

# Çocukluk Çağı Astımında Yarı Dozda Flutikazon Propionatın Etkinliğinin Budezonid ve Beklametazon Propionat İle Karşılaştırılması

COMPARING THE EFFICACY AND SAFETY OF FLUTICASONE PROPIONATE AT THE HALF DOSE OF BUDESONID AND BECLAMETASONE DIPROPIONATE IN CHILDHOOD ASTHMA

Dr.Fazilet KARAKOÇ\*, Dr.Bülent KARADAĞ\*, Dr.Arif KUT\*, Dr.Serap BAKAÇ\*\*, Dr.Elif DAĞLI\*\*\*

\* Uz., Marmara Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,

\*\* Marmara Üniversitesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Solunum Fizyoterapisti,

\*\*\*Prof., Marmara Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, İSTANBUL

## Özet

**Amaç:** Bu çalışma çocukluk çağı astımında yarı dozda flutikazon propionat'ın (FP) etkinliğini ve güvenilirliğini budezonid (BUD) ve beklametazon dipropionat (BDP) ile karşılaştırmak amacı ile planlanmıştır.

**Metod:** Kullanmakta oldukları BUD (n= 52) ve BDP (n=44) ile astım semptomları kontrol altında olan, orta-ağır astımlı toplam 96 çocuk çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma boyunca hastalar sabah-akşam PEF ölçümlerini, semptom skorlarını ve  $\beta_2$  agonist ihtiyaçlarını kaydetmişlerdir. Ek olarak her üç haftada bir klinik ziyaretlerle akciğer fonksiyon testleri ölçülmüştür. Altıncı haftanın sonunda ilaçları yarı dozda FP'a değiştirilmiş ve hastalar 6 hafta daha izlenmişlerdir. Her tedavi protokolünü takiben plazma kortizol ve osteokalsin düzeyleri ölçülmüştür. Bulgular: Altı haftalık FP tedavisini takiben her iki grupta da (BUD ve BDP) belirgin bir obstrüksiyon ortaya çıkmadan FEV<sub>1</sub> ve FEF<sub>25-75</sub>'te küçük fakat istatistiksel anlamlı bir azalma olduğu görülmüştür. BUD ve BDP grubundaki hastaların sabah- akşam PEF ölçümlerinde ya da günlük PEF varyasyonlarında 6 haftalık FP tedavisini takiben anlamlı bir değişiklik meydana gelmemiştir. Ayrıca 6 haftalık FP tedavisi- nin öncesi ve sonrasında osteokalsin ve bazal kortizol dü-zeylerinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır (p>0.05).

**Sonuç:** BUD ve BDP'nin yarı dozunda FP, hastalığın klinik kontrolünü sağlıyor gibi görünmekle birlikte, akciğer fonksiyon testlerindeki hafif fakat istatistiksel anlamlı azalma çocukluk çağı astımında FP'nin BUD ve BDP'nin iki katı kadar etkin olmadığının bir göstergesi olabilir. Bu bulguların uzun dönem çalışmalarla kontrol edilmesinin uygun olacağı düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Astım, İnhaled kortikosteroidler, Flutikazon propionat

T Klin Pediatri 2001, 10:70-78

## Summary

**Aim:** This study was designed to compare the efficacy and safety of FP at the half dose of BUD and BD in childhood asthma.

**Methods:** A total of 96 moderate to severe astmatic children (9,6±2.17 years) whose asthma was already controlled on BUD (n=52) or BD (n=44) were recruited into the study. During the study the patients recorded morning and evening peak expiratory flow rate (PEFR), symptom scores and use of  $\beta_2$  agonist medication. In addition pulmonary function test were measured at clinical visits every three week. Patients were followed on the initial medication for 6 weeks. At the end of 6 weeks drugs were switched to a half dose of FP and the subjects were followed another 6 weeks. Osteocalcin (OC) and plasma cortisol levels were measured after each treatment period.

**Results:** After six weeks of FP treatment there was a small, but statistically significant decrease in FEV<sub>1</sub> and FEF<sub>25-75</sub> in both groups (BUD or BD) without any significant obstruction. There were no significant change in the morning and evening PEF measurements and diurnal PEF variations after 6 weeks treatment with FP compared with BUD and BD treatments. In addition there were no significant changes in basal cortisol and osteocalcin levels before or after six weeks of FP treatment (p>0.05).

**Conclusion:** Although FP at the half dose of BUD or BD seems to maintain reasonable symptom control of the disease, mild but significant decrease in lung function parameters may indicate that FP may not be twice potent as BUD or BD in childhood asthma by evaluation of lung functions which must be further verified with long-term studies

**Key Words:** Asthma, Inhaled corticosteroids, Fluticasone propionate

T Klin J Pediatr 2001, 10:70-78

**Geliş Tarihi:** 09.06.2000

**Yazışma Adresi:** Dr.Fazilet KARAKOÇ  
Bahar Sitesi A5 Blok No:21/12  
Koşuyolu, İSTANBUL

Astım erişkin ve çocukluk çağında en sık rastlanılan kronik hastalıktır. Astım sıklığı tüm dünyada, tanıma, metodolojiye ve lokalizasyona bağlı olarak %4 ile %30 arasında değişir (1,2).

