



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

BRONŞİAL ASTIMLI ÇOCUKLARDA
TURBUHALER VE ÖLÇÜLÜ DOZ İNHALER
SİSTEMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

T895 /1-1

Dr.Aşkın ERSAY GÜRA

Tez Danışmanı : Prof.Dr.Olcay YEĞİN

"Tezimden Kaynakça Gösterilerek Yararlanılabilir"

Antalya, 1997

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
MERKEZ KÜTÜPHANESİ

İçindekiler

	<u>Sayfa No :</u>
Giriş ve Amaç	1
Genel Bilgiler	2 - 29
Olgular ve Yöntem	30 - 32
Bulgular	33 - 37
Tartışma	38 - 41
Sonuçlar	42 - 43
Özet	44
Referanslar	45 - 52

GİRİŞ ve AMAC

Astım hava yollarının kronik enflamatuvar bir hastalığıdır. Son yıllarda patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasına ve yeni tedavi şekillerinin bulunmasına rağmen gelişmekte olan ülkelerde astım prevalansı ve ciddiyeti giderek artmaktadır. Astım patogenezinde enflamasyonun öneminin anlaşılması ile antiinflamatuvar ilaçlar tedavide giderek daha fazla yer almaya başlamıştır. Tedavi yaklaşımında hastalığın ciddiyeti, akut atakların sıklığı ve şiddeti esas alındığı için hastaları hafif, orta ve ağır derece olarak evrelendirmek kolaylık sağlamaktadır. Orta, ağır derecede astımda hasta tedavi edilmediği takdirde yaşam kalitesine önemli olumsuz etkileri olur. İnhalasyon kortikosteroidler bu evre hastalarda kullanılan ilaçlardır, ayrıca semptomları kontrol etmek için inhale beta agonistler tedaviye eklenebilir. İnhalasyon yolu ile kullanılan ilaçlar çeşitli cihazlarla verilebilir. Bu amaçla çocukluk yaş grubunda en çok kullanılan yöntemler; ölçülü doz inhalerler ve Turbuhaler (kuru toz inhaler) sistemidir. Her iki yöntemin bazı avantajları ve dezavantajları bulunmaktadır. Literatürde iki yöntemi karşılaştırmak amacı ile yapılmış olan çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmalarda genellikle PEFR, diurnal, beta agonist kullanma gereksinimleri gibi parametreler kullanılmış, ayrıca tedavi etkinliğinde hastanın uyumu çok önemli olduğu için hastaların ilaç tercihleri sorgulanmıştır. Ülkemizde bu konu ile ilgili yapılmış olan bir araştırma bulunmamaktadır. Türk çocuklarında ilaç kullanım etkinliğinin ve tercihlerinin saptanması amacı ile yapılmış olan bu çalışmada, kliniğimizde orta ve ağır derecede astımı olup, inhale kortikosteroid kullanan hastalarda ölçülü doz inhaler ve Turbuhaler sistemi karşılaştırılmıştır.

GENEL BİLGİLER

Astım, hava yollarının kronik enflamatuar bir hastalığıdır. Üzerinde en çok araştırma yapılan bir kaç hastalıktan biri olmasına, fizyopatolojisinin giderek daha iyi anlaşılmasına ve tedavi alanında birçok ilerlemeler olmasına rağmen, son yıllarda hem prevalansının hem de morbidite ve mortalitesinin artmakta olduğu gözlenmektedir. Fiberoptik bronkoskopinin yaygın olarak kullanıma girmesi, astım patogenezinde enflamasyonun önemine dikkat çekmiştir. Buna paralel olarak da immunolojinin ve moleküler biyolojinin gelişmesi de, bronkospazmın ve bronşial hiperaktivitenin, tek bir mediatör ile değil, bir çok enflamatuar hücre ve bu hücreler tarafından yapılan çeşitli mediatörlerle oluştuğunun anlaşılmasına neden olmuştur. Bununla birlikte patogeneze tek başına sorumlu bir hücre, mediatör veya nörotransmitter bulunamamıştır.

Astımda, hava yollarının kronik enflamasyonu, yapısal değişiklikler (hava yolları düz kaslarının spazmı, hava yolları mukozasının ödemi, artmış mukus sekresyonu, enflamatuar hücre infiltrasyonu / aktivasyonu ve epitel desquamasyonu) ve bronş hiperaktivitesi diffüz hava yolu obstrüksiyonuna neden olur. Enflamasyonun hafif-orta derecede astımı olan hastalarda dahi olduğunun anlaşılması ile astım tedavisine yaklaşım da değişmiştir. Ancak günümüzde halen bu enflamatuar değişikliklerin ne zaman başladığı, zaman içerisinde nasıl değiştiği ve tetiği çeken faktörlerle, tedavilerle ne kadar değişebildiği bilinmemektedir.

Astım primer olarak çocukluk çağı hastalığıdır. Batı ülkelerinin çoğunda 16 yaş altındaki çocukların %2-10'unda astım hastalığına rastlanmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1963-1965 yılları arasında astım prevalansı %5.3 iken, 1976-1980 yılları arasında %7.6'ya yükselmiştir ⁽¹⁾ Ülkemizde epidemiyolojik veriler yeterli olmamakla birlikte, değişik merkezlerde yapılan son araştırmalarda, prevalans %5.6 ile %9.5 arasında bildirilmektedir ^(2, 3).

Tüm astmatik hastaların %30'u 18 yaş altındadır ve bunların yarısı da 5 yaşına kadar tanı almış olan hastalardır. Astımlı hastaların %30-50'si pubertede semptomsuz hale gelirler. Remisyon, pubertedeki değişikliklere paralel olarak kızlarda, erkeklere göre daha erken olmaktadır. Pubertede semptomsuz hale gelememiş olanlarda hastalık erişkin dönemde de devam eder. Astımlı hastalarda sıklıkla semptomsuz dönemlerde objektif testlerle saptanabilen obstrüksiyon bulguları vardır. Bu hastalarda hava yollarının farmakolojik aşırı duyarlılığının, semptomsuz dönemde de devam ettiği bilinmektedir. Bununla birlikte astımlı çocuklarda ve adolesanların çoğunda semptomsuz döneme ulaşıldığında solunum fonksiyonları normale döner. Bir grup hastada ise semptomsuz dahi olsalar, solunum fonksiyonlarına ait anormallikler devam eder. Etkin ve sürekli tedavi ile solunum fonksiyon anormallikleri, ciddi astımlı hastalarda bile geri dönüşümlü olabilir. Yetersiz tedavi edilen hastalarda, kronik mukus tıkaçı, trakeobronşial silier disfonksiyon, düz kas hiperplazisi ve persistan hiperinflasyon kronik geri dönüşümsüz obstrüktif solunum yolu hastalığı ile sonuçlanabilir. Süregen bronşial enflamasyonun ve obstrüksiyonun derecesi ve sonuçları tam olarak bilinemediğinden tedavi konusunda şu sorular net olarak yanıtlanmayı beklemektedir: Hangi hastalar, ne kadar süre ile ve hangi ilaçla tedavi edilmeli? Yapılan çalışmalar, inhale kortikosteroidler şeklinde ve uzun süre yapılan anti-enflamatuar tedavinin akciğer fonksiyonlarını daha fazla koruduğu ve tedaviye geç başlamanın geri dönüşümsüz sonuçlara neden olabildiğini göstermiştir. Astımın şiddetinin yanısıra hastalığın labilesi, respiratuar infeksiyonlar, nokturnal astım, solunum yetmezliği öyküsü ve diurnal varyasyonun fazla olması da hastaları yüksek riskli gruba sokmaktadır. Ciddi, geri dönüşümsüz hava yolu obstrüksiyonu yavaş geliştiği için bu tür yüksek riskli hastaların takiplerinin ve tedavilerinin sürekli ve etkin olarak yapılması gerekmektedir.

PATOFİZYOLOJİ:

Bronşial astım, 1980'li yıllara kadar "Spontan ya da tedavi ile düzelebilen, diffüz hava yolu obstrüksiyonu ile karakterize kronik bir hastalık" olarak tanımlanırdı (4,5) Fiberoptik bronkoskopi, 1970'li yılların sonlarında astımlı hastalarda da uygulanmaya başlandı (6) . Bu uygulamalar yardımıyla bronş mukoza biyopsi örnekleri incelendiğinde; hafif astımlı hastalarda bile saptanan kronik enflamatuar değişiklikler, patogenezini aydınlatarak astıma yeni bir tanım kazandırmıştır (7, 8, 9)

Astım; "Mast hücreleri, T lenfositler ve eosinofiller başta olmak üzere değişik hücrelerin rol oynadığı hava yollarının kronik enflamatuar bir hastalığıdır. Hava yollarındaki kronik enflamasyon, hava yollarının değişik uyaranlara karşı duyarlılığının artmasına neden olmaktadır. Duyarlı kişilerde hava yollarındaki bu enflamasyonunun neden olduğu obstrüksiyon, tekrarlayan nefes darlığı, öksürük, balgam ve hırıltılı solunuma neden olur. Hava yolları obstrüksiyonu değişik derecelerde olabilir. Genellikle geri dönüşümlüdür. Spontan veya tedavi ile düzelebilir" (10)

Yeni astım tanısında hastalığın 3 temel özelliğinin vurgulanması dikkat çekicidir (ŞEKİL 1)

- 1- Kronik hava yolu enflamasyonu,
- 2- Bronşial hiperaktivite,
- 3- Diffüz, geri dönüşümlü hava yolu obstrüksiyonu

Sekil 1: BRONŞİAL ASTİM PATOGENEZİ



1-Kronik hava yolu enflamasyonu:

Hava yollarının kronik enflamasyonu, genetik yatkınlığı olan kişinin çevresel faktörlerin etkisi ile, allerjen ile karşılaşması ve allerjene karşı spesifik IgE yaparak duyarlanması sonucunda oluşur.

Hava yolları enflamasyonunda rol oynayan hücreler: mast hücreleri, lenfositler, eosinofiller, makrofaj / monositler, trombositlerdir.

* Mast hücresi, astım patogeneğinde primer efektör hücre olarak tanımlanmaktadır. Erken astmatik yanıtta rol alır, ayrıca sekonder efektör hücreleri aktive ederek geç dönem kronik enflamasyondaki reaksiyonlara neden olur ⁽¹¹⁾.

* Makrofajlar, LTB₄, PGF₂alfa, TXB₂, PAF gibi inflamatuvar mediatörleri, sitokinlerin büyük bir kısmını (IL1, IL8, IL10), GM-CSF-histamin releasing faktör, TNF salgılar ⁽¹²⁾.

* Mediatörler, mast hücresi granülleri içerisinde bulunan, hedef hücre üzerindeki reseptörlerle birleşerek, bu hücrelerde sekonder biyokimyasal reaksiyonlara yol açan biyolojik efektör moleküllerdir. 3 grup altında incelenebilir:

1- Bronkokonstrüksiyon yapan, ancak hava yolu fonksiyonlarını etkilemeyenler. Örn; histamin, asetilkolin

2- İnflamatuvar hücreleri etkileyen mediatörler. Örneğin; PAF, LTB₄

3- İnflamatuvar hücrelerden salınan ve hava yolu aşırı duyarlılığı yapanlar. Örn; tromboxane, taşıkinin ⁽¹³⁾

* Sitokinler, inflamatuvar hücrelerden salınan peptid mediatörlerdir ve kronik enflamasyonda rol alırlar. IL3, mast hücreleri ve eosinofillerin hava yollarında varlığı için önemlidir. IL4, IgE yapımında görev alır. IL5, eosinofilleri artırır ve koloni stimüle edici etkileri vardır. IL6, akut faz cevapta rol alır ve antikor yapımını artırır. IL8, nötrofil aktivasyonunu ve kemotaktik hareketlerini artırır ⁽¹⁴⁾.

