

İÇİNDEKİLER

Önsöz	5
1. Tanım ve Genel Bakış	6
1.1 Tanım, epidemiyoloji	6
1.2 Risk faktörleri	10
1.3 Patogenez	14
2. Tanı ve Sınıflama	16
3. Astım İlaçları	23
4. Astım Tedavisi ve Korunma	30
4.1 Hasta – Hekim işbirliği, hasta eğitimi	30
4.2 Risk faktörlerinin belirlenmesi ve korunma	34
4.3 Kontrol değerlendirmesi ve tedavi	39
4.4 Atak tedavisi	47
4.5 Özel durumlarda astım	53
5. Astım rehberinin sağlık sistemine implantasyonu	60
6. Çocuk astımı tanı ve tedavi	62
6.1 Tanı ve sınıflama	62
6.2 Astım ilaçları ve tedavi	66

ÖNSÖZ

Astım, dünyada ve ülkemizde patogenezi, tanı ve tedavisinde tüm ilerlemelere rağmen morbiditesi ve maliyeti yüksek bir hastalıktır. Doğru tanı ve tedavi ile kontrol altına alınabilen bir hastalık olmasına rağmen dünyada ve ülkemizde belirlenen düşük kontrol oranları sadece hastalığın değişken seyrine ve hastaların psikososyal kronik hastalık davranışına bağlanamaz. Bu bağlamda bilinçli hekimlere yol gösterir rehberlerin oluşturulması amaçlanmıştır.

Dünyada ilk 1993 yılında Astım konusunda kurulan işbirliği çerçevesinde Astım Tanı ve Tedavi Rehberlerinin oluşturulması planlanmış, bu amaç gerçekleştirilerek rehberler basılmış, hekimlerin kullanımına sunulmuştur. Bu rehberler yıllar içinde değişen tedavi ve kanıta dayalı bulgulara göre yenilenerek sürdürülmüştür. Dünyadaki bu gelişmeye paralel olarak, Türk Toraks Derneği de en son 2000 yılında yayınladığı Astım Tanı ve Tedavi Rehberini güncelleme kararı almıştır. Yine Türk Toraks Derneği Rehber Hazırlama Rehberi kurallarına uyularak ülkemizin verileri toplanmış, konu ile ilgili eğitimcilerden oluşturulan yazarlar tarafından kanıta dayalı bilgiler derlenerek hazırlanmış ve Türk Toraks Derneği Astım ve Allerji Çalışma Grubu tarafından son şekli verilerek, danışman kişi ve kurumlara sunulmuştur. Bu öneriler doğrultusunda da düzenlemeler yapılmaya çalışılmıştır.

Astım hastalarına yararlı olmayı ilke edinmiş, doğru tanı ve tedavi yönetimi ile hastalığı kontrol altında tutmayı hedefleyen tüm hekimlere Astım Tanı ve Tedavi Rehberi'nin yol gösterici olmasını diliyor, tüm yazar ve danışman kişi ve kurumlara destekleri için teşekkür ederek saygılarımızı sunuyoruz.

Dilşad Mungan - Bilun Gemicioğlu
Rehber Hazırlama Dönemi, Türk Toraks Derneği Astım ve Allerji ÇG Başkanları

BÖLÜM 1

TANIM VE GENEL BAKIŞ

BÖLÜM 1.1

TANIM VE EPİDEMİYOLOJİ

ANAHTAR NOKTALAR

- Astım; vücuttaki birçok hücre ve hücre ürününün rol oynadığı, havayollarının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Kronik havayolu inflamasyonu ve ilişkili bronş aşırı duyarlılığı özellikle geceyarısı veya sabaha karşı hışıltılı solunum, nefes darlığı, göğüste sıkışıklık ve öksürük nöbetlerine yol açar. Bu ataklar genellikle değişen derecede havayolu obstrüksiyonu ile birlikte olup, sıklıkla tedaviyle veya kendiliğinden düzelmektedir. Hastalık kişiye özgü değişken klinik tablolar ve dereceler gösterir.
- Astım uygun bir tedavi ile kontrol altına alınabilir. Astımın kontrol altında olduğunun en iyi klinik göstergesi, az sayıda alevlenme veya atak yaşanmasıdır.
- Astımın dünyada yaklaşık 300 milyon kişiyi etkilediği düşünülmektedir. Bu rakam ülkemiz için yaklaşık 3.5 milyon kişidir.
- Astım, hasta veya toplum açısından yüksek maliyetli bir hastalıktır. Ancak hastalığın tedavi edilmemesinin maliyeti daha yüksektir.