Hastalığın patogenezi her geçen gün daha iyi anlaşılakta ve yeni tedavi metodları geliştirilmektedir. Bununla birlikte inhale kortikosteroidler (IKS) halen altta yatan enflamasyonun tedavisinde birinci seçenek olarak en yaygın kullanılan ilaçlardır (3). Özellikle hastalığın erken dönemlerindeki etkin tedavinin akciğerlerdeki yapısal değişiklikleri ve akciğer fonksiyon testlerindeki düşüklükleri önleyebileceği, hatta belki de hastalığın çocukluktan erişkinliğe doğru olan doğal seyrini değiştirebileceği düşünülmektedir (4,5). Bununla birlikte IKS'in özellikle büyüme çağındaki çocuklarda uzun süre kullanılmasının, adrenal fonksiyonlar, büyüme ve kemik metabolizması üzerine olabilecek olumsuz etkileri son yıllarda önemli bir araştırma ve bilimsel merak konusu olmuştur (6). Daha güvenilir bir IKS seçimi astım tedavisinde bütün klinisyenlerin en önemli beklentilerinden biridir. Astımlı hastalarda bugüne kadar değişik IKS preparatlarının etkinliğini ve güvenilirliğini araştıran ve önemli bir bölümü ilaç endüstrisi desteği ile yapılan çok sayıda çalışma yayınlanmıştır. Son yıllarda yapılan bir çok çalışma yeni jenerasyon bir IKS olan flutikazon propionatın (FP), Beklametazon dipropionat (BDP) ve budezonide (BUD) göre iki kat daha güçlü olduğunu ve sistemik etkiler açısından da daha güvenilir olduğunu ileri sürmektedir (7-9). Farklı çalışma protokollerini ve çoğu erişkin hastaları içeren bu çalışmaların bir çoğu tedavilerin etkinliklerinin değerlendirilmesinde ana parametre olarak PEF ölçümlerini kullanmışlardır. PEF ölçümlerinin doz-cevap etkinliğinin ve küçük hava yol obstrüksiyonun değerlendirilmesinde FEV<sub>1</sub> ve FEF<sub>25-75</sub> gibi solunum fonksiyon test parametreleri kadar hassas olmadığı düşünülmektedir.

Bu nedenle kliniğimizdeki tedavi protokollerine esas oluşturması amacı ile yarı dozda FP'nin etkinliğini ve güvenilirliğini BUD ve BDP ile karşılaştıran bu çalışmanın yapılması planlanmıştır. Çalışmamızda tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde benzer çalışmalarda yaygın olarak kullanılan PEF ölçümleri ve semptom kart kayıtlarına ek olarak solunum fonksiyon test parametreleri de göz önüne alınmıştır.

### Materyel ve Metod

Çalışmaya Marmara Üniversitesi Çocuk

Göğüs Hastalıkları polikliniğinden izlenmekte olan 6-15 yaşları arasında orta-ağır astmatik 96 çocuk dahil edilmiştir.

### Çalışmaya dahil edilme kriterleri

Kullanmakta oldukları BUD (n=52) ve BDP (n=44) ile semptomları kontrol altında olan, solunum fonksiyon testi ve PEF ölçümlerine uyum gösterebilen ve inhalasyon tekniğini doğru olarak uygulayabilen hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

### Çalışma dışında bırakılma kriterleri

Halen kullanmakta olduğu BDP ve BUD ile semptomları kontrol altında olmayan, son bir ay içinde alt solunum yolu enfeksiyonu geçirme öyküsü olan, dört hafta öncesine kadar kısa süreli oral steroid ihtiyacı olan ya da son üç ayda üçten daha fazla oral steroid ihtiyacı olan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır.

### Çalışma Planı

Hastalar, her üç haftada bir toplam beş klinik vizit ile değerlendirilmiştir (12 hafta). BUD kullanan 52, BDP kullanan 44 hasta, 6 hafta süre ile bu tedaviler ile izlenmiş, 6.haftanın sonunda hastaların tedavisi BUD ve BDP'nin yarı dozunda FP'a değiştirilmiş ve hastalar yeni ilaçları ile 6 hafta daha izlenmişlerdir. Şekil 1'de çalışma planı görülmektedir.

### Solunum Fonksiyon Testleri Ölçümü

Çalışma süresince her klinik vizitte solunum fonksiyon testleri (Vitalograph) spirometre ile üç kez ölçülerek en iyi değerler kaydedilmiştir. Solunum fonksiyon test sonuçları yaşa ve cinsiyete göre normallerin yüzde (%) değeri olarak belirlenmiştir.

### Semptom Kartları ve PEF Ölçümleri

PEF ölçümleri sabah ve akşam aynı saatlerde çalışma ilaçlarını ya da β<sub>2</sub> agonistleri kullanmadan önce 'Mini-Wright PEF metre' ile yapılmıştır. Hastalar PEF ölçümlerini üç kez tekrarlayarak en yüksek değerleri kartlarına kaydetmişlerdir. Daha sonra bu kayıtlar kullanılarak sabah-akşam PEF ölçümleri varyasyonu hesaplanmıştır (Sabah akşam PEF varyasyonu: En yüksek PEF-En düşük PEF/Ortalama PEF X100)

Hastalar gece ve gündüz var olan astım semptomlarını 4 puanlı bir skala kullanarak kartlarına



Şekil 1. Çalışma planı.

kaydetmişlerdir. Ayrıca hastalar çalışma ilacına ek olarak, ihtiyaçları olduğunda  $\beta_2$  agonist kullanmışlar ve bunu da kartlarına kaydetmişlerdir.