* Eosinofiller, astımda enflamasyonun oluşumunda en önemli rolü olan hücrelerdir ⁽¹¹⁾ Eosinofillerin içerdiği doku hasarı yapan katyonik proteinler, epitelde dökülmeye neden olurlar. MBP (majör basic protein; eosinofillerde bulunan spesifik sitoplazmik protein) direk olarak hava yolu epitelinde hasar yapar, düz kaslarda kasılmaya neden olur, hava yolunda aşırı duyarlılık yapar, mast hücrelerinden ve bazofillerden mediatör salınımına neden olur ⁽¹⁵⁾ Bronş mukozasında olan epitel desquamasyonu, vazodilatasyon, ödem, bronkokonstrüksiyon, mukus hipersekresyonu gibi geri dönüşümlü değişiklikler ve subepitelyal fibrozis, revaskülarizasyon, submukozal salgı bezleri hipertrofisi gibi kalıcı yapısal değişiklikler (remodelling) efektör hücreler aracılığı ile olur ⁽¹⁶⁾

Enflamasyonun oluşmasında rol oynayan faktörler:

a) Genetik faktörler: Moleküler genetiğin gelişimi ile astımın genetik özelliği konusunda yeni bilgiler elde edilebilmiştir. Atopinin varlığı astım için en önemli risk faktörüdür ve atopinin ortaya çıkmasında genetik faktörlerin önemli rolü vardır ⁽¹⁷⁾ Atopik olmayan astımlı hastaların çocuklarında astım görülme oranı normal popülasyondaki kadar iken, atopik astımlı ailelerin çocuklarında bu oran 3 kat daha fazladır ⁽¹⁸⁾ Bir çalışmada çocuklarda astım prevalansı, ebeveynlerde astım yoksa %8, biri astımlı ise %15,8, ikisi de astımlı ise %26,6 olarak bulunmuştur ⁽¹⁹⁾

Atopinin otozomal dominant kalıtımla geçtiği, atopiyi kontrol eden genin (APY geni) ise 11q lokalizasyonunda olduğu ve ebeveynlerinden en az birinde atopi bulunan çocukların %90'ında bu genin bulunduğu bildirilmiştir ⁽²⁰⁾ Atopiyi belirleyen genlerin anneden gelmesi halinde klinik olarak atopi bulgularının ortaya çıktığını gösteren çalışmalar vardır ⁽²¹⁾ Ayrıca IgE yapımından ve allerjik enflamasyondan sorumlu sitokinlerin (IL-4, IL-5, IL-13, GM-CSF, IL-6, IL-9, IL-12), beta adrenerjik ve steroid reseptörlerinin sentezini kodlayan genlerin 5

kromozomun uzun kolunda bulunduğu, buradaki genetik bozuklukların astıma neden olabileceği gösterilmiştir ⁽²²⁾

Spesifik immün yanıtın ortaya çıkmasında insan lökosit antijenleri de (HLA) önemlidir. Bazı HLA grupları sadece belli antijenleri T lenfositlere sunarak immün yanıtın spesifik olmasını sağlar. Örneğin, HLA-DRB1, DRB5, DPB1 ve toz akarı antijenlerini T lenfositlere sunarak spesifik immün yanıtın oluşmasına neden olurlar ⁽²³⁾

b) Çevresel faktörler: Endüstrileşmiş şehirler üzerindeki atmosfer havasının kirlenmesine neden olan sülfür dioksit ve ozon bu toplumlarda astım prevalansının artışına neden olur ^(24, 25)

c) Allerjenler: İnhalasyon yolu ile alınan ev tozu akarları, evde beslenen hayvanların tüy, kıl ve deri döküntüleri, polenler, mantar sporları kişilerin duyarlanmasına ve hava yolu enflamasyonunun gelişmesine neden olur. Modern yaşam şekli (duvardan duvara halı, modern ısıtma sistemleri ile sağlanan ısı ve nemlilik oranı gibi) allerjenlerle teması arttırmaktadır. Rüzgar ile polenleri etrafa saçılabilen birçok ağaç, ot ve çayır bitki örtüsüne bağlı allerjisi olanlarda yakınmalar, ilk ve sonbahar aylarında şiddetlenir ⁽²⁶⁾. Mantar sporları ılık, nemli iklimi olan ve bitki örtüsünün fazla olduğu yerlerde kolay çoğalır ve yıl boyu süren yakınmalara neden olurlar. Ev tozu yıl boyu yakınmalara neden olan diğer bir allerjendir.

En önemli antijenik parça ev tozu akarlarıdır (house dust mite). Mite'lar sekiz ayaklı artropodlardan olup, ortalama boyları 300 mikrondur. Dışkıları allerjik özelliğe sahiptir ve herbir mite günde ortalama 20 partikül dışkı dışarı atar. Bunlar özellikle insan deri döküntülerinin bulunduğu sıcak ve nemli ortamlarda ürerler. En sık görülen türleri Dermatophagoides farinae ve D. Pteronyssinus'tur. Diğer sık görülenler ise Euroglyphus, Hirstia, Malayoglyphus, Pyroglyphus, Sturnophagoides ve Blamia'dır ⁽²⁷⁾. Ülkemizde mite allerjisi astımlı hastalarda çok sık olarak bulunmaktadı ^(28, 29).

d) Diğer: Allerjenle karşılaşmış kişilerde duyarlanmayı kolaylaştırıp astımın ortaya çıkışına neden olan yardımcı faktörlerdir.

***Pasif sigara içimi:** Sigara içimi mukozal permeabilityyi artırıp allerjenlerle teması kolaylaştırarak, spesifik IgE ile kan eosinofilisini yükselterek ve immun sistemi tetikleyerek astım patogeneğinde rol oynar ⁽³⁰⁾ Sigara içilen evlerde yaşayan ve annesi sigara içen bebeklerde solunum yolu hastalıkları ve bronşial astım daha sık görülür ⁽³¹⁾

***Viral solunum yolu infeksiyonları:** Viral solunum yolu infeksiyonları astım ataklarını tetikler ⁽³²⁾ Viruslar akciğerlerde bazofillerden ve mast hücrelerinden inflamatuvar mediatörlerin salınımını artırır ⁽³³⁾, solunum yolları epitelini yıkarak allerjenlerin mukozaya daha kolay ulaşmasına neden olur Astım ataklarının %42'sinde viral infeksiyonların rolü olduğu gösterilmiştir ⁽³⁴⁾ Bunlardan en önemlisi RSV (respiratuvar sinsitial virus)'dur Parainfluenza virusu, rhinovirus ve influenza virusu ile olan infeksiyonlarla da astım semptomları ortaya çıkabilmektedir.

***İntrauterin beslenme:** İntrauterin malnütrisyon timus gelişimini olumsuz yönde etkiler, Th1 lenfosit alt gruplarının fonksiyonlarını bozar ve böylece Th1 lenfositlerde yapılan, allerjik enflamasyondan sorumlu Th2 lenfositlerini baskılayan sitokinlerin sentezini azaltır. İntrauterin malnütrisyonu olanlarda baş çevresi gövde ve ekstremitelere göre orantısız olarak büyüktür. Serum IgE düzeyleri yüksek olanların doğumdaki baş çevreleri, normal düzeylerde olanlara göre daha büyük olduğu ve baş çevresi büyük olan bebeklerde eosinofil aktivasyonunu gösteren bir enzim olan eosinofil protein X (EPX)'in kord kanında yüksek düzeylerde olduğu ileri sürülmüştür ⁽³⁵⁾

***İlaçlar:** Başta aspirin olmak üzere indometazin, naproksen gibi nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, antibiyotikler, beta blokerler, ACE inhibitörleri, sülfid içeren ilaçlara bağlı astım atakları görülebilir ⁽³⁶⁾

***Psikolojik faktörler:** Emosyonel uyarıların astımda rolü olabileceği düşünülmektedir.

***Egzersiz:** Fiziksel aktivite astım atağını başlatabilir. Patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte efor sırasında solunum yollarındaki ısı değişikliğinin ve nem kaybının bronkospazma neden olduğu ileri sürülmektedir. Egzersizi takiben 3-15 dakika içerisinde bronkospazm gelişir, birkaç saat sonra kaybolur, 4-6 saat sonra ikinci ve daha hafif bir bronkospazm atağı daha oluşur.

2-Bronş Hiperaktivitesi:

Çeşitli uyarılar karşısında hava yollarının çapını değiştirebilme yeteneğine "bronşial reaktivite" denir. Hava yollarının duyarlılığının arttığı durumlarda sağlıklı kişileri etkilemeyecek kadar küçük uyarılar karşısında abartılı bronkokonstrüktör yanıt ortaya çıkar. Buna "bronşial hiperaktivite" denir. Bronşial obstrüksiyon; ya histamin gibi direkt düz kas uyarısına neden olan ya da mast hücrelerinden mediatör veya myelinsiz sinir uçlarından nöropeptid salınmasına neden olan indirek uyarılarla oluşur ^(37, 38). Bronş hiperaktivitesi üzerindeki nörojenik faktörlerin rolü konusunda yapılan çalışmalarda astımlı hastaların adrenerjik ve kolinerjik sistemlerinde anormallikler bulunduğu ortaya konulmuştur ⁽³⁹⁾. Otonom sinir sisteminde meydana gelen bir değişiklik bronş hiperaktivitesinin temel nedeni olmasa da, nörotransmitterler ve enflamasyon mediatörleri arasındaki karşılıklı etkiler özellikle iritanlarla meydana gelen bronş hiperaktivitesini ve bronkomotor tonusu etkilemektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda otonom sinir sisteminin uyarılması ile Asetil kolin, Noradrenalin gibi klasik nörotransmitterler dışında yeni transmitterlerinde salgılandığı ve bunlardan bazılarının hava yollarında güçlü etkileri olduğu saptanmıştır ⁽³⁹⁾. Hava yollarında asetilkolin serbestleşmesini engelleyen çeşitli mekanizmaların yetersizliği nedeni ile kolinerjik sistem bronş hiperaktivitesini arttırmaktadır. Astımlı hastalarda nonadrenerjik nonkolinerjik sistemin hava yollarında

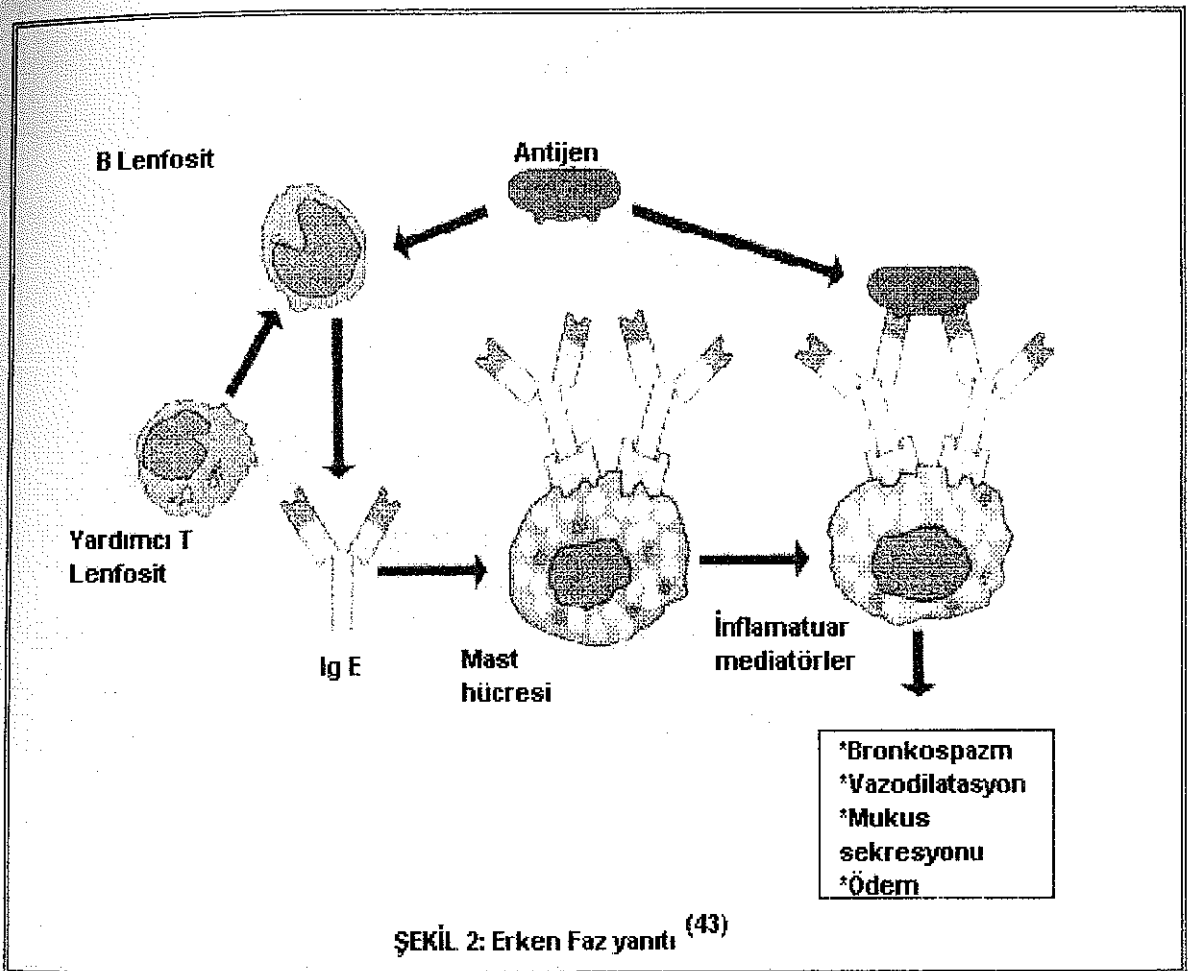
oluşturduğu obstrüksiyonun önemli rolü olduğu düşünülmektedir. NANC sistemin ve mediatörleri olan nitrik oksid⁽⁴⁰⁾ ve vazoaaktif intestinal peptidin⁽⁴¹⁾ ortaya konulması bronş hiperaktivitesi konusunu biraz daha aydınlatmıştır.

