

# Hışiltılı Çocuklarda İnhale Steroid Kullanımı

E. ALYAMAÇ DİZDAR\*, C. SAÇKESEN\*

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

Yapılan epidemiyolojik çalışmalar, son yıllarda astım insidansının arttığını ve %50'den fazla erişkin astımlının şikayetlerinin hayatın ilk iki yılında başladığını göstermektedir. Hayatın ilk yıllarında hışiltılı atakları yaşayan çocuklardan hangilerinin ileride astım hastası olacağını ayırt etmek güçtür. Bu nedenle süt çocukluğundaki hışiltılı ile daha sonra astım gelişimi arasındaki ilişki uzun yıllardır araştırılmaktadır.

Hışiltılı çocuk tedavisinde en önemli problem, semptomları sürecekle ve gelecekte astım tanısıyla izlenecek çocuk ile tekrarlayan viral kökenli hışiltılı olup, semptomları geçici olan çocuğu ayırt etmenin güçlüğüdür. Geçirdiği viral infeksiyon nedeniyle tekrarlayan hışiltılı olan çocukların ilerleyen yıllarda şikayetleri sıklıkla son bulurken, bu çocuklar gereğinden fazla tedavi edilme riski taşır. Bu durumun aksine, erken başlangıçlı astımda çocuklar gerekli tedaviyi almadıklarında akciğer fonksiyonları ve hayat kalitesi üzerine olumsuz etkiler ortaya çıkabilir.

Süt çocukluğu döneminde ilk hışiltılı atağı sonrası inhale kortikosteroid (İKS) kullanımı-

nın yararı hem hışiltılı nedenlerinde hem de tedaviye cevapta heterojenite olması nedeniyle hala tartışmalı bir konudur (Tablo 1). Normalde küçük çocukların hava yolları kalın duvarlıdır ve kompliyansı ( $\frac{\Delta P}{\Delta V}$  = Akciğerin basınç karşısında genişleyebilme yeteneği) fazladır. Ancak, yapısal olarak hava yolları dar ve kolay kollabe olan çocuklarda hışiltılıya sık rastlanır ve bu çocuklardaki hışiltılı, kronik hava yolu inflamasyonu olan hastalara kıyasla İKS tedavisine daha az yanıt verir. Bazı viral nedenli inflamasyonu olan çocuklar da İKS tedavisine dirençli olabilir. Yine rinovirüs ve respiratuar sinsityal virüs (RSV) gibi virüslerin neden olduğu hışiltılı atakları İKS tedavisine genelde beklenen yanıtı vermez. Bu tür infeksiyonlarda hışiltılı'nın nedeni dökülen epitel hücreleri, polimorfonükleer lökosit (PMNL)'ler ve lenfositlerin hava yolunu obstrükte etmesidir ve tedavinin temelini solunum desteği, oksijen ve izlem oluşturur.

Sürekli çevresel maruziyetler (sigara ve hamam böceği allerjenlerine maruziyet vb.) ve genetik faktörler de infantlarda kortikosteroid cevabını azaltabilir. Anne karnında sigara ma-

**Yazışma Adresi:** Dr. C. SAÇKESEN

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Allerji ve Astım Ünitesi, ANKARA  
e-posta: csackesen@yahoo.com

**Tablo 1. Erken çocuklukta kortikosteroid tedavisine cevabı etkileyen faktörler.**

Steroid cevabı fazla	Steroid cevabı az	Steroidde cevapsız
<b>Allerjik inflamasyon</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tip 2 yardımcı T-hücre sitokinleri</li> <li>• Eozinofili</li> <li>• Artmış mast hücre</li> <li>• Bronkodilatör cevabı</li> </ul>	<b>Çevresel ve genetik faktörler</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evde persistan allerjen</li> <li>• Evde sigara maruziyeti</li> <li>• Steroid ve beta-agonist yolağında polimorfizm</li> </ul> <b>Allerjik olmayan inflamasyon</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sigara maruziyeti nedeniyle oksidatif stres ve nötrofili</li> <li>• Viral infeksiyonun tetiklediği tip 1 yardımcı T-hücre sitokinleri ve doğal immünite mediatörleri (örneğin; rinovirüs)</li> </ul>	<b>Mekanik veya yapısal hava yolu darlığı</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gelişimi normal &lt; 3 yaş çocuklar <ul style="list-style-type: none"> <li>Kalın hava yolu duvarı</li> <li>Kompliyansı fazla hava yolu</li> <li>Azalmış hava yolu kalibrasyonu</li> </ul> </li> <li>• Anne karnında sigaraya maruz kalan anormal akciğer gelişimi olan çocuklar <ul style="list-style-type: none"> <li>Kalın hava yolu duvarı</li> <li>Bozulmuş elastin birikimi</li> <li>Azalmış hava yolu kalibrasyonu</li> <li>Azalmış alveolarizasyon</li> </ul> </li> <li>• RSV nedenli hışıltısı olan çocuklar <ul style="list-style-type: none"> <li>Epitel hücreleri, nötrofiller ve lenfositlerin oluşturduğu hava yolu tıkaçları</li> </ul> </li> </ul>