#### Osteokalsin ve Sabah Kortizol Düzeyi Ölçümü

Hastaların zaten kullanmakta oldukları BUD ve BDP ile izlendikleri ilk 6 haftanın sonunda ve 6 haftalık FP tedavisini takiben (12. hafta) serum kortizol ve osteokalsin düzeylerinin belirlenmesi için sabah erken saatlerde (8.00-9.00), açlık kan örnekleri alınmıştır. Kortizol ölçümleri radioimmunoassay kullanılarak aynı gün belirlenmiş, osteokalsin ölçümü için ise alınan kan örnekleri testin yapıldığı zamana kadar -20 °C'de saklanmıştır. Osteokalsin radioimmunoassay yöntemi ile (CIS-sur-Yvette, France) belirlenmiştir.

#### Bulgular

Çalışmaya 6-15 yaşları arasında 96 çocuk alınmıştır. Başlangıçta BUD kullanmakta olan 52 çocuğun yaş ortalaması 8.82 yıl ( $\pm 1.64$ ), BDP kullanmakta olan 44 çocuğun yaş ortalaması ise 9.34 yıl ( $\pm 2.65$ ) olarak bulunmuştur. Her iki grup arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ). Tablo 1'de çalışma grubunda yer alan hastaların demografik özellikleri görülmektedir. Her iki grup (BUD ya da BDP) arasında cinsiyet dağılımı ve ve hastaların ortalama boyları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. BUD grubundaki hastaların ortalama IKS dozu 792 mg/gün ( $\pm 201$ ), BDP grubundaki hastaların ise 738 mg/gün ( $\pm 319$ ) olarak bulunmuştur ( $p>0.05$ ). BDP grubundaki

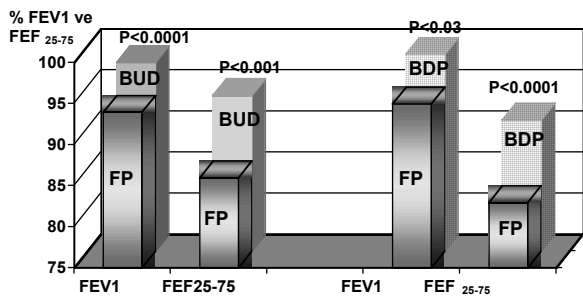
**Tablo 1.** Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri

Tedavi	Budezonid	Beklametazon Dipropionat	P
Sayı	52	44	>0.05
Yaş			
Ortalama $\pm$ SD (aralık)	8.82 $\pm$ 1.64 (6-14)	9.34 $\pm$ 2.65 (6-15)	>0.05
Erkek/Kız	33/19	30/14	>0.05
Boy (cm)			
Ortalama $\pm$ SD (aralık)	129.88 $\pm$ 10.45 (111-164)	134 $\pm$ 16.04 (111-172)	>0.05
Ağırlık (kg)			
Ortalama $\pm$ SD (aralık)	30.83 $\pm$ 8.46 (19-55)	35.95 $\pm$ 13.5 (19-70)	<0.05
IKS dozları ( $\mu$ g/gün)			
Ortalama $\pm$ SD (Doz aralığı)	792.3 $\pm$ 201 (400-1200)	738.6 $\pm$ 319 (200-1500)	>0.05

hastalarda ağırlığın, BUD grubundaki hastalardan istatistiksel anlamlı bir şekilde farklı olması dışında iki grup arasında farklılık saptanmamıştır.

#### Akciğer Fonksiyon Testi Ölçümleri

Şekil 2'de hastaların kullanmakta oldukları BUD ya da BDP ile ve 6 haftalık FP tedavisi sırasında ölçülen solunum fonksiyon testi parametreleri (FVC, FEV<sub>1</sub>, PEF, FEF<sub>25-75</sub>) görülmektedir. Altı haftalık FP tedavisi ile her iki grupta da (BUD ya da BDP) belirgin bir obstruksiyon bulgusu ortaya çıkmamasına rağmen FEV<sub>1</sub> ve FEF<sub>25-75</sub>



**Şekil 2.** BUD ya da BDP tedavisi sırasında (0-6 hafta) ve FP tedavisi sırasında ölçülen ortalama % beklenen FEV<sub>1</sub> ve FEF<sub>25-75</sub> değerleri.

değerlerinde küçük fakat istatistiksel anlamlı bir düşüklük saptanmıştır. Yüzde beklenen FEV<sub>1</sub> değerleri BUD grubunda 98.03±11.46 iken, 6 haftalık FP tedavisi sırasında bu değer 94.77±12.06'ya düşmüştür (p=0.0001). BDP grubunda ise FEV<sub>1</sub>, 99.50±9.33'ten 95.54±10.64'e düşmüştür (p=0.03). Benzer şekilde, % beklenen FEF 25-75 değeri BUD grubunda 6 haftalık FP tedavisi süresince 94.60±24.15'ten 86.25±21.87'ye (p=0.001); BDP grubunda ise 91.83±18.64'ten, 83.68±18.62'ye düşmüştür (p=0.0001). Yüzde beklenen FVC değerlerinde ise, 6 haftalık FP tedavisi sırasında, BUD (p=0.63) ve BDP grubunda (p=0.06) istatistiksel anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Benzeri şekilde % beklenen PEF değerleri de 6 haftalık FP tedavisi ile, BUD (p=0.28) ve

BDP grubunda (p=0.9) değişiklik göstermemiştir.

### Semptom Kartları ve PEF Ölçümleri

BUD ve BDP alan hastalarda 6 haftalık FP tedavisi sırasında sabah ve akşam PEF ölçümlerinde ve PEF varyasyonlarında istatistiksel anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır (p>0.05). Tablo 2'de ise çalışmanın 1.bölümünde hastaların semptom kartları ve PEF ölçümleri sonuçları görülmektedir.