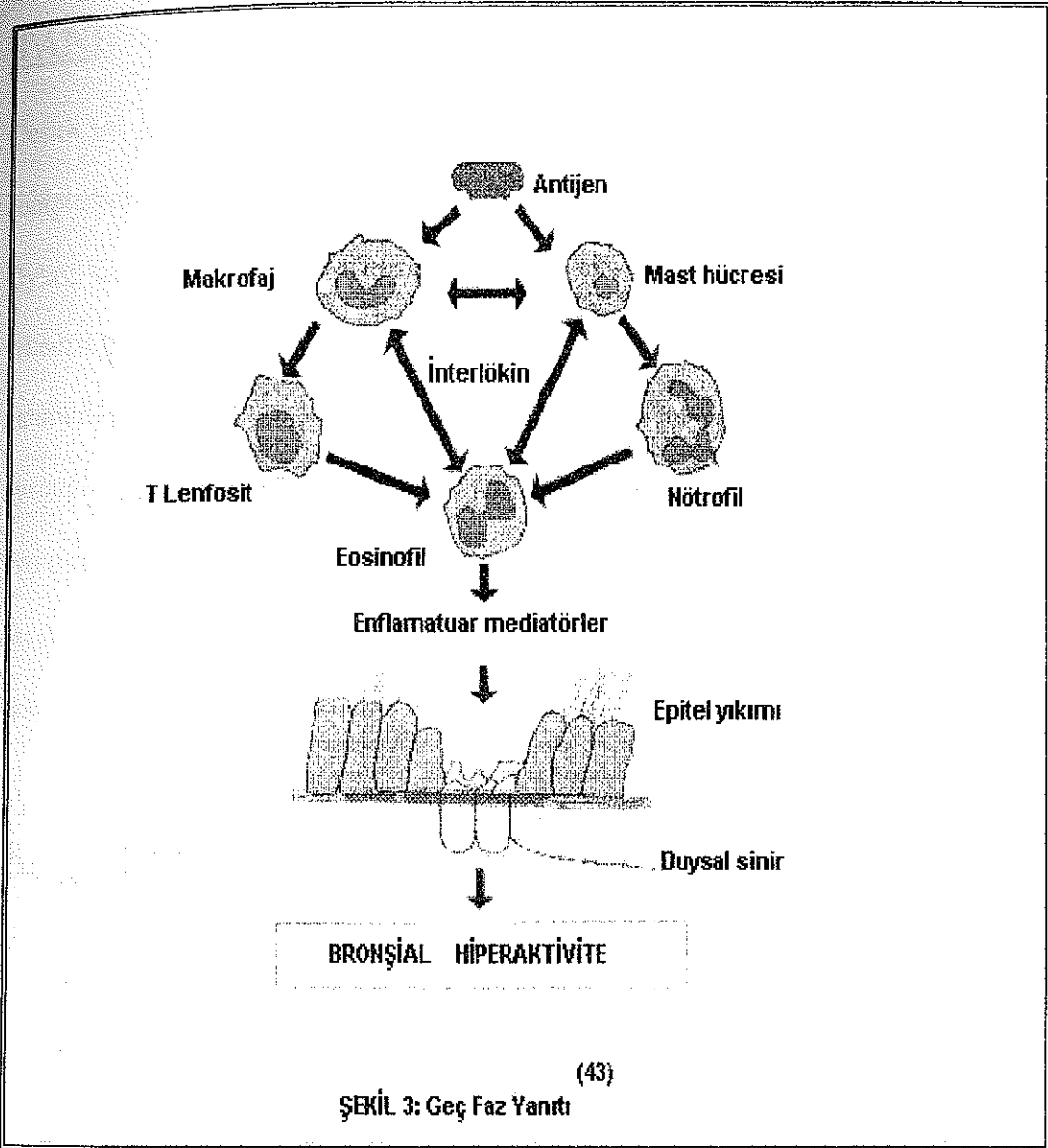
3-Hava yolu obstrüksiyonu⁽⁴²⁾

Astımlı hastaların bronş duvarlarında gelişen kronik enflamasyon, akut bronkokonstrüksiyon, ödem, müköz tıkaçlar ve kalıcı yapısal değişikliklere neden olarak hava yolu obstrüksiyonu ile sonuçlanır

- * Akut bronkokonstrüksiyon; tetiği çeken uyarılarla karşılaşınca hava yolları düz kaslarının dakikalar içerisinde kasılmasıdır.
- * Ödem; bronş mukozasında biriken enflamatuar hücrelerden açığa çıkan mediatörlerin ve nöropeptidlerin neden olduğu vazodilatasyon ve mikrovasküler sızıntıya bağlıdır.
- * Kronik müköz tıkaç oluşumu; serum sızıntısı, mukus hipersekresyonu ve lumene dökülen hücreler ile oluşur
- * Kalıcı yapısal değişiklikler; enflamatuar hücrelerden kaynaklanan bazı büyüme faktörleri bronş mukozasında subepitelyal fibrozis, düz kas hipertrofisi, müköz salgı bezi hipertrofisi ve revaskularizasyon gibi kalıcı yapısal değişikliklere neden olur

Astımlı hastaların çoğunda allerjen provokasyonu ile 2 fazlı yanıt oluşur. Bunlar erken ve geç faz yanıtlarıdır. Erken astmatik yanıt IgE ile yapılır. Allerjenle temas sonrası B lenfositler mast hücreleri ve bazofillerle birleşen IgE'yi üretir. Allerjenle tekrar karşılaşılınca bu hücrelerin yüzeyinde oluşan antijen-antikor kompleksi intrasellüler mediatörlerin salgılanmasına neden olurlar (Şekil 2). Enflamatuar hücreler ve mediatörleri arasındaki ilişki ise geç faz yanıtı oluşturur (Şekil 3)





TANI:

Çeşitli yaş grupları farklı tanı ve tedavi özellikleri gösterir. Hastaların %20'sinden fazlasında semptomlar ilk 1 yaş içerisinde ortaya çıkmakla birlikte, ortalama başlangıç yaşı 4'tür

Öykü; astım şüphesi olan çocuklarda tanıda en değerli parametredir. Tekrarlayan öksürük, wheezing, nefes darlığı ataklarının varlığı, semptomların gece yatağa yattıktan sonra artması astımı düşündürmelidir. Aile öyküsü, diğer allerjik hastalıkların varlığı, yaşadığı ortam hakkında ayrıntılı bilgi alınmalıdır ⁽¹⁾. Daha önce tanı almış hastalarda özellikle uygulanan tedavi protokolleri, tetiği çeken faktörler, yüksek risk karakteristikleri (hastaneye başvuru veya yatış sayısının birden fazla olması, entübasyon, solunum yetmezliği öyküsü, sosyal faktörler gibi) üzerinde durulmalıdır.

KLİNİK BULGULAR:

Astım atağının başlangıcı akut veya gizli olabilir. Akut ataklar sıklıkla soğuk hava, sigara dumanı gibi iritanlarla veya allerjenlerle veya aspirin gibi kimyasal ajanlarla temas sonrası başlar. Viral solunum yolları infeksiyonlarının tetiklediği atakların başlangıcı daha yavaştır, semptomların sıklığı ve şiddeti birkaç gün içerisinde artar. Akut astım atağının belirti ve bulguları başlangıçta prodüktif olmayan öksürük ve solunum seslerinde azalma şeklinde iken, giderek wheezing, takipne, dispne, siyanoz, göğüste hiperinflasyon, taşikardi ve pulsus paradoksus gelişir, ekspiryum uzar ve yardımcı solunum kasları kullanılmaya başlar. Hastada ciddi solunum zorluğu varsa wheezing kaybolur. Solunum sıkıntısı hastanın yürümesini ve konuşmasını engelleyecek derecede fazla olabilir. Oskültasyonda hafif ve orta derecede atakta bronşial raller duyulurken, ağır atakta ciddi obstrüksiyon nedeni ile sessiz göğüs saptanır. Genellikle kaba krepatasyonlarda duyulur. Özellikle küçük çocuklarda karın kaslarının ve diafragmanın solunuma katılması karın ağrısı ve kusmaya neden olabilir. Akciğerlerin

hiperinflasyonu nedeni ile karaciğer ve dalak palpe edilebilir Ciddi ataklarda solunum işinin fazla olması nedeni ile terleme, hafif ateş, halsizlik görülebilir Ataklar arasında hastalarda hiçbir belirti veya bulgu yoktur. Ciddi astımda fiçi göğsü deformitesi gelişebilir Rekürren ciddi retraksiyonları olanlarda diafragmanın yapıştığı toraks bölgesindeki anterolateral depresyon Harrison çukurunun görülmesine neden olur. Çomak parmak gelişimi astımda çok nadirdir, ancak çok ağır vakalarda ve genellikle kor pulmonale gelişmiş çocuklarda görülür⁽⁴⁴⁾.

RADYOLOJİK İNCELEME:

Hafif astımlı hastaların göğüs filmleri normal iken, hastalığın şiddeti arttıkça akciğerlerde havalanma artışı, diafragma düzleşmesi, ön-arka çap artışı, kostaların paralelleşmesi gözlenir Kronik vakalarda ise bronş gölgeleri belirginleşir Akut ataklarda hastaların %6'sında tipik olarak sağ orta lobda atelektaziler görülebilir. Göğüs filmi ağır vakalarda veya pnömoni, pnömotoraks, atelektazi gibi başka patolojilerden şüphe edildiğinde çekilmelidir⁽⁴⁵⁾.

LABORATUAR BULGULARI:

- * Atopi varlığının göstergeleri olan kan ve balgam eosinofilisi ve Total IgE araştırılmalıdır.
- * Sık rastlanan allerjenlere karşı spesifik IgE antikorlarının varlığı RAST veya ELISA yöntemleri ile aranabilir
- * Allerjenlerle epidermal deri testleri klinikle birlikte değerlendirildiğinde olası çevresel allerjenleri saptamada faydalı olabilir.
- * Hastanede izlemi gerektirecek kadar ağır astım atağında en yararlı laboratuvar testi arteriel kan gazı ve pH ölçümüdür. Remisyonda PO_2 , PCO_2 ve pH normal iken, semptomatik dönemde PO_2 düşüktür, PCO_2 ise erken dönemde düşük iken atak ilerledikçe yükselir. Hava yolu obstrüksiyonu ve hipoksi ilerledikçe giderek miks respiratuvar ve metabolik asidoz gelişir⁽⁴⁴⁾.

* **Solunum fonksiyon testleri:** Astım tanısını kesinleştirmede, ağırlık derecesini saptamada ve tedaviye cevabı değerlendirmede çok faydalıdır. Bu testlerle özellikle ekspirasyonda olmak üzere hava akımı ölçümleri yapılır. En çok kullanılan parametreler; Peak Flow: Zirve akım hızı (PEFR), 1. Saniyedeki Zorlu ekspiratuar volüm (FEV₁), Zorlu vital kapasite (FVC), Zorlu ekspiratuar akım hızları (FEF₂₅, FEF₅₀, FEF₂₅₋₇₅), akım-volüm eğrileri ve spesifik hava yolu konduktansıdır (S_{gaw}).

***PEFR:** Hava yolu obstrüksiyonunu en iyi gösteren, basit ve pahalı olmayan araçlar yardımı ile evde monitorizasyona olanak veren, efora bağlı uygulanan oldukça kullanışlı bir ölçümdür⁽⁴⁶⁾. Spirometri sonuçlarının güvenilir olması için çocuğun koopere olması ve eğitimli bir kişi tarafından yaptırılmış olması gerekmektedir⁽⁴⁷⁾. PEFR değerlerindeki artan değişkenlik hastalığın kötüye gidişini gösteren en belirgin ölçüttür. Normalde ekspiratuar akım gün boyunca sirkadiyen bir ritm gösterir, sabah erken saatlerde en düşük iken akşama doğru en yüksek değerlere ulaşır. Astımlı hastalarda diurnal varyasyonun artmış olması hastalığın şiddetinin izlenmesinde faydalıdır⁽⁴⁸⁾.

***FEV₁:** Hastaya derin bir inspirasyondan sonra maksimal ekspirasyon yaptırılarak volüm ölçümleri yapılır. Hastanın maksimal ekspirasyon akımı manevrasını doğru yapması gerekmektedir. Bunun yanısıra FEV₁ ve FVC hava yolu obstrüksiyonunu göstermede en güvenilir ölçümdür ve düşme eğilimi hastalığın kötüye gittiğini gösterir.

***FVC:** Zorlu ekspirasyon boyunca ölçülen gaz volümüdür. Normalde hastanın vital kapasitesi ile aynı değerlerde iken, hava yolu obstrüksiyonu geliştikçe ölü boşluğun artması nedeni ile FVC vital kapasiteden daha düşük düzeylere iner.

***FEF₂₅, FEF₅₀, FEF₂₅₋₇₅:** Vital kapasitenin değişik yüzdelerinde hava akım ölçümlerini gösterir. Zorlu ekspirasyon yapılırken vital kapasitenin %75'inin üzerindeki değerler efora bağımlıdır.

