

Astım Atağı Olan Çocuklarda Oral Metilprednizolon İle Nebülize Budesonidin Etkinliğinin Karşılaştırılması

Comparison of oral methylprednisolone and nebulized budesonide in children with acute asthma

Türkiye Acil Tıp Dergisi 2005; 5(2): 61-64

Duru M¹, Yılmaz HL²,
Altuntaş D³, Güneşer S³

¹ Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı

² Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Acil Tıp Ünitesi

³ Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Allerji-İmmunoloji Bilim Dalı

Bu çalışma 2002 yılında Adana'da yapılan X. Ulusal Allerji ve Klinik İmmunoloji Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur.

ÖZET

Giriş: Astım atağı ile acil servise başvuran çocuklarda taburculuk sonrası oral metil prednizolon ve budesonid nebül tedavi seçeneği olarak tercih edilebilmektedir. Bu çalışmanın amacı bu tedavi seçenekleri arasında fark olup olmadığını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 20 dakika ara ile 3 doz 0,15 mg/kg salbutamol nebül tedavisine yanıt vermeyen, 6-14 yaşları arasında 20 hasta alındı. Hastaların hepsine 3 gün süre ile 6x0,15 mg/kg/gün salbutamol nebül tedavisi uygulandı. 10 hastanın tedavisine 3 gün süre ile oral metilprednizolon 3x1mg/kg/gün (en çok 60mg/gün) (Grup 1), diğer hastaların tedavisine 3 gün süre ile 2x0,5mg/gün budesonid nebül eklendi (Grup 2).

Bulgular: Her iki grup arasında yaş, cins, boy, ağırlık, hastalık süresi, atak sayısı, acile başvurduğu anda saptanan klinik parametreler ve astım bulguları yönünden bir fark yoktu ($p>0,05$). 0, 4, 8, 16, 24. saat, 3. ve 30. günlerde; astım skoru, pulmoner indeks, nabız ve solunum sayısı, öksürük, wheezing, PEF, arteriyel oksijen saturasyonu (SaO₂), parsiyel arteriyel oksijen basıncı (PaO₂), parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı (PaCO₂), FVC, FEV₁, FEV₁/FVC, FEF₂₅₋₇₅, değerlendirildi. Hastalar taburcu edildikten 30 gün sonra tekrar değerlendirildi. Astım skoru, pulmoner indeks, solunum sayısı, öksürük ve wheezing'in düzelmeye süresi yönünden iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Nabız sayısı ise grup 1'de, grup 2'ye göre daha kısa sürede normal değerlere düştü ($p<0,05$). PEF, SaO₂, PaO₂, PaCO₂, FVC, FEV₁, FEV₁/FVC ve FEF₂₅₋₇₅ deki düzelmeye; Grup 1'de daha belirgin olmasına rağmen, bu fark iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Sonuç: Nebülize budesonidin orta-şiddetli astımlı çocuk hastalarda oral metilprednizolon kadar etkilidir. Bu grupta oral veya intravenöz metilprednizolon çeşitli nedenlerle verilemeyen çocuklarda, nebülize budesonidin kullanım kolaylığı, tolerabilitesi, etkinliği gözönüne alındığında oral metilprednizolona alternatif olabileceği kanaatine varıldı.

Anahtar kelimeler: İnhal steroid, oral steroid, akut astma atağı, çocuklar.

SUMMARY

Introduction: In the present study, we aimed to compare the efficiency of peroral (p.o.) methylprednisolone and nebulized budesonide in children with moderate-severe asthma exacerbations.

Material and Method: Twenty patients between the age of 6-14 years were included to the study and were unresponsive to nebulized salbutamol treatment at the dosage of 0.15 mg/kg for 3 times with 20 min. intervals. All the patients received nebulized salbutamol at the dosage of 6x0.15 mg/kg/day for 3 days. Ten patients (Group 1) received additional p.o. methylprednisolone at the dosage of 1 mg/kg for three times a day (maximum 60 mg/day), rest of the patients (Group 2) received additional nebulised budesonide at the dosage of 0.5 mg b.i.d for three days.