Hastaların BDP tedavisi ile ortalama 2.20±0.83 olan semptom skoru, 6 hafta FP tedavisi sonucunda 1.78±0.37'ye düşmüştür (p=0.012). BUD grubunda ise, FP tedavisi ile semptom skorları 1.68±0.84'den 1.77±0.88'ye artmasına rağmen bu bulgu istatistiksel anlamlı bir farklılığa ulaşmamıştır (p=0.61).

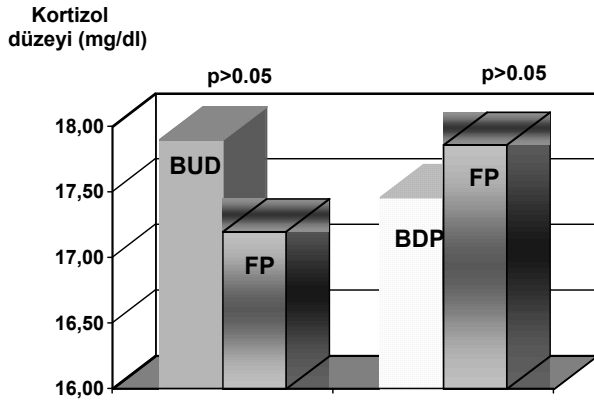
Her iki grupta da (BUD ya da BDP), 6 haftalık FP tedavisi ile  $\beta_2$  agonist ihtiyacında istatistiksel anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır (BUD grubu için p=0.6 ve BDP grubu için p=0.3).

### Serum Kortizol Düzeyi Ölçümleri

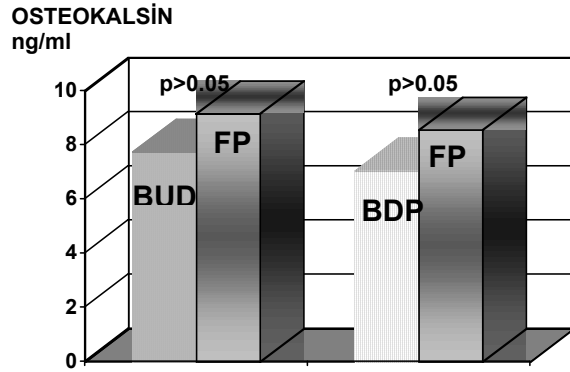
Başlangıçtaki BUD ya da BDP tedavisi ve 6 haftalık FP tedavisini takiben ölçülen sabah serum kortizol düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0.05) (Şekil 3). Ortalama sabah serum kortizol düzeyi BUD tedavisi sırasında 17.98± 5.2 iken, 6 haftalık FP tedavisi sonucunda 17.26±5.32 olarak bulunmuştur

**Tablo 2.** BUD ya da BDP tedavisi (0-6 hafta) ile ve 6 haftalık FP tedavisi süresince (6-12 hafta) hastaların semptom kartları ve PEF ölçümleri sonuçları görülmektedir.

Parametreler	1-3.vizit (0-6 hafta)		3-5.vizit (6-12.hafta)	P
	BUD veya BDP		FP	
Sabah (L/dk)	PEFR	BUD 262±72	265±71	=0.49
		BDP 291±120	291±107	=0.87
Akşam (L/min)	PEFR	BUD 264±72	261±70	=0.85
		BDP 290±121	291±107	=0.89
Sabah/Akşam PEF varyasyonu (%)		BUD 5.22±5.16	4.22±4.32	=0.1
		BDP 5.51±6.45	4.11±5.09	=0.40
Günlük semptom skoru		BUD 1.68±0.84	1.77±0.88	=0.61
		BDP 2.20±0.83	1.78±0.37	=0.012
$\beta_2$ agonist ihtiyacı olan gün sayısı		BUD 3.7±4.5	3.2±5.44	=0.6
		BDP 3.6±5.4	2.75±4.5	=0.3



**Şekil 3.** BUD ve BDP tedavisi ve 6 hafta FP tedavisini takiben ortalama sabah kortizol düzeyleri.



**Şekil 4.** BUD ya da BDP ve 6 hafta FP tedavisini takiben osteokalsin düzeyleri.

(p=0.45). BDP grubunda ise bu değer FP tedavisini takiben 17.46±5.43'ten, 17.86±5.80'e değişmiştir (p=0.73). Toplam 12 haftalık izlemin yapıldığı çalışma süresince BUD, BDP ya da FP tedavisi alan hiçbir hastada klinik olarak anlamlı bir adrenal supresyon bulgusu saptanmamıştır

### Serum Osteokalsin Düzeyleri

BUD ya da BDP tedavisi ile ve 6 haftalık FP tedavisini takiben ölçülen serum osteokalsin düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0.05) (Şekil 4). Ortalama serum osteokalsin düzeyi BUD tedavisi sırasında 7.24±5.84 ng/ml iken, 6 haftalık FP tedavisi sonucunda 9.16 ± 4.02 ng/ml olarak bulunmuştur (p=0.12). BDP grubunda ise başlangıçta 7.09±6.10 ng/ml

olan osteokalsin düzeyi, FP tedavisini takiben 8.55±5.60 ng/ml olarak bulunmuştur (p=0.17).