***FEV₁/FVC oranı:** Hava yolu obstrüksiyonunun artması ile oran düşer, ancak hastalığın takibi açısından güvenilir bir parametre değildir.

***Akım volüm eğrileri:** Maksimal ekspiratuar akım-volüm eğrisi, akıma karşı akciğer volümünün çizilmesi ile oluşur. FEV₁ ve FVC hesaplanmasında kullanılır. Astımı taklit eden üst hava yolu obstrüksiyonlarının ayırımında yardımcıdır.

***Bronkodilatatör inhalasyonuna yanıt:** Beta 2 agonistler verilmeden önce ve sonra spirometri yapılır. FEV₁ ve FEF₂₅₋₇₅'te %12-20 artış olması astım tanısını koydurur. Bazı hastalarda akciğer volümlerindeki değişiklik sadece bronkodilatatör yanıtın gözlenmesi ile saptanabilir⁽⁴⁸⁾

***Günlük PEF Değişkenliği:** Hastanın peak flowmetre ile yaptığı ölçümlerde günlük değişkenlik (diürnal variabilite) saptanır. Astımda bronkodilatatör kullanılmıyorsa %10'un üzerindedir.

PEF akşam-PEF sabah

Günlük PEF değişkenliği=-----

$\frac{1}{2}$ (PEF akşam+PEF sabah)

Akut astım atağının ve kronik astımın şiddetini gösteren klinik ve laboratuvar bulgularına dayalı birçok skorlama sistemi geliştirilmiştir. Bu değerlendirmeler hastaların tedavilerinin yönlendirilmesi açısından çok faydalıdır. Akut astım atağı için kullanılan skorlama hastalığın o andaki şiddeti hakkında fikir verir. Klinik durumun hızla değişeceği her zaman akılda tutulmalı ve hasta izlemi boyunca tekrar tekrar değerlendirilmelidir.

AKUT ASTİM ATAĞININ ŞİDDETİNİN

DEĞERLENDİRİLMESİ⁽⁴⁹⁾:

Semptom	HAFİF	ORTA	AĞIR
Uyanıklık	Normal	Normal	Azalmış olabilir
Dispne	Yok, konuşma normal	Orta, konuşma etkilenmiş	Ağır, kısa konuşmalar
Pulsus paradoksus (mmHg)	<10	10-20	20-40
Yardımcı solunum kasları	Çalışmıyor	sternokleidomastoid retraksiyonu	Ciddi retraksiyon, burun kanadı solunumu
Renk	İyi	Soluk	Siyanotik
Oskültasyon	Ekspirasyon sonu wheezing	İnspiratuar ve ekspiratuar wheezing	Solunum sesleri azalmış
O ₂ satürasyonu (%)	>95	90-95	<95
pCO ₂ (mmHg)	<35	<40	>40
PEFR (%)	70-90	50-70	<50

KRONİK ASTIM ŞİDDETİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ ⁽⁴⁹⁾:

Semptom-Bulgu	HAFİF	ORTA	AĞIR
Öksürük veya wheezing atakları	haftada 2'den az	haftada 2'den fazla	hemen hemen hergün, devamlı
Ataklar arası semptom ve bulgular	Yok	Ara sıra	Var
Egzersiz intoleransı	kuvvetli egzersizle olabilen	birçok egzersizle olabilen	aktivitenin kısıtlanması
Nokturnal öksürük ve wheezing	ayda 2'den az	her hafta	çok sık
Okul kaybı	yok	7 günden fazla	21 günden fazla
Akut astım için acil servis ve polikliniğe başvuru sayısı	yok	yılda 3 ve 3'den az	yılda 3'den fazla
Hastaneye yatış sayısı	yok	yok	yılda bir
PEFR (%)	≥80	60-80	<60
PEFR değişikliği (%)	20	20-30	>30
Tedaviye yanıt	semptomlar kontrol altında	kontrol altında tutulması için düzenli tedavi gereksinimi var	düzenli tedavi ile bile semptomlar kontrol altında değil

TEDAVİ:

Astım tedavisinin amaçları şunlar olmalıdır ⁽⁵⁰⁾:

- 1- Ataklar önlenmeli, şiddet ve sıklığı azaltılmalı,
- 2- Hastaneye yatış ve acil servise başvurular olmamalı,
- 3- Beta 2 agonistlere ihtiyaç en aza inmeli,
- 4- Kronik semptomlar önlenmeli veya en aza indirilmeli,
- 5- Günlük aktivitelerde ve egzersizde kısıtlama olmamalı,
- 6- PEFR normal veya normale yakın olmalı ve diürnal varyasyon %20'nin altında olmalı,
- 7- İlaç yan etkileri olmamalı veya çok az olmalı,

AKUT ASTIM ATAĞI TEDAVİSİ ^(1, 42, 44,51) :

Atağı tetikleyen faktör ne olursa olsun tedavi şeması aynıdır.

A- Evde yapılan hafif atak tedavisi:

1-Beta-2 agonist inhalasyonuna başlanır Salbutamol inhaler 2 puff / doz verilir. Gereksinime göre doz 20 dakika ara ile 3 kez tekrarlanır 1 saat sonra hasta değerlendirilir.

- a) Klinik düzelme var ve PEFR %70-90 ise 4-6 saat ara ile beta 2 agonist inhalasyonuna devam edilir.
- b) Klinik olarak ve PEFR (%50-70)'de yanıt var ancak yetersizse 20 dakika ara ile beta 2 agonist inhalasyonuna devam edilir, gerekirse oral steroid verilir 2 saat sonra hastada yanıt yoksa acil servise başvurulur Yanıt varsa beta 2 agonist inhalasyonuna (4-6 saat ara ile) ve alıyorsa oral steroide (5-7 gün) devam edilir
- c) Klinik olarak ve PEFR'de (<%50) yanıt yoksa acil servise başvurulur.

B- Acil serviste yapılan orta şiddette atak tedavisi:

- a) Oksijen vermeye başlanır.
- b) Nebulize salbutamol (0,15 mg/kg/doz) inhalasyonuna başlanır.
- c) Adrenalin (1/1000) 0,01ml/kg/doz SC uygulanır. Gerekirse nebulizasyon ve adrenalin 20 dakika ara ile 3 kez tekrarlanır
- d) Metilprednizolon 2mg/kg/doz (özellikle hasta steroid bağımlı ise ve atağın şiddeti ilerliyorsa)

Hastada izlem sonunda klinik düzelme varsa ve PEFR %70'in üzerine çıkmışsa, beta 2 agonist ve oral steroid ile eve gönderilir. Yanıt yoksa hastaneye yatırılır.

C- Hastaneye yatırılarak yapılan ağır atak tedavisi:

- a) Oksijene devam edilir, hidrasyon sağlanır.
- b) Nebulizasyona 1-2 saat ara ile devam edilir.
- c) Metilprednizolon 6 saat ara ile düzenli vermeye başlanır.
- d) Aminofilin infüzyonu verilir.
- e) Yanıt yoksa (PEFR<%30 ve $pCO_2 > 40$ mmHg) hasta yoğun bakıma alınır ve mekanik ventilasyon uygulanır

KRONİK ASTIM TEDAVİSİ:

Tedavi yaklaşımı hastalığın ciddiyetine ve akut atakların sıklığına göre değişir. Hastalığın şiddetini evrelendirmek farmakolojik tedavinin planlanması ve hastanın izlenmesi açısından çok önemlidir. Kronik astım tedavisinde PEFR ölçümleri hastanın takibi açısından çok önemlidir. Bu amaçla pratik, kullanımı kolay ve ucuz Peak-flowmetreler kullanılır. Hastalar evde ideal olarak günde 3 kez ölçüm yapar ve takip kartlarına kayıt tutarlar. Ayrıca hastaların izlenmesinde semptomların kayıt edilmesi ve uygulanan tedavilerin kaydı da çok önemlidir. Bu amaçla değişik parametreler kullanılabilir (öksürük, hırıltı, aktivite, balgam, kullanılan ilaçlar gibi). Kronik astım tedavisinin basamak tedavisi şeklinde uygulanması önerilmektedir. Tedavide kullanılan farmakolojik ajanlar şunlardır:

1- Beta adrenerjik ajanlar⁽⁵²⁾:

Düz kasları gevşetip bronkodilatasyon yapan ve mukosilyer klirensi arttıran selektif beta agonistler, hızlı ve kısa süre (ortalama 4 saat) etkili ilaçlardır. Etkilerini hücre içi cAMP düzeyini arttırarak gösterirler. Hem ölçülü doz inhaler hemde nebulizasyon şeklinde uygulanabilir. Kullanımları sırasında tremor, taşikardi, hipopotasemi gibi yan etkiler görülebilir. Özellikle gece yakınmaları fazla olan hastalarda etki süresi uzun olan yavaş salımlı beta agonistler kullanılabilir.

2- Teofilin⁽⁵³⁾:

Fosfodiesteraz inhibisyonu yaparak, adenosin reseptörlerini antagonize ederek, katekolamin salınımını arttırarak, mediatörleri ve intrasellüler kalsiyum salınımını inhibe ederek etki gösterir. Beta agonistlere göre bronkodilatatör etkileri daha azdır, ancak etki süreleri daha uzundur. Yan etkilerinin fazla olması nedeni ile ancak yardımcı ajan olarak kullanılır.

3- Kromolin sodyum ⁽⁵⁴⁾:

Mast hücre stabilizatörüdür, hem erken hem de geç faz allerjik yanıtı engeller. En önemli avantajı yan etkisinin çok az olmasıdır.

4- Kortikosteroidler:

Astım patogenezinin sorumlu birçok aşamada etkili en güçlü antiinflamatuar ajanlardır. Hem erken hem de geç faz allerjik yanıt üzerinde etkileri vardır ⁽⁵⁴⁾. İnhalasyon kortikosteroidlerin topikal etkileri güçlüdür ve yan etkileri azdır. Bunlar: beklometazon dipropionat, triamsinolon asetat, flumizonit, flutikazol ve budesonid'dir ⁽⁵⁵⁾. Son yıllarda antiinflamatuar ajanlara erken dönemde başlama eğilimi başlamıştır ^(50,56, 57). İnhalasyon kortikosteroid kullanımı hakkında en çok tartışılan konu lineer büyüme üzerine olan etkileridir. Bazı çalışmalarda lineer büyüme üzerinde etkilerinin olmadığı ⁽⁵⁸⁾ iddia edilirken, aksini savunan bildiriler de ⁽⁵⁹⁾ vardır.

Budesonid, sistemik etkisi az, lokal etkisi fazla olan yeni jenerasyon bir topikal glikokortikosteroiddir. Diğer topikal glikokortikosteroidlerle karşılaştırıldığında, hava yollarındaki antiinflamatuar etkisi daha fazla, bunun yanı sıra sistemik inaktivasyonu daha hızlıdır. Lokal olarak hava yollarında metabolize olmaz, sistemik absorpsiyondan sonra karaciğerde hızla yıkılır. Metabolitlerinin glikokortikosteroid reseptör afinitesi çok düşüktür. Normal terapötik dozlarda iyi tolere edilir. Hipotalamik-hipofizer-adrenal aks, kemik turnover'ı, beyaz küre sayısı, karbonhidrat ve lipid metabolizması ile ilgili sistemik ve orofaringeal kandidiazis, disfoni gibi lokal yan etkileri yok/minimaldir. Çocukluk yaş grubunda 400µg/gün ve üzeri dozlarda kullanılır.

KRONİK ASTIMDA KULLANILAN BASAMAK TEDAVİSİ

(1, 50, 60).

Basamak	Hastalığın şiddeti	TEDAVİ	
		Kontrol edici ilaçlar	Semptom giderici ilaçlar
1. Basamak	Hafif	Gerek yok	Haftada 3 kereyi geçmemek koşulu ile kısa etkili inhale beta 2 agonist
2. Basamak	Orta	200-500µg inhale steroid, kromolin sodyum veya devamlı salınan teofilin denenebilir, gerekirse inhale steroid dozu 800µg'a çıkılabilir veya uzun etkili bir bronkodilatatör eklenebilir	Günde 3-4 defayı geçmemek üzere kısa etkili beta 2 agonistler
3. Basamak	Orta	800-2000µg/gün inhale steroid ve özellikle gece semptomları varsa uzun etkili oral veya inhale beta 2 agonist veya devamlı salınan teofilin	Gerektiğinde günde 3-4 defayı geçmemek üzere inhale beta 2 agonist
4. Basamak	Ağır	3. basamaktaki gibi Ek olarak oral steroid eklenebilir	Gerektiğinde kısa etkili beta 2 agonist eklenir

Astım tedavisinde kullanılan inhalasyon teknikleri:

Astım tedavisinde kullanılan ilaçların inhalasyon yolu ile verilmesi inflame havayolları üzerine direk etkinin sağlanması, etkinin hızlı başlaması, kullanım kolaylığı ve sistemik etkilerinin minimum olması nedeni ile tercih edilen yoldur.