TANIM

Astım klinik, fizyolojik ve patolojik özelliklerine göre tanımlanan bir hastalıktır. Nöbetler halinde gelen nefes darlığı, hışıltılı solunum ve sıklıkla bunlara eşlik eden öksürük klinik özellikleridir. Astımın başlıca fizyolojik özelliği hava akımı kısıtlanması ile karakterize hava yolu daralmasıdır. En belirgin patolojik bulgu ise bazı olgularda kalıcı yapısal değişikliklerin de eşlik ettiği kronik havayolu inflamasyonudur.

Astım oluşumunda genetik ve çevresel faktörlerin birlikte rol aldıkları bilinmesine karşın etyopatogenezi henüz tam açıklığa kavuşmamıştır. Bu nedenle tanımlı büyük ölçüde hastalık özelliklerini tarif edici niteliktedir. Havayolu inflamasyonunun yol açtığı fonksiyonel değişikliklere göre yapılan astım tanımı şöyledir:

Astım hava yollarının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Kronik inflamasyon, özellikle gece veya sabahın erken saatlerinde meydana gelen tekrarlayıcı hırıltılı solunum, nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi ve öksürük ataklarına neden olan hava yolu aşırı duyarlılığı ile ilişkilidir. Bu ataklar kendiliğinden veya tedavi ile geri dönüşlü, değişken bir hava yolu obstrüksiyonu ile birlikte.

EPİDEMİYOLOJİ

Astımın dünyada yaklaşık 300 milyon kişiyi etkilediği düşünülmektedir. Dünyanın farklı bölgelerinden bildirilen çok sayıda araştırma sonuçları, prevalans oranlarında

büyük farklılıklar göstermektedir. Çocuk ve erişkinler için nisbeten standardize ve karşılaştırılabilir yöntemlerle yapılan araştırmalarda, bu rakamların farklı ülkelerde %1-18 arasında değiştiği bulunmuştur. Bazı ülkelerde artış trendi göstermektedir. Dünya Sağlık Örgütü tarafından astımdan dolayı dünyada yılda 15 milyon sakatlığa ayarlanmış yaşam yılı kaybı (DALY) olduğu bildirilmiş olup bu rakam dünyadaki tüm hastalıklara bağlı toplam kayıpların %1'ine karşılık gelmektedir. Astımdan dolayı dünyada yılda yaklaşık 250.000 kişinin öldüğü tahmin edilmektedir. Prevalans ve mortalite rakamları arasında net bir ilişki bulunmamıştır.

Çocukluk dönemi astım epidemiyolojisi araştırmaları temelde üç farklı yöntem kullanılarak yapılmıştır. Bunlar International Study for Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) anketi, Amerikan Toraks Derneğinin uyarlanan anketi ve Aberg anket ve yöntemleridir. Erişkinlerdeki araştırmaların hemen tamamı ise European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) anketidir. Bu araştırma sonuçlarına göre astım prevalansının çocuklarda %2-15 ve erişkinlerde ise %2-5 arasında dağılım gösterdiği görülmektedir. Bazı çocukluk dönemi çalışmalarında elde olunan yüksek prevalans değerleri astım prevalansının yaşla azaldığını düşündürmektedir. Ancak aksine bu yüksek değerler çocukluk döneminde bazı hışıltılı ile seyreden hastalıkların yanlışlıkla astım olarak tanı aldığı gerçeğine dayalı olabilir. Astım prevalansı ülkemizde şehirler ve bölgeler arasında önemli farklılıklar göstermektedir. Genelde kıyı kesimleri, şehirler, büyük metropoller ve düşük sosyoekonomik yaşam koşullarında daha sıktır. Çocuklukta erkeklerde, erişkin dönemde kadınlarda biraz daha sıktır. Birçok araştırmada bulunan semptom prevalansı ve astım tedavisi kullanım oranları, doktor teşhisine dayalı rakamlar ile uyuşmamaktadır. Bazı büyük metropollerimizde benzer yöntemlerle yapılan kontrol araştırmaları, prevalansın bazı bölgelerde artış eğiliminde olduğunu bildirmektedir(1-5). Ülke çapında morbidite, mortalite ve maliyete ilişkin net bilgiler yoktur.