Results: In the first examination of the patients; age, gender, height, weight, duration of disease, frequency asthma exacerbations, symptoms and the clinic parameters were similar in both groups ($p>0,05$). In the first day (0, 4, 8, 16, 24. hours), third day and the 30 th. day the following analyses were done: PEF, arterial oxygen saturation (SaO₂), partial arterial oxygen pressure (PaO₂), partial arterial carbon dioxide pressure (PaCO₂), FVC, FEV₁, FEV₁/FVC, FEF₂₅₋₇₅, pulmonary index, asthma score, pulse, cough, wheezing, respiration rate. The patients examined again 30 days after discharge. Asthma score, pulmonary index, respiratory rate, relief duration of cough and wheezing were similar in both groups ($p>0,05$). Pulse rate decreased into normal limits earlier in Group 1 than Group 2 ($p<0,05$). These clinical parameters were improved at the end of the study and it was statistically significant ($p<0,05$). We found that the following parameters: PEF, SaO₂, PaO₂, PaCO₂, FVC, FEV₁, FEV₁/FVC, FEF₂₅₋₇₅ were improved in the group of receiving p.o. methylprednisolone better than the nebulized budesonide, but it was not statistically significant ($p>0,05$). Pulse rate was returned to normal limits in shorter time in Group 1 than Group 2 ($p<0,05$).

İletişim Adresi

Dr. Hayri Levent YILMAZ

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Acil Tıp Ünitesi 01330 Adana

Conclusion: We believed that nebulized budesonide has equal efficacy to p.o. metilprednizolon in children with moderate-severe asthma. In this group, because of practical using, tolerability and safety, nebulized budesonide can be an alternative to methylprednisolone in children who has contraindications for oral or intravenous steroid administration.

Key words: Inhaled steroid, oral steroid, acute asthma exacerbation, child.

Giriş

Bronşiyal astım çocukluk çağında sık görülen kronik hastalıkların başında gelmektedir.¹ Tüm dünya ülkelerinde 17 yaş altında astım prevalansının giderek arttığı gözlenmektedir. Son yayınlar çocukluk çağında prevalansın %1,4-11,4 arasında değiştiğini göstermektedir. 1996 yılında yapılan bir çalışmada Türkiye’de astım prevalansının %7,5 olduğu saptanmıştır. Adana’da 1995 yılında yapılan bir çalışmada astım prevalansı %12,9 olarak saptanmıştır. 1998 yılında yine Adana’da yapılan diğer bir çalışmada prevalans %12,7 bulunmuştur.^{2,3}

Bronşiyal astımın immünopatolojisinde enflamasyonun önemi anlaşıldıktan sonra tedavide anti-enflamatuar ilaçlar ön plana çıkmıştır. İnhal kortikosteroidler astım tedavisinde etkili anti-enflamatuar ilaçlardır. Uzun süreli kullanımları sonucunda istenmeyen sistemik etkilerin görülmesi ise daha çok kullanılan kortikosteroid dozuna, gücüne, biyoyararlanımına, sindirim sisteminden emilimine, serum yarılanma süresine ve inhalasyon tekniğine bağlıdır.⁴ Özellikle oral ya da

parenteral steroid kullanımını tolere edemeyen ve sıklıkla oral steroid kullanımı gereken ve tedavi sırasında kusma gelişen çocuklarda nebulize budesonid kullanımı göz önüne alınmalıdır.