- 1- Ölçülü doz inhaler
- 2- Ara parça (spacer)
- 3- Turbuhaler
- 4- Autohaler
- 5- Diskhaler
- 6- Spinhaler
- 7- Rotahaler
- 8- Diskus

Ölçülü doz inhalerler:

En yaygın kullanılan, alışılmış, denenmiş yöntemdir. Avantajları, her yerde kullanımlarının kolay olması, ucuz olması, doz ayarının kolay ve çabuk olması, bakteri kontaminasyonunun zor olmasıdır. En önemli dezavantajları kullanımları için hastanın becerisinin gerekmesi ve belirgin solunum sıkıntısı olanlarda etkili kullanılamamasıdır. Terapötik maddeyi içinde ileriye itici etkisi olan gazlar yardımı ile damlacıklar haline getirirler. En çok kloroflorokarbon (freon) iticisi kullanılır. Freon ideal bir itici gazdır, inerttir, basınç altında sıvı halde bulunur, eşlik ettiği maddenin yöneltilen yönde hızlı hareketini sağlar. Ozon tabakasını incelttikleri için birçok ülkede kullanımlarına sınırlama getirilmiştir. Sürfaktanlar (lesitin, olein vs) stabilizeyi sağlamak ve valf sisteminin çevresinde sürtünmeyi azaltmak için konurlar. Ölçülü doz inhalerlerde sprej

şişesinin ısı ve içindeki basınç (3,5 atm) önemlidir. Yüksek ısılarda ölçülü doz inhalerler, itici gazının yüksek ısılarda buharlaşma özelliğinden dolayı partiküller küçük ve solunuma uygun alınabilir haldedir. Ölçülü doz inhalerden ilaç serbestlendiğinde partikül çapı büyüktür ve akım hızı çok fazladır. Bunları azaltmak için ağızdan 2-4 cm uzaktan kullanılması önerilmektedir. Yavaş akım hızları tercih edilmeli ve fonksiyonel rezidüel kapasite ve rezidü volüm seviyesinden itibaren solunuma başlanmalıdır. İlacın ancak %10-15'i akciğerlerde birikir, çoğu orofarinks ile mideye geçer. Ölçülü doz inhalerler kullanılırken, ağız çıkışındaki kapak çıkarılır ve inhaler sallanır. Derin inspiriyum ardından ekspiriyum ile göğüsteki hava boşaltılır. Aletin ağız kısmı ağıza konur, derin ve yavaş bir inspiriyum yapılırken eş zamanda olarak alete basılır ve inspiriyuma devam edilir. Nefes ortalama 10 saniye kadar tutulur ve burundan yavaş olarak ekspiriyum yapılır. İkinci inhalasyon için en az 30 saniye beklenir.

Turbuhaler sistemi:

Ölçülü doz inhalerlerin bazı dezavantajlarını (ilacın verilişi sırasında, el-ağız arasındaki koordinasyonun sağlanması gerekliliği, depolanmayı arttırmak amacı ile inspirasyonu takiben uzun süre nefes tutma gerekliliği, inspirasyondan önce maksimum ekspirasyon yapılması gerekliliği gibi) ortadan kaldırmak için geliştirilmiş, bu nedenle giderek daha fazla kullanılır hale gelmiş, manuel işlem gerektirmeden sadece inspiratuar akımla alınabilen bir inhalerdir ⁽⁶¹⁾ Inhalerlerin içerisinde bulunan, bazı hastalarda hastalığın şiddetlenmesine neden olabilen itici gazlar, kaydırıcı, koruyucu, taşıyıcı maddeler ya da herhangi başka katkı maddeler yeni geliştirilmiş olan Turbuhaler sisteminde bulunmamaktadır. Kullanımı sırasında manuel işlem gerektirmemesi nedeni ile hastalar kullanımını kolaylıkla öğrenebilmektedir ⁽⁶²⁾. Pratikte akut astım atağında bile terapötik dozlarda ilacın alınabileceği gösterilmiştir ⁽⁶³⁾. Beş yaş üzerindeki astımlı çocukların çoğunda 30 litre/dakika inspiratuar akım hızı Turbuhalerlerin etkili olması için

yeterli bulunmuştur ^(63, 64, 65, 66, 67). Ayrıca ne inhalasyondan önceki akciğer volümü ne de inhalasyondan sonraki nefes tutma kapasitesi Turbuhaler'in etkinliğini azaltmaz. Bu da özellikle çocukluk yaş grubunda inhalasyon tekniğinin daha basit ve etkin oluşunu sağlar.

Sistemin modeli ve kullanımı:

Sistemin basit modeli kullanımının kolay olmasını sağlar. 13 plastik bölüm ve bir çelik yaydan oluşur. Plastikler hava kirliliğine neden olabilen halojenler içermez. Turbuhaler, horizontalden 45° veya daha fazla dik pozisyonda dolacak şekilde düzenlenmiştir. Alttaki dönen parça, sağa doğru döndürülüp, daha sonra ters yönde ilk pozisyona geri getirildiğinde tek dozluk ilaç doldurulmuş olur. Bu işlem sırasında bir "klik" sesi duyulur. Bu hareketle, daha önceden uyumlu şekilde imal edilmiş konik delikler rotasyon yapabilen doz disklerine oturtur, iç taraftaki itici sistem disk altına girdiğinde sıradaki ilaç dozunu hareket ettirir, böylece doğru doz sağlanmış olur. Daha sonra hasta normal bir güçle nefesini dışarıya verir, dişleri arasına ağız kısmını alır, dudakları ile kapatır ve güçlü bir nefes alır. İnhalasyondan sonra nefesini tutması gerekmez. İnhalasyon ile doz diskinin deliklerinde oluşan hava akımı, bir dozluk ilacın inhalasyon kanallarına geçişini sağlar.

Turbuhaler sistemi ve ölçülü doz inhalelerle verilen ilaçların akciğerlerde depolanmasını araştırmak üzere bir çok çalışma yapılmıştır. Sintigrafik yöntemlerle sağlıklı kişilerde yapılan çalışmalarda, ^{99m}Tc işaretli budesonid Turbuhaler ve ölçülü doz inhalelerle verildiğinde pulmoner depolanma Turbuhalerde %32 iken ölçülü doz inhalelerde %15-18 bulunmuş ⁽⁶⁸⁾. Bir başka çalışmada ise ilaçların Turbuhaler sistemi ile verilmesi durumunda ölçülü doz inhalelere göre orofaringeal depolanmanın daha az olduğu bildirilmiştir ⁽⁶⁹⁾. Yine aynı çalışmada Turbuhaler'la verilen ilaçların akciğer içerisindeki dağılımının daha efektif olduğu saptanmıştır. Dörtüyzondokuz erişkinde yapılan bir çalışmada ölçülü doz inhaleler, Rotahaler, Diskhaleler, ara parça ve Turbuhaler karşılaştırıldığında hastaların en büyük çoğunluğunda (%78) Turbuhaler,

en azında (%45) ise ölçülü doz inhalerler etkili bulunmuş⁽⁷⁰⁾ Öğrenim kolaylığı ve ilaçların etkinliği açısından yapılan bir çalışmada inhalerler konusunda daha önce hiçbir tecrübesi olmayan 50 hastada Turbuhaler ve ölçülü doz inhaler kullanılmış. Kullanım klavuzlarını okuduklarında 42'si Turbuhaler'ı, 25'i ölçülü doz inhaleri doğru kullanabilmiş. Kullanımları görsel olarak öğretildiğinde hepsi Turbuhaler'ı doğru kullanabilirken hastaların halen 13'ü ölçülü doz inhaleri doğru kullanamamış. Bu çalışmada hastaların 34'ü Turbuhaler'ı tercih etmişler⁽⁶²⁾. Aynı konu üzerinde çocuklarda yapılan bir çalışmada Turbuhaler'ı daha doğru kullanabildikleri saptanmış^(65, 71, 72). Çocuklarda ilaç tercihi açısından yapılan karşılaştırmalı çalışmada 4 çocuktan 3'ünün Turbuhaler'ı tercih ettikleri gözlenmiş ve hasta tercihinin tedaviye uyum açısından önemi vurgulanmış⁽⁶⁶⁾.

Inhalasyon tedavisi için kullanılan cihazları biribiri ile karşılaştıran birçok çalışma yapılmıştır. Genel olarak nebulizatörler, ölçülü doz inhalerler, kuru toz inhalatörleri, ara parçalı ölçülü doz inhalerler arasında fark olmadığı bildirilmektedir. Seçimde en önemli unsur hastanın cihaza olan uyumudur. 6 yaş üzerinde genel durumu iyi, solunum sıkıntısı olmayan astımlı hastalarda pratik olarak ölçülü doz inhalerler veya kuru toz inhalerlerin kullanımları uygundur. Ancak ölçülü doz inhalerlerde hastanın uyumu daha fazla gerekmektedir.

OLGULAR VE YÖNTEM:

Çalışmaya Eylül- Kasım 1996 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Allerji polikliniğine başvuran, kronik astım şiddetinin değerlendirilmesi ile ilgili verilen tablodaki kriterlere göre, orta- ağır derece astım hastalığı tanısı koyulan, 5,5 - 16 yaş arası 28 (13 erkek, 15 kız) hasta alındı. Beş yaşın altındaki olgular çalışmaya alınmadı. Bütün hastaların akciğer ve sinüs grafileri çekildi, total eosinofil sayılarına bakıldı.

Hastaların tümüne allerjenlerle epidermal deri testi (Multi test with Allergenic Extracts) uygulandı. Test panelindeki antijenler; Dermatophagoides farinae, Dermatophagoides Pteronyssinus, epidermal karışım (tavuk, ördek, kaz tüyü karışımı, yün, at epiteli, köpek epiteli, standardize kedi postu, pamuk, ipek), özel ağaç karışımı (söğüt, kayın, akağaç, karadut, ihlamur, ardıç, mürver, çam), özel çimen karışımı (bermuda çimeni, delice otu, çayır kelp kuyruğu, domuz ayrığı, çayır salkım otu, tatlı ilkbahar otu, çayır yumağı, mısır), özel mantar karışımı (Alternaria alternata, Aspergillus fumigatus, Mucor plumbeus, Penicillium notatum, Cladosporium sphaerospermum, Candida albicans, Rhizopus nigricans, Botrytis cinerea), huş ağacı, zeytin ağacı, kavak ağacı, fındık ağacı, meşe ağacı, karaağaç, yulaf, arpa idi.

Allerjen spesifik IgE antikorunu saptamak için tüm hastaların kanlarında enzim immünassay paneli (Quidel Allergy Test, Mediterranean inhalant panel) yardımı ile spesifik IgE araştırıldı. Test panelinde 12 allerjen vardı; Bermuda çimeni, çayır kelp kuyruğu, zeytin ağacı, yapışkan otu, tavuk, ördek, kaz tüyü karışımı, kedi, köpek, ev tozu akarı, pelin otu, huş ağacı.

Gerekli açıklamalar aileye ve hastaya yapıldıktan sonra çalışmaya katılmak isteyen hastalar rastgele seçilerek yarısına ölçülü doz inhalelerle, diğer yarısına Turbuhaler sistemi ile budesonide (Pulmicorte®) başlandı. Tümüne ilaçların kullanımları ile ilgili eğitim verildi. Eğitim sırasında sistemlerin kullanımları anlatıldı, ancak birbirlerine oranla avantaj ve dezavantajlarından söz

edilmedi. Etken maddeyi eşit olarak içecek şekilde ilaç dozları ayarlandı. Aylık kontrole çağrılan hastaların her kontrolde fizik muayeneleri yapıldı, atak sayıları, beta 2 agonist kullanma süreleri, ilaç yan etkileri ve solunum fonksiyon testleri kaydedildi. Hastalardan iki tanesi solunum fonksiyon testine koopere olamadılar. Bu hastaların her ikisi de 5,5 yaşında idi. İki aylık süre sonunda her hastanın tedavisi değiştirilerek diğer sistem uygulanmaya başlandı. Bu arada 4 ay süre ile hastalardan her gün evlerinde Peak flow metre ile sabah, öğle, akşam PEFR'lerini kayıt etmeleri ve uyku durumları, aktiviteleri, öksürük miktarı, balgam miktarı ve hırıltı düzeylerini sorgulayan semptom skorlama kayıtlarını tutmaları istendi.

Semptom skorlama sistemine göre şu sorular yanıtladı;

1- Dün geceyi: iyi geçirdim: 0

iyi uyudum ama hafif hırıltı vardı : 1

öksürükten 2-3 kez uyandım : 2

kötü bir geceydi, iyi uyuyamadım: 3

2- Hırıltı: yok: 0

az: 1

orta derece: 2

fazla: 3

3- Aktivite: normal: 0

kısa mesafeyi koşabildim: 1

yürümekte zorlandım: 2

okula gidemedim, yattım: 3

4- Öksürük: yok: 0
az: 1
orta derece: 2
fazla: 3

5- Balgam: yok: 0
az: 1
fazla :2

6- İlaç kullanımı:

Çalışmanın sonunda hastalara ilaç tercihini sorgulayan bir anket uygulandı. Ankette tercih edilen ilacın neden tercih edildiği ve kullanımlarının öğrenimi ve uygulamalarının kolaylığı da soruldu.