Farklı ülkelerde son 30 yılda yapılan araştırmalar astım prevalansında artış olduğunu göstermekte iken (6), yakın dönemdeki araştırmalar ise bu artışın durduğunu, kimi yerlerde tersine döndüğünü göstermiştir (7-9). Türkiye'de çocukluk çağında 1992-2004 yılları arasında, yayımlanmış bir metaanalizde hışıltılı semptomunda yıllar içinde artış eğilimi olduğu görülmüştür (Tablo 1.1.1) (10,14,5,11-21).

Türkiye'de çocuk ve erişkinlerde yapılan bölgesel prevalans çalışmaları ve risk faktörleri Tablo 1.1.2'de, ulusal düzeyde yapılanlar ise Tablo 1.1.3'de özetlenmiştir.

Sosyal ve ekonomik maliyeti

Astım hastalığı toplumu sadece ekonomik anlamda değil sosyal anlamda da etkilemektedir. Tüm dünyada önemli bir okul ve iş gücü kaybı nedenidir. Bu nedenle

Tablo 1.1.1.

	Araştırma yılı (1992-1996)	Araştırma yılı (1997-2004)	Toplam (1992-2004)	P
	n: 9	n: 8	n: 17	
Sayı	2334 (1036-3792)	2593.5 (621-4345)	2334 (621-4345)	>0.10
Ortalama yaş	9.3 (8.6-10.6)	9.2 (8.5-10.9)	9.2 (8.5-10.9)	>0.10
Erkek %	49.5 (46.0-51.8)	49.8 (48.1-58.3)	49.6 (46.0-58.3)	>0.10
Kümülatif astım %	9.8 (4.0-19.8)	12.3 (6.9-26.2)	11.9 (4.0-26.2)	>0.10
Son bir yılda astım %	5.8 (5.2-8.3)	8.6 (3.4-12.2)	7.4 (3.4-12.2)	>0.10
Kümülatif hışiltılı %	15.1 (8.4-26.0)	22.3 (14.8-26.2)	19.1 (8.4-26.2)	<0.10
Son bir yılda hışiltılı %	6.6 (4.7-11.9)	13.3 (6.4-14.7)	10.7 (4.7-14.7)	0.009

Tablo 1.1.2. Türkiye’de çocuk ve erişkinlerde yapılan bölgesel prevalans çalışmaları ve risk faktörleri

Şehir	Çocuk/Erişkin	Prevalans	Yıl	Yöntem	Risk faktörleri
Ankara (1)	Çocuk	şimdiki %6.4	2002	Aberg	süt ve et tüketimi
Adana (11)	Çocuk	şimdiki %12.6	1997	ISAAC	hayvan, toz, ailede atopi ve sık sinüzit
Afyon (22)	Çocuk	küm %7.5	2000-1	ECRHS	sigara içimi
Antalya (23)	Erişkin	şimdiki %9.4	2006	ECRHS	erkek cinsiyet, düşük sosyoekonomik d.
Bursa (24)	Çocuk	herhangi bir zamanda hışiltılı %27.5 şimdiki hışiltılı %14.8	2006	ISAAC	2 aydan önce ek gıda başlama, prematürite, gebelikte annenin sigara içmesi, ev içi küf, allerjik egzema varlığı, anne veya kardeşlerde atopi öyküsü, krup veya sık ÜSYE geçirmek
Diyarbakır (15)	Çocuk	küm %14.1	2001	ISAAC	ailede atopi
Edirne (16)	Çocuk	küm %16.4- şimdiki %5.6	1997	Aberg	çeşitli
Elazığ (25)	Erişkin	Dr.tanısı ile şehir %5.5 ve kırsal %3.1	2002	ECRHS	
Eskişehir (26)	Üniv.öğr.	Astım benzeri %17	1997-8	ECRHS	
İstanbul (20)	Çocuk	küm %17	1996-7	ISAAC	
İzmir (27)	Çocuk	Dr.tanısı %4.8 küm %13.7 şimdiki %7.2	2006	ISAAC	şehir/sahil
Manisa (28)	Erişkin	şimdiki %1.2 küm %1	2006	ECRHS	yaş, cins, sigara, ev durumu
Samsun (29)	Çocuk	Dr.tanısı %2.3	2006	ISAAC	şehir/sahil
Sivas (30)	Erişkin	son 1 yıl %4.5	2003	ECRHS	aile öyküsü
Urfa (31)	Çocuk	Dr.tanısı %1.9	2006	ISAAC	şehir, ailede atopi ekonomik durum
Zonguldak (32)	Çocuk	Dr.tanısı %4.9	2006	ISAAC	aile öyküsü cins, A.rinit
Ankara (33)	Erişkin	son 1 yıl %3	1999	ECRHS	atopi