### Tartışma

Etkinlikleri yıllardır kanıtlanmış olan IKS'ler hafif intermitan astım dışındaki tüm klinik astım tiplerinde ilk seçenek ilaç olarak tüm dünyada yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (3). Aynı klinik etkiyi daha az sistemik aktivite ile elde edebilmek amacı ile yeni inhale kortikosteroidlerin geliştirilmesinde büyük çabalar harcanmaktadır. Yeni jenerasyon bir glukokortikoid olan FP'nin BUD ve BDP'den iki kat daha güçlü olduğunu ileri süren çeşitli çalışmalar vardır (10-18).

Barnes ve arkadaşları BUD ve BDP tedavilerini, yarı dozda FP tedavisi ile karşılaştıran, çocuk ve yetişkin hastaları içeren 14 çalışmayı bir meta-analiz yaparak incelemişlerdir (8). Bu çalışmada ortalama sabah PEF ölçümlerindeki değişiklikler, IKS preparatının etkinliğinin değerlendirilmesi için ana parametre olarak belirlenmiştir. Çeşitli doz aralıklarında BUD ve BDP'nin etkinliği, yarı dozda FP ile karşılaştırılmış ve yarı dozda FP'nin BUD ve BDP kadar etkin olduğu ileri sürülmüştür. Meta-analize dahil edilen sadece iki çalışma çocuk yaş grubunu içermektedir (12,15). Bizim bilgilerimize göre BUD ve BDP'yi yarı doz FP ile karşılaştıran sadece az sayıda pediatrik çalışma yayınlanmıştır (12,13,15,17).

Ferguson ve arkadaşları 4-12 yaşları arasında 333 çocuğun dahil edildiği bir çift-kör, randomize bir çalışma ile 400 µg/gün FP'nin etkinliğini 800 µg/gün BUD ile karşılaştırmışlardır. Her iki tedavi arasında astım semptom skorları, β<sub>2</sub> agonist ihtiyaçları açısından farklılık saptanmamakla birlikte PEF ölçümleri FP kullanan hastalarda daha iyi olarak bulunmuştur (13). Benzer şekilde Williams ve arkadaşları 4-12 yaşları arasında 333 çocukta, çift-kör, randomize bir çalışma ile 400 µg/gün FP ile 800 µg/gün BUD'in etkinliğini karşılaştırmışlardır. Dört haftalık tedaviyi takiben PEF ölçümleri FP grubunda %5.4 artarken, BUD grubunda bu artış %0.69 olarak bulunmuş ve yarı dozda FP'nin BUD'den daha etkili olduğu ileri sürülmüştür (12).

Ayrıca BDP'nin etkinliğini yarı dozda FP ile karşılaştıran çalışmalar mevcuttur. Gustaffson ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada 200

$\mu\text{g}/\text{gün}$  FP'nin etkinliğini,  $400 \mu\text{g}/\text{gün}$  BDP ile karşılaştırmışlardır. PEF ölçümleri göz önüne alındığında yarı dozda FP, BDP'den daha etkin görünmekle birlikte, her iki tedavi grubu arasında FEV<sub>1</sub> değerleri, sabah-akşam PEF varyasyonları, semptomsuz geçen gün sayısı ve astım skorları açısından farklılık bulunmamıştır (15). Fitzgerald ve arkadaşları ise  $750 \mu\text{g}/\text{gün}$  FP'nin etkinliğini,  $1500 \mu\text{g}/\text{gün}$  BDP ile karşılaştırmışlardır. Her iki tedavi grubu arasında sabah-akşam PEF ölçümleri,astım semptomları ve FEV<sub>1</sub> değerleri arasında bir farklılık saptanmamıştır ve FP'nin yarı dozda, BDP kadar etkin olduğu ileri sürülmüştür (17).

Sonuç olarak, BUD ve BDP'nin yarı dozunda FP'nin PEF ölçümleri üzerine olan etkisinin BUD ve BDP'den daha iyi olduğunu ileri süren bu çalışmalarda benzeri bir üstünlük ölçülen solunum fonksiyon testi parametrelerinde (FEV<sub>1</sub> ve/veya FVC) saptanmamıştır (13,15,17). Bazı çalışmalarda ise solunum fonksiyon testleri değerlendirmeye alınmamıştır (12). Ayrıca çalışmaların hiç birinde FEF<sub>25-75</sub> ya da FEV<sub>1</sub>/FVC oranı gibi klinikte küçük hava yolu obstrüksiyonunun değerlendirilmesinde önemli olduğu düşünülen parametreler dikkate alınmamıştır.

Astımı olan çocukların %75'inden fazlasında hafif ve epizodik semptomlar vardır. Bu çocuklarda PEF ölçümleri aralıklı olarak normal olabileceği için bu yöntem hastalığın tanısında ve takibinde kullanmak için uygun değildir. PEF değerleri ölçüm sırasında hastanın gösterdiği efor ile direkt ilişkilidir ayrıca bazı çocuklar geliştirdikleri manevralarla (öksürük ya da dilin kullanılması gibi) yapay olarak yüksek PEF ölçümleri üretebilirler ki bu da hava yollarının gerçek durumunun değerlendirilmesine engel olur. PEF ölçümleri, büyük hava yolları, özellikle trakeanın çapı ile ilgili durumu yansıtır. Bu nedenle normal değerler astımlı hastalarda varolabilecek küçük hava yolu obstrüksiyonunu gizleyebilir. (19-21).

Astımlı hastalarda PEF ölçümleri çeşitli tedavileri birbirleri ile karşılaştırmak ya da tedavinin etkinliğini monitorize etmek amacı ile yaygın olarak kullanılmasına rağmen, solunum fonksiyon testi ölçümleri halen tanı ve takipte elimizdeki en değerli yöntemdir (22).