RSV: Respiratuar sinsityal virüs.

ruziyetinin fetal hava yolları ve akciğerlerin gelişimi üzerine olumsuz etkileri vardır. Sigara maruz kalan infantlarda hem hava yolu direnci hem de erken dönemde hışıltı riski artar. Sigaranın bu olumsuz etkisinin büyük bir kısmı da gebeliğin erken dönemlerinde hava yollarının sayısı ve yapısı belirlenirken gerçekleşir. Gerek gebelik sırasındaki akciğer yapısı üzerine etkisi, gerek doğum sonrası uzun dönem inflamasyon üzerine etkisiyle sigara maruziyeti, çocukları intermittan kortikosteroid tedavisine dirençli hale getirebilir.

Erken dönemde İKS kullanımının uzun vadede astım gelişimi üzerine etkisinin olup olmadığı halen tartışmalı bir konudur. Son yıllarda bu konuda üç büyük çalışma yayınlandı. Bunlar;

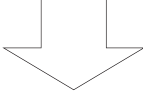
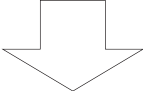
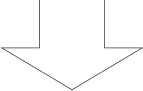
1. "Prevention of Early Asthma in Kids (PEAK)",
  2. "Prevention of Asthma in Childhood (PAC)",
  3. "Inhaled Fluticasone in Wheezing Infants (IFWIN)"
- çalışmalarıdır (Tablo 2).

PEAK çalışması çok-merkezli, çift-kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmadır. Bu

çalışmaya iki-üç yaş arası astım prediktif indeksi pozitif olan 285 çocuk dahil edilmiş, hastalar iki gruba randomize edilmiştir. İki yıllık tedavi dönemi süresince hastalara günlük 88 µg flutikazon propiyonat veya plasebo verilmiş, tedavi bitiminden sonra bir yıl süreyle hastalar ilaçsız izlenmiştir. İlacın semptomlar üzerine olumlu etkisi sadece tedavi süresi boyunca gözlenirken, ilacın kesildiği üçüncü yıl boyunca (gözlemsel dönem) bu etki gözlenmemiştir.

PAC çalışması ise tek-merkezli, çift-kör, randomize, prospektif bir çalışma olarak planlanmış, 411 çocuk çalışmaya dahil edilmiştir. Üç yıl süresince infantlara üç günlük hışıltı atakları sonrası iki hafta süreyle inhale budesonid (400 µg/gün) veya plasebo verilmiştir. Çalışmanın birincil hedefi semptomsuz gün sayısı, ikincil hedefi ise persistan hışıltı gelişimine kadar geçen süre olarak belirlenmiş, çalışmanın sonunda boy uzunluğu ve kemik mineral yoğunluğu ölçümleri de değerlendirilmiştir. Budesonid alan hasta grubunda semptomsuz gün oranı %83 iken, plasebo grubunda bu oran %82 olarak belirlenmiştir. Budesonid kullanan hastaların %24'ünde, plasebo kullanan hastaların %21'inde kalıcı hışıltı gelişmiştir. Her iki grup-

Tablo 2. PEAK, PAC ve IFWIN çalışmalarının kıyaslamalı sonuçları.

