ilacı tolere edemeyip kusabilir. Böyle durumlarda, eğer atak da hafif şiddette ise tedavide inhaler steroidler denenebilir. Bunun dışında, acil servislere orta-ağır derecede şiddetli akut atak bulguları ile başvuran ya da FEV₁ düzeyleri beklenenin %60'ına

kadar düşmüş olan hastalara oral steroid başlanması gerekmektedir. Bu, tedavide geçici bir düzelme yerine daha etkin ve uzun süreli düzelme sağlar, hastane yatışı gerektiren atakları ve nüksleri azaltır. Aynı zamanda, en düşük maliyet ile elde edilen en etkin tedavi seçeneği de budur.

KAYNAKLAR

1. McFadden ER. Acute severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:740-59.
2. British Thoracic Society guidelines for managing asthma in adults and children. *Thorax* 2003;58 (Suppl I):86-7.
3. NHLBI/WHO Workshop Report. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2002 (NIH Publ. No. 02-3659).
4. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 2: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Bethesda, MD: National Institutes of Health; 1997 (NIH Publ. No. 97-4051).
5. Garret J, Williams S, Wong C, Holdaway D. Treatment of acute asthmatic exacerbations with an increased dose of inhaled steroid. *Arch Dis Child* 1998;79:12-47.
6. Foresi A, Morelli MC, Catena E. Low-dose budesonide with the addition of an increased dose during exacerbations is effective in long-term asthma control. *Chest* 2000;117:440-6.
7. Connet G, Lenney W. Prevention of viral induced asthma attacks using inhaled budesonide. *Arch Dis Child* 1993;68:85-7.
8. Svedmyr J, Nyberg E, Asbrink-Nilsson E, Hedlin G. Intermittent treatment with inhaled steroids for deterioration of asthma due to upper respiratory tract infections. *Acta Paediatr* 1995;84:884-8.
9. Wilson NM, Silverman M. Treatment of acute, episodic asthma in preschool children using intermittent high dose inhaled steroid steroids at home. *Arch Dis Child* 1990;65:407-10.
10. Harrison TW, Osborne J, Newton S, Tattersfield AE. Doubling the dose of inhaled corticosteroid to prevent asthma exacerbations: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:271-5.
11. Nuhoğlu Y, Bahçeciler N, Barlan I, Başaran M. The effectiveness of high-dose inhaled budesonide therapy in the treatment of acute asthma exacerbations in children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;86:318-22.
12. Hendeles L, Sherman J. Are inhaled corticosteroids effective for acute exacerbations of asthma in children? *J Pediatr* 2003;142:26-33.
13. Rachelefsky G. Treating exacerbations of asthma in children: the role of systemic corticosteroids. *Pediatrics* 2003;112:382-97.

14. Svedmyr J, Nyberg E, Thunqvist P ve ark. Prophylactic intermittent treatment with inhaled corticosteroids of asthma exacerbations due to airway infections in toddlers. *Acta Paediatr* 1999;88:42-7.
15. Cade A, Brownlee KG, Conway SP ve ark. Randomised placebo controlled trial of nebulised corticosteroids in acute respiratory syncytial viral bronchiolitis. *Arch Dis Child* 2000;82:126-30.
16. Singhi SC, Banerjee S, Nanjundaswamy HM. Inhaled budesonide in acute asthma. *J Paediatr Child Health* 1999;35:483-7.
17. Scarfone RJ, Loiselle JM, Wiley JF ve ark. Nebulized dexamethasone versus oral prednisone in the emergency treatment of asthmatic children. *Pediatrics* 1995;26:480-6.
18. Devidayal S, Singhi A, Kumar L, Jajshree M. Efficacy of nebulized budesonide compared to oral prednisolone in acute bronchial asthma. *Acta Paediatr* 1999;88:836-40.
19. Volovitz B, Bentur L, Finkelstein Y ve ark. Effectiveness and safety of inhaled corticosteroids in controlling acute asthma attacks in children who were treated in the emergency department: a controlled comparative study with oral prednisolone. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:605-9.
20. Matthews EE, Curtis PD, McLain BI ve ark. Nebulized budesonide versus oral steroid in severe exacerbations of childhood asthma. *Acta Paediatr* 1999;88:841-3.
21. Manjra AI, Price J, Lenney W ve ark. Efficacy nebulized fluticasone propionate compared with oral prednisolone in children with an acute exacerbation of asthma. *Respir Med* 2000;94:1206-14.
22. Schuh S, Reisman J, Alshehri M ve ark. A comparison of inhaled fluticasone and oral prednisone for children with severe acute asthma. *N Engl J Med* 2000;343:689-94.
23. Edmonds ML, Camargo CA, Pollack CV, Rowe BH. The effectiveness of inhaled corticosteroids in the emergency department treatment of acute asthma: a meta-analysis. *Ann Emerg Med* 2002;40:145-54.
24. Edmonds ML, Camargo CA, Pollack CV, Rowe BH. Early use of inhaled corticosteroids in the emergency department treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst rev* 2003;(3):CD002308.
25. Smith M, Iqbal S, Elliott TM ve ark. Corticosteroids for hospitalised children with acute asthma. *Cochrane Database Syst rev*. 2003;(2):CD002886.
26. Rodrigo G, Rodrigo C. Inhaled flunisolide for acute severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:699-703.
27. Lin YR, Pesola GR, Bakalchuk L ve ark. Rapid improvement of peak flow in asthmatic patients treated with parenteral methylprednisolone in the emergency department: a randomized controlled study. *Ann Emerg Med* 1999;33:487-94.
28. McFadden ER. Inhaled glucocorticoids and acute asthma. Therapeutic breakthrough or nonspecific effect? *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:677-8.
29. Becker JM, Arora A, Scarfone RJ, et al. Oral versus intravenous corticosteroids in children hospitalized with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:586-90.
30. Tal A, Levy N, Bearman JE. Methylprednisolone therapy for acute asthma in infants and toddlers: a controlled clinical trial. *Pediatrics* 1990;86:350-6.
31. Kumar SD, Brieva JL, Danta I, Wanner A. Transient effect of inhaled fluticasone on airway mucosal blood flow in subjects with and without asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:918-21.