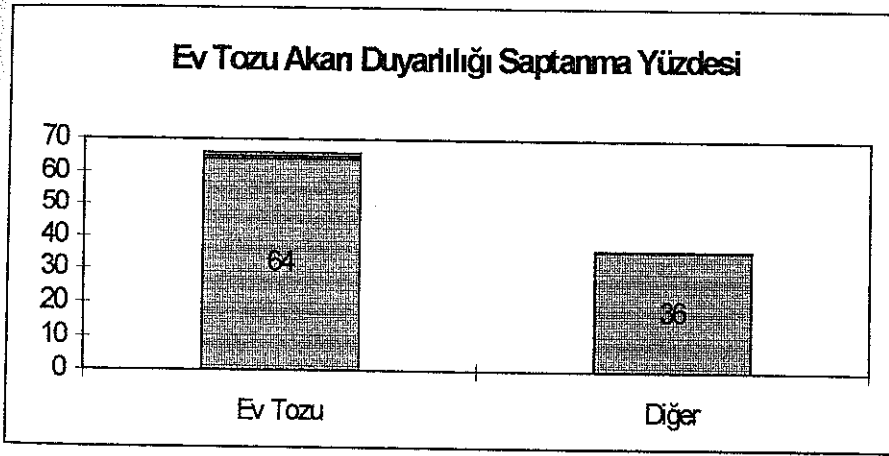
Çalışma süresinin sonunda tüm veriler istatistiksel olarak anlamlılık testi (İki ortalama arasındaki farkın anlam kontrolü= student t testi) uygulanarak değerlendirildi.

BULGULAR:

Yapılan laboratuvar tetkiklerinde 23 hastada eosinofili vardı. Göğüs filmi değerlendirmelerinde; 16 hastanın akciğer parankimi normal iken, 7 hastada havalanma artışı, 5 hastada infiltrasyon saptandı. Radyografik olarak araştırıldığında 23 hastada maksiller sinüzit vardı.

Allerjenlerle epidermal deri testleri sonuçları:

Hastaların 18'inde D. Farinae ve D. Pteronyssinus'a karşı (%64) pozitif reaksiyon vardı. Ayrıca 3 hastada fındık ağacına, 2 hastada çimenlere, 1 hastada karaağaca, 2 hastada meşe ağacına, 4 hastada mantarlara, 2 hastada huş ağacına karşı pozitif reaksiyon saptandı.



Allerjen spesifik IgE antikor taramalarının sonuçları:

Hastaların 12'sinde herhangi bir allerjen saptanamazken, 13 hastada ev tozu akarına, bir hastada köpeğe, bir hastada kediye ve bir hastada da otlara karşı allerjen spesifik IgE düzeyleri yüksek olarak bulundu.

Bu sonuçlar göz önünde tutularak hastalara çevre kontrolü konusunda eğitim verildi.

HASTALARIN SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİNİN SONUCLARI

Hastalara 4 aylık izlemleri boyunca, her iki sistem için 2'şer kez olmak üzere en az toplam 4 kez (her ay) solunum fonksiyon testleri (FEV₁ ve PEFR değerlendirildi) uygulandı. Ancak 5,5 yaşındaki 2 hastamıza kooperasyon güçlüğü nedeni ile solunum fonksiyon testi uygulanamadı. Bu hastalar sadece β_2 agonist kullanımları açısından değerlendirildiler. Sonuçlar her iki sistem için istatistiksel olarak birbiri ile karşılaştırıldığında FEV₁ ve PEFR açısından anlamlı farklılığın olmadığı, ancak aylık β_2 agonist kullanımları arasında ise anlamlı fark olduğu, Turbuhaler sisteminde β_2 agonist kullanımının daha az olduğu saptandı (TABLO 1).

TABLO 1: Hastaların Solunum Fonksiyon Testi Sonuçları ve İki Sistemin Karşılaştırılması

n= 28	Ortalama	SD	SE	t testi	Anlamlılık
FEV ₁ (ÖDİ)	81,88	33,15	8,69	-1,05	p>0,05
FEV ₁ (Turbuhaler)	91	31,85			
PEFR (ÖDİ)	92,5	38,36	10,52	-1,08	p>0,05
PEFR (Turbuhaler)	103,89	40,36			
β ₂ agonist kullanımı (ÖDİ)	3,13	3,19	0,70	2,45	p<0,05
β ₂ agonist kullanımı (Turbuhaler)	1,41	1,89			

EVDE YAPILAN PEF ÖLCÜMLERİ ve SEMPTOM

SKORLAMALARININ SONUÇLARI

Hastaların 4 ay boyunca her gün evlerinde kaydettikleri sabah, öğle, akşam PEF ölçümleri, diüurnal variabilite değerleri ve semptom skorlamaları sonuçları (ayrı ayrı ve toplam skorlar) iki sistem için istatiksel olarak değerlendirildi. Sabah, öğle, akşam PEF ölçümleri, diüurnal variabilite açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Bunun yanısıra semptom skorlamaları ayrı ayrı değerlendirildiğinde; gece semptomları ve hırıltı derecesi Turbuhaler sisteminde daha az idi, bu fark istatiksel olarak anlamlı idi. Aktivite, öksürük ve balgam miktarı açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Skorlama toplamı göz önüne alındığında ise yine Turbuhaler sistemi açısından anlamlı farklılık olduğu gözlemlendi (TABLO 2).

Hastalar ilaç yan etkileri açısından 4 aylık izlemleri boyunca her kontrolde denetlendiler. Özellikle orofaringeal kandidiazis açısından sorgulandılar ve değerlendirildiler. Hastaların hiçbirinde yan etki gözlenmedi.

İzlem sonunda hastalardan ilaç tercihi ile ilgili sorular içeren bir anket doldurmaları istendi. 28 hastanın 26'sı Turbuhaler sistemini tercih ettiler. Tercih etme nedenleri de tüm hastalarda aynı idi. Hepsi de hastalıkla ilgili yakınmalarının daha az olduğunu belirttiler. Ölçülü doz inhaleri tercih eden 2 hastada bu sistemin tercih edilmesinin nedeninin ilacın alınmasının hissedilmemesinin verdiği rahatsızlık olduğu öğrenildi. Sistemleri uygulamada bütün hastalar, her iki sistemi de öğrenme ve kullanma açısından zorluk çekmediklerini belirttiler.

TABLO 2: Hastaların Günlük PEF, Diürnal Variabilite ve Semptom Skorlama**Sonuçları**

n= 28	Ortalama	SD	SE	t testi	Anlamlılık
Sabah PEF (ÖDİ)	239,69	79,46	20,61	-1,09	p>0,05
Sabah PEF (Turbuhaler)	262,13	74,75			
Öğle PEF (ÖDİ)	250,46	80,97	21,50	-1,15	p>0,05
Öğle PEF (Turbuhaler)	275,20	79,94			
Akşam PEF (ÖDİ)	254,41	80,18	21,04	-1,28	p>0,05
Akşam PEF (Turbuhaler)	281,41	77,26			
Gece sempt. (ÖDİ)	0,37	0,41	0,09	2,08	p<0,05
Gece sempt. (Turbuhaler)	0,18	0,25			
Hırıltı (ÖDİ)	0,38	0,43	0,09	2,24	p<0,05
Hırıltı (Turbuhaler)	0,17	0,26			
Aktivite (ÖDİ)	0,27	0,39	0,08	1,90	p>0,05
Aktivite (Turbuhaler)	0,11	0,21			
Öksürük (ÖDİ)	0,56	0,57	0,12	1,81	p>0,05
Öksürük (Turbuhaler)	0,33	0,21			
Balgam (ÖDİ)	0,32	0,28	0,06	1,31	p>0,05
Balgam (Turbuhaler)	0,23	0,21			
Toplam skor (ÖDİ)	0,38	0,38	0,08	2,11	p<0,05
Toplam skor (Turbuhaler)	0,20	0,23			
Diürnal var.(ÖDİ)	0,07	0,04	0,01	-0,42	p>0,05
Diürnal var.(Turbuhaler)	0,07	0,04			

TARTIŞMA:

Bronşial astım tedavisinde kullanılan ilaçların inhalasyon yolu ile verilmesi önerilmektedir. Bunun nedeni kullanım kolaylığının olması, ilacın etkisini istenilen yerde gösterebilmesi, etkinin hızlı başlaması ve yan etkilerin az görülmesidir. İnhalasyon tedavisi için kullanım kolaylığı sağlayan sistemler geliştirilmiştir. Bu amaçla en yaygın kullanılan ölçülü doz inhalatörleridir. Ölçülü doz inhalelerin kullanımında hastaların bir miktar becerilerinin gerekmesi, akut atakta kullanımlarının güç olması ve ozon tabakasını inceltebilen, bazı hastalarda hastalığın şiddetlenmesine neden olabilen katkı maddelerinin olması, diğer bir sistem olan Turbuhaler (kuru toz inhalatör) sisteminin giderek daha fazla kullanılır hale gelmesine neden olmuştur. Turbuhaler sisteminin en önemli avantajı özellikle çocukluk yaş grubunda çok önemli olan koordinasyon ihtiyacının daha az olması ve freon gibi taşıyıcı gazların olmamasıdır.

Literatürde inhalasyon yolu ile kullanılan sistemleri karşılaştıran bir çok çalışma bulunmaktadır. Genel olarak klinik cevaplar açısından benzer sonuçlar bildirilmektedir. Hastada kullanılacak olan sistemin seçiminde, sistemlerin avantajları, dezavantajları ve etkinlikleri arasında çok fazla fark olmadığından hastanın sisteme uyumu ön plana geçmektedir. Bu nedenle çalışmaların tümünde sistem tercihinin hastalarda sorgulanmış olması dikkat çekicidir.

Tedavi şeklinin seçilmesinde ülkenin sağlık sistemi ve kültürel düzeyleri göz önünde tutulmalı ve her bireyin kişisel gereksinimlerine göre ayarlamalar yapılmalıdır. İnhalasyon yolu ile kullanılan ilaçlar, halkımızın genel kültür düzeyi dikkate alınacak olursa ilaç kavramına uygun değildir. Hastalar daha önce alışmadıkları bir şekilde ilaç kullanırlarken gerek hastalık gerekse doğru kullanım açısından tedirginlikler yaşamaktadırlar. Bu açıdan düşünülecek olursa, alışlagelmiş bir sistemin uygulanması onların kendilerini daha güvenli hissetmelerine neden olmaktadır. Bunun yanı sıra Turbuhaler sisteminin uygulanması sırasında ilacın alındığının

hissedilmemesi, bazı hastalar ve aileleri açısından sorun olmaktadır. Gelişmiş ülkelerde hastaların eğitimlerinde hasta-doktor ilişkisi kadar yazılı bilgilerinde çok önemli bir yer aldığını görmekteyiz. Bununla birlikte halkımızın, hastalık, ilaç gibi konularda okuyarak öğrenme alışkanlığı son derece azdır. Bu nedenle literatürde inhalasyon tekniklerinin karşılaştırılması sonucu elde edilen bilgiler ülkelerin sosyokültürel düzeylerine de bağlı olduğunu düşündürmektedir. Türk çocuklarında da iki sistemin kullanımlarının etkinliklerini ve hastaların ilaç tercihlerini araştırmak amacı ile yapmış olduğumuz çalışmada, hava akım hızları, evde ölçülen PEF değerleri, diüurnal variabilite ve semptom skorlamaları karşılaştırıldı. Çalışma sonunda ise hastalara ilaç tercihlerini sorgulayan bir anket uygulandı.

Bronşial astımlı hastaların kan tablosu genelde normaldir. Astım tanısı için spesifik olmasa da sıklıkla eosinofili gözlenir⁽⁴²⁾. Bizim hastalarımızın 23'ünde eosinofili vardı.

Astımda radyolojinin rolü; hastalığın şiddetinin ve komplikasyonlarının belirlenmesidir. Radyolojik anormallikler (hiperinflasyon, infiltrasyonlar, pnömomediastinum, pnömotoraks gibi) hastaların %25-30'unda belirlenebilir. Komplikasyonsuz vakalarda en sık rastlanan bulgu hiperinflasyondur ve hastaların %15'inde görülür⁽⁷⁴⁾. Bizim hastalarımızın 16'sının akciğer parankimi normal (%57) idi, 7'sinde (%25) hiperinflasyon, 5'inde infiltrasyon vardı. Sinüzit bronşial astıma sıklıkla eşlik eder. Biz hastalarımızın 23'ünde (%81) radyolojik olarak maksiller sinüzit tespit ettik. Hastalarımızın radyolojik bulguları genel bilgilerle uyumlu idi.