PEAK*	PAC**	IFWIN***
<ul style="list-style-type: none"> <li>• İki-üç yaşında çocuklar</li> <li>• Astım riski yüksek</li> <li>• İki yıl süreli İKS</li> <li>• İmpulse osilometri ile reaktans-rezistans değerlendirildi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Küçük çocuklar (bir aylıkken çalışmaya dahil edilip, ortalama 10.7 aylıkken tedavi aldılar)</li> <li>• Astım riski düşük</li> <li>• İki hafta süreli İKS</li> <li>• Pletismografi ile sRaw değerlendirildi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ortalama 1.12 yaş</li> <li>• Astım riski orta</li> <li>• Basamak tedavi (en az dokuz ay)</li> <li>• Spesifik hava yolu rezistansı ve hava yolu reaktiviteleri değerlendirildi</li> </ul>
		
<b>Astım riski yüksek olan iki-üç yaş arası çocuklarda sadece tedavi süresince klinik etkinlik izlenmiştir</b>	<b>Astım riski daha düşük olan küçük çocuklarda ve kısa süreli intermittan tedaviyle klinik etkinlik anlamlı değil</b>	<b>Orta riskli grupta marjinal fayda sağlandı</b>

\*: Prevention of Early Asthma in Kids.

\*\*: Prevention of Asthma in Childhood.

\*\*\*: Inhaled Fluticasone in Wheezing Infants.

İKS: Inhale kortikosteroid.

ta da akut atak süresi 10 gün olarak bulunmuş ve bu süre hava yolunun viral durumundan bağımsız olarak değerlendirilmiştir. Boy ve kemik mineral yoğunluğu ölçümleri tedaviden etkilenmemiştir. Bu çalışmanın sonucunda, aralıklı inhale steroid tedavisinin kalıcı hışıltı gelişimi üzerine etkisi olmadığı ve hayatın ilk üç yılında gözlenen hışıltı atakları üzerine kısa dönemde fayda sağlamadığı rapor edilmiştir.

PEAK çalışması, inhale steroid kullanımının erken dönemde astımın doğal seyrini değiştirmedeği görüşünü desteklemektedir. Bu çalışmada her ne kadar astımla ilişkili önemli fenotipik özelliklerden olan akciğer fonksiyonları ve hava yolu cevabı üzerine steroidin etkisi detaylı araştırılmamış olsa da, araştırmacılar osilometri ile ölçülen hava yolu direncinin tedavi süresince düzelme gösterdiğini, tedavi kesildikten sonra ise gözlemsel dönemde bu etkinin görülmediğini bildirmişlerdir. PEAK çalışması, annede astım hikayesi olan ve tek hışıltı atağı geçiren çocukları çalışmasına dahil eden PAC çalışmasından hasta seçimi açısından farklıdır. PAC çalışmasının zayıf tarafı, çalışma popülasyonunun semptom şiddetlerindeki heterojenliktir. Bu değişkenlik sınırlı hasta sayısı ile birleşince tedaviye cevap veren hasta alt grubunu ayırt etmede güçlük yaratmakta, çalışmanın gücünü azaltmaktadır. Yine semptomların başlamasından üç gün sonra inhale steroid başlan-

ması, semptomatik düzelme sağlama potansiyelini azaltmaktadır.

Bu konuda son dönemde yayınlanmış üçüncü bir çalışma da, IFWIN çalışmasıdır. Randomize, çift-kör, plasebo kontrollü bu çalışmada uzun dönem takibe alınan çocuklara, bir aydan uzun süren tek atağı ya da iki hışıltı atağı olması durumunda randomize edilerek günde iki kez 100 µg flutikazon propiyonat veya plasebo verilmiş, çalışma ilacının dozu üç ayda bir azaltılarak ihtiyaç duyulan en düşük doza düşülmüştür. Üç ayın sonunda semptomların kontrol altında olmaması durumunda tedaviye açık olarak günde iki kez 100 µg flutikazon eklenmiştir. Çalışmaya katılan çocuklar beş yaşlarına kadar takip edilip, beş yaşına geldiklerinde hastaların akciğer fonksiyonları (spesifik hava yolu rezistansı, FEV<sub>1</sub>) ve hava yolu reaktiviteleri (ökapnik volunter hiperventilasyon challenge) ölçülmüş, anket uygulanmıştır. Çalışma grupları hışıltılı çocuk oranı, doktor tanıli astım, astım ilacı kullanımı, akciğer fonksiyonları veya hava yolu reaktivitesi açısından anlamlı fark göstermemiştir. Açık olarak flutikazon propiyonat kullanımından doğabilecek farklar ortadan kaldırılarak sonuçlar yeniden değerlendirildiğinde iki grup arasında yine anlamlı fark saptanmamıştır. İki grup arasında açık olarak ilaç kullanım ihtiyacı açısından da anlamlı fark saptanmamıştır. Bu çalışma sonunda yazarlar, okul öncesi çocuklarda hışıltı