Bu çalışmada orta ve ağır astım atağı olan çocukluklarda nebulize budesonid ile oral metilprednizolon’un etkilerinin; klinik, laboratuvar, yan etki ve hasta uyumu açısından değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma Kasım 2000 ile Haziran 2001 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Acil Polikliniği’ne astım atağı ile gelen, şiddetine göre orta-ağır astım tanısı konulan ve 20 dakika ara ile 3 doz 0,15 mg/kg salbutamol nebül tedavisine yanıt vermeyen 6-14 yaş arası 20 hasta alındı. Astım sınıflandırılması GİNA rehberleri esas alınarak yapıldı (Tablo1).⁵ Hastalar eşit sayıda iki gruba ayrıldı. Her iki hasta grubuna 3 gün süre ile 6x0,15 mg/kg/gün salbutamol nebül tedavisi uygulandı. Grup 1’deki hastalara 3 gün süre ile 3x1mg/kg/gün oral metilprednizolon, grup 2’deki hastalara 3 gün süre ile 2x0,5 mg/gün Budesonid nebül eklendi. Çalışma sırasında solunum fonksiyon testleri standart bir spirometre (Spirometer Dataspir Mod 120A Sibelmed) cihazı ile ölçüldü. Kan gazı için örnek kan radyal arterden alındı ve merkez laboratuvarında AVL 995 Automatic Blood Gas System marka cihazda çalışıldı. Tüm hastalarda 0, 4, 8, 16, 24. saat, 3. ve 30. günlerde; astım skoru, pulmoner indeks, nabız ve solunum sayısı, öksürük, wheezing, arteriyel

Tablo 1. Astım ataklarının şiddetinin sınıflandırması.

	Hafif	Orta	Ağır	Çok Şiddetli
Semptom				
Dispne	Yürürken yatabilir	Konuşurken oturur	Dinlenirken dik oturur	Sürekli dik oturur
Konuşma	Cümlelerle	Birkaç sözcükle	Kelimelerle	Çok zor
Genel durum	Biraz huzursuz	Huzursuz	Huzursuz	İrrite / Konfü
Bulgular				
Solunum hızı	Artmış	Artmış	> 30 dak	> 30 dakika
Hoover bulgusu	Yok	Sık	Var	+ Paradoks solunum
Wheezing	Hafif ekspirasyonda	Yaygın, ekspirasyonda	Yaygın, insp + eksp	Sessiz akciğer
Nabız/dk	< 100	100 – 120	> 120	Bradikardi
Pulsus paradoksus	Yok (<10 mmHg)	Olabilir (10-25 mmHg)	Var(>25 mmHg)	Olmaması, solunum kası yorgun
Laboratuvar				
PEF	>% 80	% 50 - % 80	< % 50	
PaO2 (mmHg)	Normal	> 60	< 60	
SaO2 (%)	> 95	> 91-95	< 91	
PaCO2 (mmHg)	< 42	< 42	> 42	

Not: Sınıflandırma için verilerin hepsinin olması gerekmektedir. Verilerin bir kısmının olması yeterlidir.

oksijen saturasyonu (SaO₂), parsiyel arteriyel oksijen basıncı (PaO₂), parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı (PaCO₂), PEF, FVC, FEV₁, FEV₁/FVC, FEF₂₅₋₇₅, değerlendirildi.

Hafif ve çok şiddetli astım atağı olanlar, son 7 gün içerisinde inhale steroid dışında steroid almış olanlar, tedaviye IV aminofilin, IV veya ciltaltı β₂ agonist ya da nebülize ipratropium/oksitropium eklenmek zorunda kalanlar ve ciddi bir hastalığı olanlar çalışmaya alınmadı.

Veriler SPSS® 10.0 programına girilerek istatistiksel analiz yapıldı. Kategorik veriler frekans ve yüzde olarak, sürekli değişkenler ise ortalama±SS olarak ifade edildi. Kategorik değişkenler için iki grubun karşılaştırılmasında Ki-kare testi, sürekli değişkenler için üç ve daha fazla grubun karşılaştırılmasında varyans analizi kullanılarak yapıldı.