Bronşial astımın patogenezinde yer alan IgE'nin aracılık ettiği ani tip hipersensitivite reaksiyonunun in-vivo değerlendirilmesinde deri testleri kullanılmaktadır. Tamı amacıyla en sık Prick testler uygulanmaktadır. Deri testinin alternatifi ise antijene spesifik serum IgE antikorlarının ölçülmesidir. RAST veya ELISA yöntemleri ile yapılmaktadır. Hem deri testleri hem de spesifik IgE tayinleri, klinik, öykü ve bulgular ışığında değerlendirilmelidir. Ülkemizde astım hastalarının allerjen spektrumlarını inceleyen çok fazla çalışma yoktur. Hacettepe

Universitesi'nden yapılan çok merkezli bir araştırmada astımlıların %30,8'inin evtozu akarlarına, %17,8'inin çeşitli polenlere, %12,2'inin hamam böceğine, %8,3'ünün ev hayvanlarına (kedi, köpek,at) ve %5,2'sinin funguslara karşı deri duyarlılığı saptanmış. Aynı araştırmada ülkemizin sahil bölgelerinde yaşayan astım hastalarında, iç ve doğu bölgelerimize kıyasla iki kat yüksek oranda akar duyarlılığı saptanmış, doğu bölgelerimiz astımlılarında diğer bölgelerimize göre belirgin olarak daha az oranda polen duyarlılığı saptanmış⁽²⁸⁾ Bizim hastalarımız; deri testleri ile değerlendirildiğinde %64'ünün, allerjen spesifik IgE ile değerlendirildiğinde %46'sının evtozu akarına karşı duyarlı oldukları saptandı. Görüldüğü gibi bölgemizde evtozu akarı duyarlılığını oldukça yüksek bulduk.

Ölçülü doz inhalerlerle Turbuhaler sisteminin etkinliklerini karşılaştırmak amacı ile yapılan çalışmalarda Turbuhaler sisteminin akciğer depolanmasının ve etkinliğinin ölçülü doz inhalerlere göre daha fazla olduğu^(68, 70, 75), öğrenim kolaylığı ve ilaç tercihlerinin de Turbuhaler sisteminde daha fazla olduğu^(62, 65, 66, 71, 72) saptanmıştır. Biz çalışmamızda Solunum fonksiyon testleri, PEFr ölçümleri (sabah, öğle, akşam) ve diürnal variabilite açısından iki sistem arasında anlamlı farklılık olmadığını, bunun yanısıra semptom skorlaması ve β_2 kullanım sıklığı açısından anlamlı farklılık olduğunu saptadık. Hastalarımızın çoğu (%93) Turbuhaler sistemini tercih ettiler ve bunun sebebinin ölçülü doz inhaler kullanımını öğrenme ve uygulama zorluğu nedeni ile değil astımla ilgili yakınmalarının Turbuhaler sisteminde daha az görülmesi nedeni ile olduğunu belirttiler.

Bronşial astım şiddetinin saptanmasında başlıca kullanılan parametrelerin semptomların ciddiyeti ve peak ekspiratuar akım hızları olduğu göz önüne alındığında, çalışmamızın sonuçları ile iki sistemin etkinliği açısından belirgin farklılık olmadığı söylenebilir. Ancak bilindiği gibi bronşial astımın akut atağının ilk basamak tedavisi evde yapılan tedavidir. Hastalar, nöbetin ağırlığını saptadıktan sonra β_2 agonist etkili ilaçları evde uygulamaya başlarlar. Hastalarımız

izlem süreleri boyunca aylık kontrolleri dışında hastaneye başvuracak derecede ağır atak geçirmedi, ancak evde β_2 agonist etkili ilaçları kullanabilmeleri konusunda eğitilmiş idiler ve gelişebilecek bir atağı kontrol edici ilaçlarla önleyebildiler. Literatür bilgileri ile uyumlu olarak bizim çalışmamızda da β_2 agonist kullanımının Turbuhaler sisteminde az olduğunun saptanması hastalığın kontrolü açısından sistemin üstünlüğünü göstermiştir. Daha önemli bir gözlemimiz ise semptom skorlaması açısından olan farklılıktır. Semptomların şiddeti hem hastalığın şiddetini yansıtmaması açısından hemde hastanın tedaviye ve hastalığa uyumu açısından çok önemlidir. Hastalar, ilk önce evlerinde yakınmaları arttığı zaman hastalığa dikkatlerini yoğunlaştırırlar, PEF ölçümlerinin ardından tedavilerini planlarlar. Ayrıca bronşial astım uzun süreli takip gerektiren ve hastanın ve ailenin maksimal uyumuna ihtiyaç olan bir hastalıktır. Hastalığın ağırlığının ciddiye alınmaması, unutkanlık, umursamazlık, tepki, kızgınlık, hastalığa yönelik tavırlar hastalığın denetiminin kaybolmasında ve hasta-doktor ilişkisinin bozulmasında başlıca etkenlerdir. Bu durumda tedavi planına uyulmadığı anlaşılır. Tedavi başarısızlığı, yakınmalar arttıkça hastalığa ve tedaviye uyumun azalması nedeni ile daha da şiddetlenir. Semptomların ve dolayısı ile gelişebilecek atakların önlenmesi için kullanılan β_2 agonist ilaçların kullanımlarının Turbuhaler sisteminde daha az görülmesi sistemin diğerine göre etkinliğinin daha fazla olduğunu gösterebilir. Ancak dikkati çeken daha önemli nokta hastaların büyük çoğunluğunun Turbuhaler sistemini seçmiş olması ve bu sistemi kullanırken yakınmalarının daha az görülmesidir. Bronşial astım uzun süren ve hastalığa uyumun şart olduğu bir hastalık olduğu için etkinlik konusunda yapılan çalışmaların ve tartışmaların ötesinde hastaların tercihlerinin, literatürdeki bulgularla uyumlu olarak bizim hastalarımızda da Turbuhaler sistemi yönünde olması, tercih aşamasında Turbuhaler sisteminin üstün olacağını göstermiştir.

SONUÇLAR

- 1) Çalışmaya orta-ağır derecede astım hastalığı tanısı konulan, 5,5-16 yaş arası 28 (13 erkek, 15 kız) hasta alındı
- 2) Hastalar radyolojik olarak incelendiğinde; 16'sının akciğer filmi normal (%57) idi. Yedisinde hiperinflasyon (%25), 5'inde infiltrasyon ve 23'ünde (%81) maksiller sinüzit olduğu saptandı
- 3) Allerjenlerle epidermal deri testleri sonucunda; hastaların 18'inde D Farinae ve D Pteronyssinus'a karşı (%64) pozitif reaksiyon saptandı. Ayrıca 3 hastada fındık ağacına, 2 hastada çimenlere, 1 hastada karaağaca, 2 hastada meşe ağacına, 4 hastada mantarlara, 2 hastada huş ağacına karşı pozitif reaksiyon vardı
- 4) Allerjen spesifik IgE antikoru taramaları sonucunda; hastaların 12'sinde herhangi bir yüksek IgE düzeyi saptanmazken, 13 hastada D. Farinae ve D Pteronyssinus'a, 1 hastada köpek tüyüne, 1 hastada kedi tüyüne ve 1 hastada otlara karşı spesifik IgE düzeyleri yüksek olarak bulundu
- 5) Hastaların 4 aylık izlemleri boyunca, her iki sistem için 2'şer kez olmak üzere en az toplam 4 kez (her ay) uygulanan solunum fonksiyon testleri sonuçları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında; FEV₁ ve PEF_R açısından anlamlı farklılığın olmadığı saptandı (p>0,05).
- 6) Aylık β_2 agonist kullanım miktarları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında; Turbuhaler sisteminde β_2 agonist kullanımının daha az olduğu bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0,05)
- 7) Hastaların her gün evlerinde kaydettikleri sabah, öğle, akşam PEF ölçümleri, diüurnal variabilite değerleri ve semptom skorlama sonuçları (ayrı ayrı ve toplam skor) iki sistem için istatistiksel olarak karşılıklı değerlendirildiğinde; sabah, öğle, akşam PEF ölçümleri ve diüurnal variabilite açısından farklılık yoktu (p>0,05). Semptom skorlamaları ayrı ayrı

değerlendirildiğinde; gece semptomları ve hırıltı derecesi Turbuhaler sisteminde daha az idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0,05$) Aktivite, öksürük ve balgam miktarları açısından farklılık yoktu ($p > 0,05$) Toplam skorlama göz önüne alındığında ise Turbuhaler sisteminde toplam skorlamanın daha düşük olduğu bulundu, bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0,05$)

- 8) Hastalarda orofaringeal kandidiazis, disfoni gibi lokal yan etkilere rastlanmadı.
- 9) İzlem sonunda hastalara ilaç tercihlerini sorgulayan bir anket uygulandığında; 28 hastanın 26'sının Turbuhaler sistemini tercih ettikleri saptandı. Tercih etme nedenleri tümünde aynı idi ve hastalıkla ilgili yakınmalarının Turbuhaler sisteminde daha az olduğunu belirttiler. Ölçülü doz inhaleleri tercih eden hastalar ise bu sistemi, Turbuhaler'in alındığının hissedilmemesinin verdiği rahatsızlık nedeni ile tercih ettiklerini belirttiler.
- 10) Çalışmamızın sonuçları ile iki sistemin etkinliği açısından belirgin farklılığın olmadığı, ancak β_2 agonist kullanım miktarının ve toplam semptom skorlama sıklığının daha az olması ve daha önemlisi hastaların tercihlerinin Turbuhaler sistemi yönünde olması Türk çocuklarında da hastalığın kontrolü açısından Turbuhaler sisteminin üstünlüğünü göstermiştir.

ÖZET

Bu çalışma orta-ağır derecede bronşial astımı olan Türk çocuklarında Turbuhaler ve ölçülü doz inhaler sistemlerinin etkinliğinin karşılaştırılması ve hastaların ilaç tercihlerinin sorgulanması amacı ile yapıldı

Çalışmaya toplam 28 olgu alındı. Allerjenlerle epidermal deri testleri ve allerjen spesifik IgE antikoru taramaları ile duyarlı oldukları allerjenler araştırıldı. Hastalar rastgele seçilerek yarısına ölçülü doz inhaler ile, diğer yarısına Turbuhaler sistemi ile budesonid başlandı. İki aylık süre sonunda her hastanın tedavisi değiştirilerek diğer sistem uygulanmaya başlandı. Dört ay süre ile hastalardan her gün evlerinde Peak flow metre ile sabah, öğle, akşam ölçtükleri PEFR'lerini, β_2 agonist kullanım miktarlarını ve uyku durumları, aktiviteleri, öksürük, balgam miktarı ve hırıltı düzeylerini sorgulayan semptom skorlamalarını kaydetmeleri istendi. Her iki sistem için 2'şer kez olmak üzere en az toplam 4 kez (her ay) solunum fonksiyon testleri yapıldı. Çalışma sonunda hastalara ilaç tercihlerini sorgulayan bir anket uygulandı.

İki sistem karşılaştırıldığında; hastaların FEV₁, PEFR'leri, sabah, öğle, akşam PEF ölçümleri ve diüurnal variabilite değerleri açısından anlamlı farklılık olmadığı, bunun yanısıra Turbuhaler sisteminde β_2 agonist kullanma miktarının ve toplam semptom skorlama sıklığının daha az olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı. Hastaların 23'ünün anket sonucunda Turbuhaler sistemini tercih ettikleri gözlemlendi.

Çalışmamızda her iki sistemin etkinliği açısından belirgin farklılık saptanmadı. Ancak semptom sıklığının ve β_2 agonist kullanımının Turbuhaler sisteminde daha az olması, daha da önemlisi hastaların çoğunun bu sistemi seçmiş olması hastalığın kontrolü açısından tercih aşamasında Turbuhaler sisteminin üstün olduğunu göstermiştir.

REFERANSLAR:

- 1) Frank A Oski (ed): Principles and Practise of Pediatrics 2nd Edition. Philadelphia, 1994; sec 14 2.2
- 2) Selçuk Z I, Çağlar T, Topal T. Prevalance of allergic disease in primary school children in Edirne, Turkey European Respiratory Society Annual Congress. Barcelona, İspanya. 16-20 Eylül 1995 Eur Respir S ; 8 (suppl 19): 1075
- 3) Sapan N, Öneş Ü, Somer A, Yalçın İ, Dişçi R, Güler N, Salman N. İstanbul'daki ilkokul çocuklarında bronşial astma prevalansı. İstanbul Tıp Fakültesi 13. Kurultayı 27-30 Eylül 1995. Conrad oteli, İstanbul Bildiri özetleri kitabı: 8.
- 4) CIBA Foundation Guest Symposium Terminology, definitions, classification of chronic pulmonary emphysema and related conditions Thorax 1958; 14: 286
- 5) American Thoracic Society Committee on diagnostic standarts definitions and classification of chronic bronchitis, asthma and pulmonary emphysema Am Rev Respir Dis 1962; 85: 762
- 6) Djukonovic R, Wilson J, Lai C, Hawath PH, Holgate ST The safety aspects of fiberoptic bronchoscopy and endobronchial biopsy in asthma. Am Rev Respir Dis 1991; 143: 772-77
- 7) Beasley R, Roche WR, Saberst SA, Holgate ST Celluler events in the bronchi in mild asthma and after bronchial provocation. Am Rev Respir Dis 1989; 139: 806-17.
- 8) Laitinen LA, Laitinen A, Haahtela T Airway mucosal inflamation even in patients with newly diagnosed asthma. Am Rev Respir Dis 1993; 147: 697-704.
- 9) Beasley R, Burgess C, Crane J, Pearce N, Roche W Pathology of asthma and its clinical implications. J Allergy Clin Immunol 1993; 92: 148-54.