astımın topluma maliyeti hesaplanırken sadece hastane ve tedavi giderleri değil işgücü kaybı (hasta ve yakınlarının) ile astıma bağlı erken ölümler de gözönüne alınmalıdır. Ülkemizde bu konuda önemli boyutta veri eksikliği vardır. Ankara’da erişkin astımlılarda yapılan prospektif bir araştırmada yıllık toplam maliyet 1467±111.8 USD

olarak bulunmuştur (37). Maliyet hastalığın ağırlığı ile birlikte, artmaktadır. Ankara’da 183 çocuk astımlıda yapılan bir aştırmada yıllık toplam maliyet ortalama 991.7±73.2 USD (ortanca: 688.8 USD) olarak bulunmuştur (38). Astımlıların %67.7’sinin hafif-orta düzeyde, %63.5’inin atopik olduğu çalışmada astım şiddeti, koruyucu ilaçların

Tablo 1.1.3. Çok merkezli ulusal boyutta olan araştırmalar

Roche (34)	Çocuk	küm %14.7 şimdiki %2.8	2001	ISAAC	çeşitli
Parfait (35)	Çocuk	şimdiki %13.3	2007		
Parfait (36)	Erişkin	şimdiki %8.1	2009		
Ege bölgesi (3)	Çocuk	%6.4	2006	ISAAC	

kullanımı, acil servis başvurusu ve hastane yatışı maliyetle ilişkili bulunmuştur. Doğrudan maliyetlerde en büyük payı poliklinik başvuruları (%48.5) oluşturmuş, hastaneye yatış maliyeti hasta başına 955.5±16.5 USD bulunmuştur. Çocuklarda yapılan çok merkezli bir diğer çalışmada ise 12 merkezden 618 astımlı çocuğun harcamalarının analizinde yıllık toplam maliyeti 1597.4±236.2 USD olarak bulunmuştur (39). Merkezler arasında önemli farklılıklar bildirilen bu çalışmada yıllık maliyet sık hekim ziyareti, hastane yatışı, astım şiddeti, okul günü kaybı ile ilişkili bulunmuştur. Erişkin astımlıların poliklinik başvurularındaki maliyeti ve kaynaklarını araştıran bir diğer çalışmada allerji kliniğine ve öğretim üyelerine başvurularda daha yüksek maliyet bulunmuş; ayrıca tedavi süresi, astım şiddeti, hayat kalitesi ve son 6 ay içinde hekim başvurusu maliyetle ilişkili bulunmuştur (40).

Hastalığın topluma maliyeti konusunda;

- * Hastalık maliyeti, astımın şiddeti ve kontrol derecesi ile yakın ilişkilidir.
- * Plansız doktor ziyareti (muayenehane, acil veya hospitalizasyon) sonuçları itibarı ile düzenli tedaviden daha maliyetlidir.
- * İşgücü ve okul günü kayıpları, eviçi korunma yöntemleri, sağlık sistemince ödenmeyen bazı cihazlar, seyahat masrafları gibi dolaylı maliyetler de yüksektir.