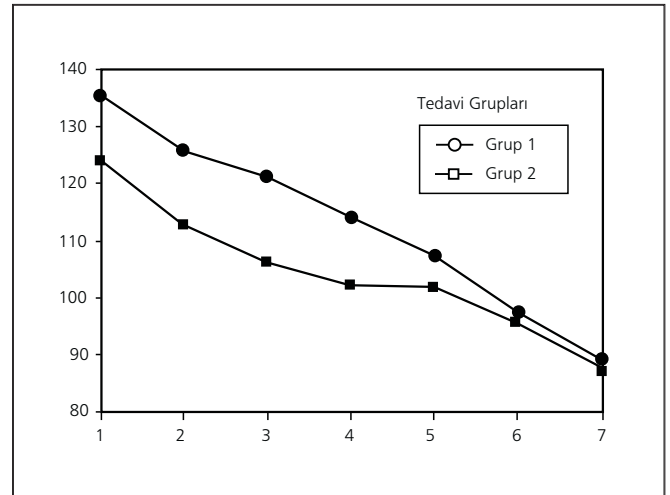
Bulgular

Grup 1 ve grup 2 arasında yaş, cinsiyet, boy, ağırlık, astım tanısı süresi ve atak sayısı yönünden istatistiksel olarak bir fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 2). Grupların ortalama PEF değerleri her iki tedavi grubunda her ölçümde artmaktadır ($p<0,001$). Bu artmanın hızı metilprednizolon grubunda daha fazladır ($p=0,001$). İki tedavi grubunun ortalama PEF değerleri yönünden aralarındaki farklılığın önemli olmadığı saptanmıştır ($p=0,112$). Grupların ortalama arteriyel oksijen saturasyonu (SaO₂), parsiyel arteriyel oksijen basıncı (PaO₂), FVC, FEV₁, FEV₁/FVC, FEF%25-75 değerleri her iki ilaç grubunda her ölçümde artmaktadır (tümünde $p<0,001$). Bu artmanın hızı her iki grupta da aynıdır (sırasıyla $p=0,280$, $p=0,818$, $p=0,388$, $p=0,904$, $p=0,660$, $p=0,357$). İki tedavi grubunun ortalama SaO₂, PaO₂, FVC, FEV₁, FEV₁/FVC, FEF%25-75 değerleri yönünden aralarındaki farklılığının anlamlı olmadığı saptanmıştır (sırasıyla $p=0,372$, $p=0,205$, $p=0,706$, $p=0,393$, $p=0,286$, $p=0,097$). Grupların ortalama parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı (PaCO₂), pulmoner indeks, astım skoru, solunum sayısı değerleri her iki ilaç grubunda her ölçümde azalmaktadır (tümünde $p<0,001$). Bu azalmanın hızı her iki grupta da aynıdır (sırasıyla $p=0,108$, $p=0,899$, $p=1,000$, $p=0,033$). İki ilaç grubunun ortalama PaCO₂, pulmoner indeks, astım skoru, solunum sayısı yönünden aralarındaki farklılığının anlamlı olmadığı saptanmıştır (sırasıyla $p=0,989$, $p=0,701$, $p=0,932$, $p=0,548$). Grupların ortalama nabız sayısı değerleri her ölçümde azalmaktadır ($p<0,001$). Bu azalma hızı metilprednizolon grubunda daha belirgindir ($p=0,001$). İki ilaç grubu arasında ortalama nabız sayısındaki farklılığın anlamlı olduğu görülmüştür ($p=0,020$) (Şekil 1). Wheezing bulgusu açısından iki grup karşılaştırıldığında gerek tedavi öncesi gerekse tedavinin tüm aşamalarında aralarındaki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p>0,05$). Her iki grupta da tedavinin 8. saatinde wheezing bulgusunun azalmaya başladığı ve 24. saat

ve sonraki izlemlerde kaybolduğu gözlemlendi. Öksürük yakınması açısından iki grup karşılaştırıldığında gerek tedavi öncesi gerekse tedavinin tüm aşamalarında aralarındaki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p>0,05$). Her iki grupta da tedavinin 24. saatinde öksürük semptomunun azalmaya başladığı, 3. günde kaybolduğu gözlemlendi.

Tablo 2. Hastalara ait demografik bulgular.