Ayrıca orta-ağır astımı olan çocuklarda,  $100 \mu\text{g}/\text{gün}$  gibi küçük IKS dozları ile bile semptomlar, PEF ölçümleri ve  $\beta_2$  agonist kullanımı üzerine belirgin bir klinik etki görülmektedir. IKS dozunun  $20-400 \mu\text{g}/\text{gün}$ 'e arttırılması PEF ölçümlerinde ve semptom skorlarında daha fazla bir iyileşme sağlamamasına rağmen FEV<sub>1</sub> ve FEF<sub>25-75</sub> değerlerinde istatistiksel anlamlı bir artışa yol açmaktadır (23). Benzeri sonuçlar yetişkin çalışmalarında da mevcuttur (24). Bu nedenle düşük dozlar kullanılmadığında ya da rutin doz-cevap çalışmaları yapılmadığında iki tedavi arasındaki farklılıkları belirlemek zordur. Bir ilaç için yüksek diğeri için yüksek bir doz belirlendiğinde, etkinliklerin karşılaştırılması için sadece PEF ölçümleri ve semptom kart kayıtları inceleniyorsa iki tedavi arasında bu parametreler arasında fark bulunmaması bu ilaçların belirtilen dozlarda eş etkinliğe sahip olduklarını göstermeyebilir (25).

BUD ve BDP'in etkisini yarı dozda FP tedavisi ile karşılaştırdığımız bu çalışmada, etkinliği değerlendirmek için sabah-akşam PEF ölçümlerine ek olarak her klinik vizite ölçülen solunum fonksiyon parametrelerini de kullandık. Bizim çalışmamızda da daha önce yapılmış çalışmaların sonuçları ile uyumlu olarak BUD ve BDP'nin yarı dozunda FP'nin, sabah-akşam PEF ölçümleri, PEF varyasyonları, astım semptom skoru ve  $\beta_2$  agonist ihtiyacı üzerine BUD ve BDP'ye benzer etkileri olduğu ve yarı dozda FP'nin hastalığın klinik kontrolünü en az BUD ve BDP kadar, etkin bir şekilde sağladığı görülmüştür. Bununla birlikte, 6 haftalık FP tedavisini takiben FEV<sub>1</sub> ve FEF<sub>25-75</sub>'te küçük, fakat istatistiksel anlamlı bir düşüklük saptanmıştır. Bizim çalışmamızda, hastaların zaten kullanmakta olduğu BUD ve BDP ile hastalığın tam kontrolünün sağlanmış olması ve solunum fonksiyon testlerinin çalışmanın başlangıcında normal sınırlar içinde olması nedeni ile FP tedavisini takiben FEV<sub>1</sub> ve FEF<sub>25-75</sub> değerlerinde meydana gelen düşüklüğün klinikte önemli değişiklikler oluşturmadığı görüşündeyiz. Sonuç olarak FP'nin BUD ve BDP'nin iki katı kadar etkili olduğu görüşünden yola çıkarak, solunum fonksiyon testleri değerlendirmeye alınmadan hastaların tedavilerinde değişiklikler yapılmasının, özellikle sınırda solunum fonksiyon testleri olan hastalarda obstrüksiyon bulgularına yol açabileceği ve hastalığın

gidişini kötüleştirilebileceği görüşündeyiz.

Adrenal supresyon IKS'in en ayrıntılı olarak incelenen sistemik yan etkilerinden biridir ve bugüne kadar bu konu ile ilgili yapılmış çok sayıda çalışma mevcuttur. Çalışmaların büyük bir çoğunluğu 400 µg/gün ve daha düşük dozlarda IKS tedavisinin kullanılan preparattan bağımsız olarak adrenal supresyona yol açmadığı gösterilmiştir (25-29). Yeni jenerasyon bir IKS olan FP'nin sistemik biyoyararlanımının diğer preparatlara oranla ihmal edilebilir düzeyde olmasına rağmen bire bir dozlarda BDP, BUD ya da Triamsinolona göre daha fazla adrenal supresyona yol açtığı gösterilmiştir. FP'nin glukokortikoid reseptör afinitesinin yüksek olması, FP'nin reseptöre diğer IKS'den daha uzun süre bağlı kalması, doku ve kanda birikmesi gibi faktörlerin hepsinin bu artmış sistemik aktivasyonla ilişkili olabileceği düşünülmüştür. BUD ve BDP'yi yarı dozda FP ile karşılaştıran çalışmalara baktığımızda ise FP'nin BUD'den daha az, BDP'ye benzer derecelerde adrenal supresyon yaptığı gösterilmiştir (8). Bizim çalışmamızda da 400-1200 µg/gün BUD ve 200-1500 µg/gün BDP alan hastaların tedavisi yarı dozda FP'ye değiştirildiğinde sabah serum kortizol düzeylerinde anlamlı bir değişiklik meydana gelmemiştir. Çalışma süresince hiç bir hastada serum kortizol düzeyleri normal değerlerin altında bulunmamıştır.

Goldberg ve arkadaşları MDI inhaler tedaviyi 'spacer' aleti ile kullananlarda 24 saatlik idrarda kortizol düzeyi ile değerlendirilen adrenal supresyonun, spacer kullanmadan inhaler tedaviyi kullananlara göre istatistiksel anlamlı olarak daha az görüldüğünü göstermişlerdir (30). Spacer aletinin muhtemelen ağız ve farenkste ilaç depolanmasını ve dolayısı ile sistemik yan etkileri azalttığı ileri sürülmüştür. Bizim çalışmamızda tüm hastalara ilaçlarını spacer ile kullanmaları ve ilaçların kullanımını takiben diş çürükleri oranını azaltmak için dişlerini fırçalamaları önerilmiştir (31). Bu önlemlerin bizim çalışma grubumuzda bazı hastaların oldukça yüksek dozlarda IKS kullanmalarına rağmen muhtemelen yan etkilerin azaltılmasında önemli rol oynadığı düşünülmektedir.