- 10) Global Initiative For Asthma. Global strategy for asthma management and prevention
NHLBI/WHO workshop report. National Heart, Lung and Blood Institute Publication
Number 95-3659, January 1995.
- 11) Busse W. William et al. Mechanism of airway inflammation in asthma. *Am Rev of Respir Dis*
1993; 147: 20
- 12) M. L. Lohmann et al. Pulmonary macrophages. *Eur Respir J* 1994; 7: 1678-1689
- 13) Cockerolt DW, O'Byrne PM. Mechanism of airway hyperresponsiveness, in Weis EB, Stein
M (eds) *Bronchial asthma, Mechanisms and therapeutics*, 3rd ed. Boston, Little Brown,
1993; ch4.
- 14) Khair O. A, et al. Effect of *Haemophilus influenzae* endotoxin on the synthesis of IL-6, IL-
8, TNF α and expression of ICAM-1 in cultured human bronchial epithelial cells. *Eur Respir*
J 1994; 7: 2109-2116.
- 15) Krogel C, JA Werner. Pulmonary immune cells in health and disease. The eosinophil
leucocyte (Part II) *Eur Respir J* 1994; 7: 743-760.
- 16) Bosquet J et al. Asthma a disease remodelling the airways. *Allergy* 1992; 47: 3-11
- 17) March DG, Lockhart A, Holgate ST (eds) *The genetics of asthma*. Oxford, Blackwell
Scientific 1993.
- 18) Sibbald B, Horn MEC, Brain EA, Gegg I. Genetic factors in childhood asthma. *Thorax*
1980; 35: 671-4
- 19) Sibbald B, Turner-Worwick M. Factor influencing the prevalence of asthma among first
degree relatives of extrinsic and intrinsic asthmatics. *Thorax* 1979; 34: 332-7.
- 20) Cookson WOCM, Sharp PA, Faux JA, Hopkin JM. Linkage between immunoglobulin E
responses underlying asthma and rhinitis on chromosome 11q. *Lancet* 1989; 1: 1292-95

- 21) Cookson WOCM, Hopkin JM. Maternal inheritance of atopic IgE responsiveness on chromosome 11q. *Lancet* 1992; 34: 381-84.
- 22) Van Leeuwen BH et al. Molecular organisation of the cytokine gene cluster, involving the human IL-3, IL-4, IL-5 and GM-CSF genes on human chromosome 5. *Blood* 1989; 73: 1142-1144.
- 23) O'Hehir RE, Mach B, Berte C, Greenlaw R et al. Direct evidence for a functional role of HLA-DRB3 gene product in the recognition of *Dermatophagoides* sp by helper T cell clones. *Int Immunol* 1990; 2: 885-92.
- 24) Andrea S, Axelson O, Bjorksten B et al. Symptoms of bronchial hyperactivity and asthma in relation to environmental factors. *Arch Dis Child* 1988; 63: 473-78.
- 25) Malfino NA, Wright SC, Katz I. Effect of low concentrations of ozone on inhaled allergen responses in asthmatic subjects. *Lancet* 1991; 338: 199-203.
- 26) Khot A, Burn R, Evans N, Lenney C, Lenney W. Seasonal variation and time trends in childhood asthma in England and Wales 1975-81. *Br. Med J* 1984; 289:235-7.
- 27) Sporik R, Heymann PW, Platts, Mills TAE. Indoor allergens and asthma. In Tinkleman E, Naispitz C (eds) *Childhood Asthma* 1992, ed 2. New York, Decker.
- 28) Kalyoncu AF, Çöplü L, Emri AS, Selçuk ZT, Kolaçan B, Kocabaş A, Akkoçlu A, Erkan L, Şahin AA, Barış Yİ. Survey of the allergic status of patients with bronchial asthma in Turkey; a multicenter study. *Allergy* 1995; 50: 451-55.
- 29) Aydılek R, Kaya N, Gülbaran Z, Kartaloğlu Z, İlvan A, Cerrahoğlu K. Çeşitli allerjik hastalıklara ait klinik ve laboratuvar özellikler. *Bezm-i alem Valide Sultan Vakıf Gureba Hastanesi* 1989; 16: 47-51.
- 30) Middleton JrE, Reed CE, Ellis EF. *Allergy principles and practice*. The CV Mosby Co. St Louis 1983.

- 31) Sherrill DL et al Longitudinal effects of passive smoking on pulmonary function in New Zealand children *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1136-41.
- 32) Nicholson KG, Kent J, Ireland DC. Respiratory viruses and exacerbations of asthma in adults. *Br Med J* 1993; 307: 932-86
- 33) Calhoun WJ, Swenson CA, Dick EC et al. Experimental rhinovirus 16 infection potentiates histamine release after antigen bronchoprovocation in allergic subjects *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1267-73.
- 34) Minor IE, Dick EC, De Meo AN et al. Viruses as precipitants of asthmatic attacks in children. *JAMA* 1974; 227: 502-7.
- 35) Holgate ST. Cells, cytokines and inflammation in asthma. International conference of American Academy of Allergy and Immunology March 1995 New York Proceeding Book : 1-38.
- 36) Patterson R, Grammer LC, Greenberger PA, Zeiss CR. *Allergic Disease* JB Lippincott Co Philadelphia 1993
- 37) Cockcroft DW, O'Byrne PM. Mechanisms of airway hyperresponsiveness, in Weis EB, Stein M (eds) *Bronchial asthma. Mechanisms and therapeutics*, 3rd ed Boston, Little Brown 1993: sec 4.
- 38) O'Byrne PM. Airway responsiveness to pharmacological agents, in Clark TJH, Goodfrey S and Lee TH (eds) *Asthma* 3rd ed, Chapman Hall Medical London 1992: sec 4
- 39) Maurer JR, Mclean PA, Cooper JD, Chamberlain DW, Grossmann RF, Zamel N and the Toronto Lung Transplant Group. Airway hyperreactivity in patients undergoing lung and heart lung transplantation. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 1038-41
- 40) Barnes DJ. Muscarinic receptor subtypes in airways. *Eur Respir J* 1993; 6: 328-31

- 41) Barnes PJ, Baranivk JN, Belvisi MG: Neuropeptides in respiratory tract. Part I Am Rev Respir Dis 1991; 44: 1187-88.
- 42) Allergy, Asthma and Immunology from Infancy to Adulthood Bierman, Pearlman, Shapiro, Busse Third Edition. W B. Saunders Company 1996; sec: 32-33
- 43) Crompton GK (ed). Turbuhaler Inhalation System, a clinical monograph Oxford Clinical Communications 1993; 9-10.
- 44) Behrman RE (ed): Nelson Textbook of Pediatrics 14th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1992, sec 11 41.
- 45) Eggleston PA, Word BH, Pierson WE, et al Radiographic abnormalities in acute asthma in children Pediatrics 1974; 54: 442.
- 46) Hetzel MR, Clark IJH Comparison of normal and asthmatic circadian rhythms in peak expiratory flow rate Thorax 1980; 35: 732-38.
- 47) Sly PD, Robertson CF. A review of pulmonary function testing in children J Asthma 1990; 27(3): 137.
- 48) Smith HR, Irwin CG, Cherniack RM The utility of spirometry in diagnosis of reversible airways obstruction Chest 1992; 101: 1577-81.
- 49) National Heart, Lung and Blood Institute National Asthma Education Program Expert Panel Report: Guidelines for the diagnosis and management of asthma US Publication no: 91-3042. US Department of Health and Human Services National Institutes of Health, Bethesda
- 50) Global Strategy for Asthma Management and Prevention NHLBI/WHO Workshop Report. Brasil 1995

- 51) Expert panel report, national evcation program National Heart, Lung and Blood Institute: Guidelines for the diagnosis and management of asthma Asthma mortality. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88: 447-450.
- 52) Coleman RA, Nials AI, Vardey CJ et al Effects of salmetreol, albuterol and formeterol on human bronchial smooth muscle. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 387.
- 53) Persson CGA. Overview of effects of theophylline *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78: 780-7
- 54) Stempel DA, Szefer JJ Asthma; Manegement of chronic asthma. *Pediatr Clin North Am* 1992; 6: 1293-1310
- 55) Szefer SJ. Glucocorticoid therapy for asthma: Clinical pharmacology. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88: 147-165
- 56) Juniper EF, Kline PA, Vanzielegem MA et al. Effect of long term treatment with an inhaled corticosteroid (budesonide) on airway hyperresponsiveness and clinical asthma in nonsteroid dependent asthmatics *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 832-836
- 57) Jenkins CR, Woolcock AJ Effect of prednisone and beclamethasone diprionate on airway responsiveness in asthma: A comperative study *Thorax* 1988; 43: 378-384.
- 58) American Academy of Allergy Study Group. Comparison of aerosol beclamethasone and oral theophylline as primary treatment of chronic asthma: III Adverse effects *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 207.
- 59) Balfour-Lynnl. Growth and childhood asthma. *Arch Dis Child* 1986; 61: 1049-1055.
- 60) International Consensus Report on Diagnosis and Treatment of Asthma. *Eur Respir J* 1992; 5: 601-41
- 61) Wetterlin K Turbuhaler. A new powder inhaler for administration of drugs to the airways. *Pharm Res* 1988; 5: 506-8.

- 62)Duncan J, Ning AC, Crompton GK. Clinical assessment of a new multidose nonpressurized metered-dose inhaler. *Drug Invest* 1990; 2: 136-7
- 63)Brown PH, Greening AP, Crompton GK. Peak inspiratory flow rates in acute asthma: are they adequate for efficient use of a Turbuhaler? *Thorax* 1992; 47: 239.
- 64)Pedersen S, Hansen OR, Fuglsang G. Influence of inspiratory flow rate upon the effect of a Turbuhaler. *Arch Dis Child* 1990; 65: 308-10.
- 65)Seddon PC, Heaf DP. How well do children use dry powder inhalers? *Thorax* 1990; 45: 815.
- 66)Hultquist C, Ahlström H, Kjellmann NI et al. A double-blind comparison between a new multidose powder inhaler (Turbuhaler) and metered dose inhaler in children with asthma. *Allergy* 1989; 44: 467-70
- 67)Ribeiro LB. A comparison of Bricanyl Turbuhaler and Berotec dry powder inhaler in asthmatic children. *Eur Respir J* 1989; 2 (suppl 8): 858
- 68)Thorsson L, Edsbackers, Conradson TB. Lung deposition of budesonide from Turbuhaler is twice that from a pressurized metered dose inhaler (pMDI). Abstracts from the British Thoracic Society Winter Meeting, London, 9-11 December 1992:13
- 69)Borgström L, Newman S. Total and regional lung deposition of terbutaline sulphate inhaled via a pressurized MDI or via Turbuhaler. *J Aerosol Med* 1991; 4: 10
- 70)Hilton S. An audit of inhaler technique among asthma patients of 34 general practitioners. *Br J Gen Pract* 1990; 40: 505-6.
- 71)Goren A, Noviski N, Springer C, Maayan S, Godfrey S, Stahl E. The ability of young children to use a powder inhalation device (Bricanyl Turbuhaler) efficiently. *Eur Respir J* 1991; 4 (suppl 14): 242s

- 72) Godfrey S. The very young patient in, Inhalation therapy problems and prospects. Highlights from a symposium in Madeira, Portugal. Chester, England: Adis International, 1990:4.
- 73) Van Spiegel PI. Airflow characteristics of breath-actuated inhalers. In: Turbuhaler, a non-CFC metered dose inhaler. Report of a symposium held at the 8th Congress of The International Society for Aerosols in Medicine, Davos, Switzerland, April 1991. Amsterdam: Excerpta Medica, 1992: 6-7.
- 74) Palmer PES. Radiologic considerations of asthma. Bronchial Asthma Principles of Diagnosis and Treatment. 2nd ed. New York: Gruna, Stratton 1986; 153-187
- 75) Pauwels RA, Hargreave FE, Camus P, Bukoski M. Chest 1996; 110: 53-7

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasındaki değerli katkılarından dolayı Prof.Dr.Olcay YEĞİN ve Yrd.Doç.Dr.Gayaz AKÇURŞİN'e teşekkür ederim

Dr.Aşkın ERSAY GÜRA
Antalya, 1997

AKDENİZ UNIVERSİTESİ
MERKEZ KÜTÜPHANESİ