	Grup 1	Grup 2	P değeri
Cinsiyet	6 erkek, 4 kız	6 erkek, 4 kız	1.000
Yaş (yıl)	8.25±2.95	8.87±2.58	0.580
Boy (cm)	127.6±18.1	133.3±19.0	0.500
Ağırlık (kg)	26.2±8.6	30.1±11.6	0.400
Astım tanısı süresi/yıl	3.40±1.84	4.8±2.57	0.320
Atak sayısı	3.2±1.32	3.0±1.25	0.380



Şekil 1. Tedavi süresince nabız değerleri

Tartışma

Astım tedavisinde amaç, bu hastalığı kontrol altında tutmaya çalışmaktır.⁶ İlaç tedavisi bronkodilatörleri ve antiinflamatuar ajanları kapsar. Kortikosteroidler geri dönebilir hava yolu tıkanıklığı tedavisinde en etkili ilaçlardır. Kısa süreli kullanılan oral kortikosteroidlerin bile geri çekilme sendromuna neden olabileceğinin gösterilmesi, inhale steroidler ve bronkodilatörlerin kullanıma girmesi, son 15 yıl içinde oral steroidlerin akut astım atağında kısa süreli ve astım tedavisinde uzun süreli kullanım gereksinimini azaltmıştır.⁷

Matthews ve arkadaşlarının⁸ yaptıkları çalışmada 46 hasta çalışmaya alınmış ve hastalar 2 gruba ayrılmış, yaşları 5,1-13,8 yıl olan gruba budesonid (2 mg/8 saatte); yaşları 5,2-15,5 yıl arasındaki diğer gruba prednizolon 2 mg/kg en

çok 40 mg/ 24 saat olacak şekilde randomize edilmiştir. 24 saatlik ilk dönemi takiben hastalar 3. gün ve 24. günlerde tekrar muayene edilmiştir. FEV1 değerine tedavinin 24. saatinde bakılmış, akciğer fonksiyon testlerinden PEF ve FVC'ye ise tedavinin 4, 8 ve 16. saatlerinde bakılmıştır. FEV1'de yüzde değerine ve gerçek değerine göre tedavinin başlangıcından 24 saat sonra gruplar arasında belirgin fark bulunmamıştır (p=0.197). Tedavinin 24. saatinde budesonid grubundaki düzelme tedavi öncesi döneme göre anlamlıyken (p=0.007), prednisolon grubunda tedavi öncesi değerlerle karşılaştırıldığında anlamlı artış saptanmamıştır (p=0.107).

Bu çalışmada her iki grupta tedavinin 24. saati ve sonraki aşamalarında FEV1 belirgin olarak düzeldi (p=0.000) ve her iki grup arasında anlamlı bir fark gözlenmedi (p=0.393).

PEF artışı yönünden Matthews ve arkadaşlarının⁸ yaptıkları çalışmada her iki grup arasında anlamlı fark gözlenmemiş, fakat tedavi öncesi değerleri ile karşılaştırıldığında budesonid grubunda anlamlı PEF artışı gözlenmiş (p =0.006), prednisolon grubunda ise gözlenmemiştir (p=0.429). FVC'de ise her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı olmayan gelişmeler gözlenmiştir. Takip testlerinde 3. gün ile 24. gün arasında anlamlı bir değişiklik bulunmamıştır.

Devidayal ve arkadaşlarının 9 yaptığı diğer bir çalışmada toplam 44 hasta çalışmaya alınmış ve PEF değerlerine bakılmıştır. Metilprednisolon grubuna 20, budesonid grubuna ise 24 hasta dahil edilmiştir. Hastalara nebülize budesonid 0,8 mg ve oral plasebo tablet ve diğer gruba 2 mg/kg/gün prednisolon tablet ve plasebo nebül verilmiştir. Her iki gruba da nebülize salbutamol verilmiştir. Her iki grubun tedavi öncesi klinik durumları ve ortalama PEF değerleri benzer bulunmuştur (p>0,100). Her iki grupta da tedaviye anlamlı yanıt gözlenmiştir (p<0,010). Tedavi sonrası ve tedavinin 1., 2. saatlerinde aralarında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar gözlemlendi.