IKS'in büyüme çağındaki çocuklarda uzun süreli ve yüksek dozlarda kullanılmasının kemik metabolizması üzerindeki muhtemel olumsuz etki-

leri son yıllarda ayrıntılı bir şekilde araştırılan konulardan birini oluşturmaktadır. Kemik yapımını ilgilendiren biyokimyasal işaretlerden biri olan osteokalsin yüksek sensitivitesi ve spesifitesi nedeni ile IKS'in kemik metabolizması üzerine etkilerini inceleyen çalışmalarda en sık kullanılan testler arasındadır. IKS alan sağlıklı kişilerde ve astımlı hastalarda osteokalsin düzeylerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (32-36). Bununla birlikte astımlı hastalarda IKS tedavisinden bağımsız olarak osteokalsin düzeylerinin düşük olduğunu gösteren çalışmalar vardır (37). Bu düşüklüğün nedeni kesin olarak anlaşılamamakla birlikte juvenil romatoid artrit gibi diğer bazı enflamatuvar hastalıklarda da osteokalsin düzeylerinde Tümör nekrozis faktör, interlökin1 gibi mediatörlerle ilişkili olarak düşüklük saptanmıştır. Sonuç olarak düşük ya da orta dozlarda IKS'in kemik metabolizması üzerine etkisinin olmadığı ya da minimal olduğu düşünülmektedir. Yüksek dozlarda ise FP'nin BDP'ye oranla daha güvenilir olduğunu gösteren çalışmalar vardır (32).

Bizim çalışmamızda da hastaların başlangıçta kullanmakta oldukları BUD ya da BDP tedavisi ile ve yarı dozda FP tedavisi ile osteokalsin düzeylerinde anlamlı bir değişiklik meydana gelmemiştir. Bu nedenle FP'nin BUD ve BDP'nin yarı dozunda benzer sistemik etkilere sahip olduğu düşünülmüş-tür.

Yarı dozda FP'nin etkinliğini ve güvenilirliğini BUD ve BDP ile karşılaştırmayı amaçladığımız bu çalışmada, yarı dozda FP'nin, sabah-akşam PEF ölçümleri, PEF varyasyonları, astım semptom skoru ve  $\beta_2$  agonist ihtiyacı üzerine BUD ve BDP'ye benzer etkileri olduğu ve hastalığın klinik kontrolünü sağladığı görülmüştür. Ayrıca yarı dozda FP'nin serum kortizol düzeyleri ve osteokalsin düzeyleri ile ölçülen sistemik etkileri BUD ve BDP'den farklı bulunmamıştır.

Bununla birlikte, başlangıçta BUD ve BDP kullanan hastaların ilaçları yarı dozda FP tedavisine değiştirildikten sonraki ilk 6 haftada FEV<sub>1</sub> ve FEF<sub>25-75</sub>'te küçük, fakat istatistiksel anlamlı bir düşüklük saptanmıştır. Astımlı hastalarda özel-

**KAYNAKLAR**

likle hayatın erken dönemlerinde alta yatan enflamasyonun etkin tedavisinin bu hastalarda kalıcı akciğer hasarını önlediği bilinmektedir. Bu nedenle tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde FEV<sub>1</sub> ve FEF<sub>25-75</sub> gibi küçük hava yollarının durumun gösteren parametrelerinde kullanılmasının faydalı olabileceği görülmüştür.