için erken dönemde inhale flutikazon propiyonat kullanımının astımın doğal seyrine ve daha sonra gelişebilecek hıšıltı üzerine etkisi olmadığını, inhale flutikazon propiyonatin akciğer fonksiyonlarındaki bozulmayı veya hava yolu reaktivitesindeki azalmayı engellemediğini bildirmişlerdir.

IFWIN çalışmasında; PEAK çalışmasına kıyasla çalışmaya dahil edilen çocuklar daha küçük ve çoğunlukla geçici hıšıltısı olabilecek çocuklarken, PAC çalışmasındakilerden daha büyük ve geçici hıšıltı olma olasılığı daha az olan çocuklardı. Tedavi stratejileri de her üç çalışmada farklılık gösteriyordu. PAC'da kısa süreli İKS, PEAK'da iki yıl sürekli tedavi verilirken, IFWIN çalışmasında basamak tedavisi tercih edilmişti. Her üç çalışmada da akciğer fonksiyonları değerlendirildi. IFWIN'de spesifik hava yolu rezistansı ve hava yolu reaktiviteleri, PEAK'da 12 ay gözlemin sonunda değerlendirilen reaktans (impulse osilometri ile düşük frekanslarda solunum yollarının elastikiyetini gösterir) ve rezistans ölçümleri, PAC'da pletismografi ile belirlenen sRaw değerleri gruplar arasında farklılık göstermedi.

Bu üç çalışma göz önüne alındığında İKS ile tedavi etkinliğinin çalışma popülasyonuna ve tedavi şekline bağlı olduğu sonucuna varılabilir. Çünkü PAC çalışmasında tedavi sonucu hiçbir etki saptanmazken, PEAK çalışmasında tedavi süresince oldukça anlamlı düzelme, IFWIN'de ise marjinal fayda sağlanmıştı. PAC çalışmasındaki bu sonuç hasta grubunun çok küçük yaşta olan, geçici hıšıltı riski daha fazla olan çocuklardan oluşması ve tedavinin kısa süreli olmasıyla açıklanabilir. IFWIN (minimum dokuz aylık tedavi süresi) ve PEAK çalışma sonuçları arasındaki fark ise PEAK çalışma grubunun astım açısından yüksek riski mev-

cutken, IFWIN'de bu riskin düşük olmasıdır. Ancak her üç çalışmanın da uzun dönem sonuçları astımın önlenmesi konusunda benzer sonuçlara varmıştır.

Sonuç olarak çalışmalar şunu göstermektedir ki, İKS'ler persistan veya ciddi hıšıltıyı kontrol edebilseler de, bu ilaçlar erken çocuklukta astımın seyrini değiştirme amacıyla kullanılmamalıdır. Erken dönem steroid tedavisinin potansiyel riskleri göz önüne alındığında, iki yaş altı çocuklarda uzun süreli tedavi konusunda hekimler oldukça seçici davranmalıdır. Tedaviye cevap vermesi muhtemel çocukların seçiminde daha net kriterler belirlenene kadar bu hastalarda İKS kullanımı ve kullanım süresine klinik ile karar verilmelidir.

#### KAYNAKLAR

1. Martinez FD. Development of wheezing disorders and asthma in preschool children. *Pediatrics* 2002;109:362-7.
2. Gold DR, Fuhlbrigge AL. Inhaled corticosteroids for young children with wheezing. *N Engl J Med* 2006;354:2058-60.
3. Stocks J, Dezateux C. The effect of parental smoking on lung function and development during infancy. *Respirology* 2003;8:266-85.
4. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS ve ark. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med* 2006;354:1985-97.
5. Bisgaard H, Hermansen MH, Loland L, Halkjaer LB, Buchvald F. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. *N Engl J Med* 2006;354:1998-2005.
6. Murray CS, Woodcock A, Langley SJ, Morris J, Custovic A. Secondary prevention of asthma by the use of inhaled fluticasone propionate in wheezy infants (IFWIN): Double-blind, randomised, controlled study. *Lancet* 2006;368:754-62.