Devidayal ve arkadaşları 9 aynı çalışmada tedavi sonrasında hastaları solunum sayısı, nabız, respiratuvar distres skoru, oksijen saturasyonu açısından karşılaştırmışlar ve budesonid alan grupta solunum sayısı, nabız, pulmoner indeks, respiratuvar distres skoru yönünden prednisolon grubuna göre daha belirgin olarak azaldığı saptanmıştır (p < 0,050).

Bu çalışmada da nabız, solunum sayısı, pulmoner indeks, astım skoru, oksijen saturasyonu, parsiyel oksijen basıncı ve parsiyel karbondioksit basıncı tedavi süresince kaydedildi.

Nabız değeri hariç diğer tüm parametrelerde tedavinin tüm aşamalarında her iki grupta da belirgin düzelme gözlemlendi, ama aralarında anlamlı bir farklılık yoktu. Nabız parametresi incelendiğinde her iki grupta da azalma anlamlı olarak saptandı; ancak metilprednisolon grubundaki azalma budesonid grubuna göre anlamlı olarak daha fazlaydı (p<0,02).

Sonuç olarak; şiddetli astım atağıyla acil polikliniğine başvuran çocukların tedavisinde nebülize budesonidin solunum fonksiyon testi parametrelerine (PEF, FEV1, FVC, FEV1/FVC, FEF25-75), kan gazı değerlerine, öksürük-wheezing semptomuna, pulmoner indeks, astım skoruna ve solunum sayısı üzerine etkilerinin oral metilprednisolon kadar etkili olduğu saptandı. Bu bulgulara dayanarak akut astım atağı ile gelen hastalarda oral metilprednisolon tedavisine bir alternatif olarak nebülize budesonid kullanılmasının yararlı olabileceği kanısındayız. Bununla birlikte, sistemik steroid tedavisini tolere edemeyen, ağızdan ilaç tedavisi kontrendike olan veya ısrarla oral metilprednisolon tedavisini reddeden akut astım atağı ile gelen çocuklarda nebülize budesonid tedavisinin kullanılması mantıklı bir yaklaşım gibi görülmektedir.

Kaynaklar

1. Robert F, Christopher G. Asthma in infancy and childhood. In: Middleton E, Charles E, Elliot F, Franklin N, John W, William W Eds. Allergy principles and practice. 5th Ed, Virginia: Von Hoffman 1993:877-900.
2. Türkteş H, Türkteş İ. Astım. 1. Baskı, Ankara, Bozkır matbaacılık; 1998.
3. Kendirli SG, Altıntaş D, Alpaslan N, ve ark. Prevalance of childhood allergic diseases in Adana. Southern Turkey. *Eur J Epid* 1998;1474: 347-50.
4. Kerebijin KF, Van Essen Z, Nerijens H. Effect of long term treatment with 7 inhaled treatment with inhaled corticosteroids and beta agonists on bronchial responsiveness in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1987;79:653-59.
5. National Institutes of Health. National Hearts, Lung and Blood Institute. Highlights of the Expert Panel Report II: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma, February 1997.
6. Çocukluk çağı astımında tanı ve tedavi önerileri. Çocuk solunum yolu hastalıkları derneği; 1999.
7. Fanta CH, Rossing TH, McFadden ER. Glucocorticoids in acute asthma: a critical controlled trial. *Am J Med* 1983;74:845-51.
8. Mathews EE, Curtis PD, McLain BI, et al. Nebulised budesonid versus oral steroid in severe exacerbations of childhood asthma. *Acta Paediatr* 1999;88:841-3.
9. Devidayal, Singhi S, Kumar L, et al. Efficacy of nebulized budesonide compared to oral prednisolone in acute bronchial asthma. *Acta Paediatr* 1999;88:835-40.