- Global Initiative for asthma: Global strategy for asthma management and prevention. National Heart, Lung and Blood Institute. Publication NIH 1995; 95 :3659.
- Robertson CF, Bishop J, Sennhauser FH, Mallot J. International comparison of asthma prevalence in children: Australia, Switzerland, Chile. *Pediatr Pulmonol* 1993; 16 :219-26.
- Calpin C, Macarthur C, Stephens D, Feldman W, Parkin PC. Effectiveness of prophylactic inhaled steroids in childhood asthma: a systemic review of the literature. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100 :452-7.
- Agertoft L, Pedersen S. Effect of long term treatment with an inhaled corticosteroid on growth and pulmonary function in asthmatic children. *Respir Med* 1994; 88 :373-81.
- Selroos O, Pietinalho A, Löfroos A, Riska H. Effect of early versus late intervention with inhaled corticosteroid in asthma. *Chest* 1995; 108:1228-34.
- Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: A systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999; 159:941-55.
- Sorkness CA. Establishing a therapeutic index for inhaled corticosteroids: Part II comparison of systemic activity and safety among different inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 52-64.
- Barnes NC, Hallett C, Harris AJ. Clinical experience with fluticasone propionate in asthma: a meta-analysis of efficacy and systemic activity compared with budesonide and beclomethasone dipropionate at half the microgram or less. *Respir Med* 1998; 92:95-104.
- O'Byrne PM, Pedersen S. Measuring efficacy and safety of different inhaled corticosteroid preparations. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102:879-86.
- Langdon CG, Capsey LJ. Fluticasone propionate and budesonide in adult asthmatics: A comparison using dry powder inhaler devices. *Br J Clin Pharmacol* 1994; 5:85-99.
- Langdon CG, Thompson A. A multicentre study to compare efficacy and safety of inhaled Fluticasone propionate and budesonide via metered-dose inhalers in adults with mild to moderate asthma. *Br J Clin Pharmacol* 1994; 5:73-84.
- Williams J, Richards KA. Ease of handling and clinical efficacy of fluticasone propionate accuhaler/diskus inhaler compared with turbohaler inhaler in paediatric patients. *B J Clin Pract* 1997; 57:147-53.
- Ferguson AC, Spier S, Manjra A et al. Efficacy and safety of high dose inhaled steroids in children with asthma: a comparison of fluticasone propionate with budesonide. *J Pediatr* 1999; 134:422-7.
- Barnes NC, Marone G, Maria GU, Visser S, utama S, Payne SL. A comparison of fluticasone propionate, 1 mg daily, with beclomethasone dipropionate, 2 mg daily, in the treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 1993; 6:877-84.
- Gustafsson P, Tsanakas J, Gold M et al. Fluticasone propionate 200µg/day, with inhaled beclomethasone dipropionate 400µg/day in mild and moderate asthma. *Arch Dis Child* 1993; 69:206-11.
- Bootsma GP, Dekhuijzen PNR, Festen J, Mulder PGH, Herwaarden CLA. Comparison of fluticasone propionate and beclomethasone dipropionate on direct and indirect measurements of bronchial hyperresponsiveness in patients with stable asthma. *Thorax* 1995; 50:1044-50.
- Fitzgerald D, Asperen P, Mellis C et al. Fluticasone propionate 750mg/day versus beclomethasone dipropionate 1500mg/day: comparison of efficacy and adrenal function in pediatric asthma. *Thorax* 1998; 53:656-61.
- Raphael GD, Lanier, Baker J et al. A comparison of multiple doses of fluticasone propionate and beclomethasone dipropionate in subject with persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103:796-803.
- Stein RT, Martinez FD. Mechanism of disease in childhood asthma. In Taussig LM, Landau LI, LeSouef et al (eds) *Pediatric Respiratory Disease*. Mosby St Louis, Missouri, 1999: 918-35.
- Osmanliiev D, Bowley N, Hunter DM, Pride NB. Relation between tracheal size and forced expiratory volume in one second in young men. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126:179-82.
- Ferguson AC. Persisting airway obstruction in asymptomatic children with asthma with normal peak expiratory flow rates. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82:19-22.
- Spirometry and related tests In Ruppel GL. *Manual of pulmonary function testing*. Mosby, St Louis, 1998: 27-68.
- Pedersen S, Hansen OR. Budesonide treatment of moderate and severe asthma in children: a dose-response study. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95:29-33.
- Dahl R, Lundback B, Malo JL et al. A doseranging study of fluticasone propionate in adults patients with moderate asthma. *Chest* 1993; 104:1352-58.
- Agertoft L, Pedersen S. A randomised, double-blind dose reduction study to compare the minimal effective dose of budesonide and fluticasone propionate diskhaler. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99:773-80.
- Volovitz B, Amir J, Malik H, Kauschanski A, Varsano I. Growth and pituitary-adrenal function in children with severe asthma treated with inhaled budesonide. *N Engl J Med* 1993; 329:1703-08.
- Doull JM, Freezer NJ, Holgate ST. Growth of pubertal children with mild asthma treated with inhaled beclomethasone dipropionate. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1715-19.
- Lipworth BJ, Clark DJ, McFarlane LC. Adrenocortical activity with repeated twice daily dosing of fluticasone propionate and budesonide given via a large volume spacer to



- asthmatic school children. *Thorax* 1997; 52:686-9.
29. Hoekx JCM, Hedlin G, Pedersen W, Sorva R, Hollingworth K, Efthimiou J. Fluticasone propionate compared with budesonide: a double-blind trial in asthmatic children using powder devices at a dosage of 400µg-day. *Eur Respir J* 1996; 9:2263-72.
30. Goldberg S, Algur N, Levi M et al. Adrenal suppression amongst children receiving chronic therapy with inhaled corticosteroid with or without spacer device. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 76:234-8.
31. Kargül B, Tanboğa İ, Ergeneli S, Karakoç F, Dağlı E. Inhaler medicament effects on saliva and plaque pH in asthmatic children. *J Clin Pediatr Dent* 1998; 22:137-40.
32. Bootsma GP, Dekhuizen PNR, Festen J, Mulder PGH, Swinkels LMJW, van Herwaarden CLA. Fluticasone propionate does not influence bone metabolism in contrast to beclomethasone dipropionate. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:924-30.
33. Sorva R, Turpeinen M, Juntunen-Backman K, Karonen SL, Sorva A. Effects of inhaled budesonide on serum markers of bone metabolism in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90:808-15.
34. Pouw EM, Prummel MF, Oosting H, Roos CM, Endert E. Beclomethasone inhalation decreases serum osteocalcin concentrations. *BMJ* 1991; 302:627-8.
35. Toogood JH, Jennings B, Hodsman AB, Baskerville J, Fraher LJ. Effects of dose and dosing schedule of inhaled budesonide on bone turnover. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88:572-80.
36. Teelucksing S, Padfield PL, Tibi L, Gough KJ, Holt PR. Inhaled corticosteroids, bone formation and osteocalcin. *Lancet* 1991; 338:60-1.
37. König P, Hillman L, Cervantes C et al. Bone metabolism in children with asthma treated with inhaled beclomethasone dipropionate. *J Pediatr* 1993; 122:219-26.