KAYNAKLAR

1. Demir AU, Karakaya G, Bozkurt B, Sekerel BE, Kalyoncu AF. Asthma and allergic diseases in schoolchildren: third cross-sectional survey in the same primary school in Ankara, Turkey. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:531-8.
2. Ones U, Akcay A, Tamay Z, Guler N, Zencir M. Rising trend of asthma prevalence among Turkish schoolchildren (ISAAC phases I and III) *Allergy* 2006;61:1448-53.
3. Demir E, Tanac R, Can D, et al. Is there an increase in the prevalence of allergic diseases among schoolchildren from the Aegean region of Turkey? *Allergy Asthma Proc* 2005;26:410-4.
4. Bayram I, Guneser-Kendirli S, Yilmaz M, et al. The prevalence of asthma and allergic diseases in children of school age in Adana in southern Turkey. *Turk J Pediatr* 2004;46:221-5.
5. Saraclar Y, Kuyucu S, Tuncer A, et al. Prevalence of asthmatic phenotypes and bronchial hyperresponsiveness in Turkish schoolchildren: an International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase 2 study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003 Nov;91(5):477-84. Erratum in: *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92:87.
6. von Mutius E. The rising trends in asthma and allergic disease. *Clin Exp Allergy* 1998; 28 Suppl 5:45-9; discussion 50-1.
7. Senthilselvan A, Lawson J, Rennie DC, Dosman JA. Stabilization of an increasing trend in physician-diagnosed asthma prevalence in Saskatchewan, 1991 to 1998. *Chest* 2003 Aug;124(2):438-48. *Chest*. 2003;124:438-48.
8. Akinbami LJ, Schoendorf KC. Trends in childhood asthma: prevalence, health care utilization, and mortality. *Pediatrics* 2002;110(2 Pt 1):315-22.
9. Von Hertzen L, Haahtela T. Signs of reversing trends in prevalence of asthma *Allergy* 2005;60:283-92.
10. Demir AU, Kalayci O, Kalyoncu AF. Time trend of asthma prevalence: ecological analysis of the investigations in schoolchildren in Turkey. 16th ERS Annual Congress, Munich, September 3, 2006. *Eur Respir J* 2006;28(Supplement 50): 240s.
11. Kendirli GS, Altintas DU, Alparslan N, et al. Prevalence of childhood allergic diseases in Adana, Southern Turkey. *Eur J Epidemiol* 1998;14:347-50.
12. Saraclar Y, Sekerel BE, Kalayci O, et al. Prevalence of asthma symptoms in school children in Ankara, Turkey. *Respir Med* 1998;92:203-7.
13. Kalyoncu AF, Selcuk ZT, Karakoca Y, et al. Prevalence of childhood asthma and allergic diseases in Ankara, Turkey. *Allergy* 1994;49:485-8.
14. Kucukoduk S, Aydin M, Cetinkaya F, et al. The prevalence of asthma and other allergic diseases in a province of Turkey. *Turk J Pediatr* 1996;38:149-53.
15. Ece A, Ceylan A, Saraclar Y, et al. Prevalence of asthma and other allergic disorders among schoolchildren in Diyarbakir, Turkey. *Turk J Pediatr* 2001;43:286-92.
16. Selcuk ZT, Caglar T, Enunlu T, Topal T. The prevalence of allergic diseases in primary school children in Edirne, Turkey. *Clin Exp Allergy* 1997;27(3):262-9.
17. Kalyoncu AF, Selcuk ZT, Enunlu et al. Prevalence of asthma and allergic diseases in primary school children in Ankara, Turkey: two cross-sectional studies, five years apart. *Pediatr Allergy Immunol* 1999;10:261-5.
18. Ersu R, Arman AR, Save D et al. Prevalence of snoring and symptoms of sleep-disordered breathing in primary school children in Istanbul. *Chest* 2004;126:19-24.
19. Karaman O, Turkmen M, Uzuner N. Allergic disease prevalence in Izmir. *Allergy* 1997;52:689-90.
20. Akcakaya N, Kulak K, Hassanzadeh A, Camcioglu Y, Cokugras H. Prevalence of bronchial asthma and allergic rhinitis in Istanbul school children. *Eur J Epidemiol* 2000;16:693-9.
21. Ones U, Sapan N, Somer A et al. Prevalence of childhood asthma in Istanbul, Turkey *Allergy* 1997;52:570-5.
22. Unlu M, Orman A, Dogan N. The prevalence of asthma among secondary school students in Afyon, Turkey. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2002;20:1-6.
23. Dinmezel S, Ogus C, Erengin H, et al. The prevalence of asthma, allergic rhinitis, and atopy in Antalya, Turkey. *Allergy Asthma Proc* 2005;26:403-9.
24. Alper Z, Sapan N, Ercan I, et al. Risk factors for wheezing in primary school children in Bursa, Turkey. *Am J Rhinol* 2006;20:53-63.
25. Tug T, Acik Y. Prevalence of asthma, asthma-like and allergic symptoms in the urban and rural adult population in Eastern Turkey. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2002;20:209-11.

26. Ozdemir N, Ucgun I, Metintas S, et al. The prevalence of asthma and allergy among university freshmen in Eskisehir, Turkey. *Respir Med* 2000;94:536-41.
27. Karaman O, Turgut CS, Uzuner N, et al. The determination of asthma, rhinitis, eczema, and atopy prevalence in 9- to 11-year-old children in the city of Izmir. *Allergy Asthma Proc* 2006;27:319-24.
28. Sakar A, Yorgancioglu A, Dinc G, et al. The prevalence of asthma and allergic symptoms in Manisa, Turkey. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2006;24:17-25.
29. Anlar FY, Sancak R, Ozturk F. Childhood allergic disorders in Samsun, Turkey: discrepancy between reported and diagnosed. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17:635-8.
30. Akkurt I, Sumer H, Ozsahin SL, et al. Prevalence of asthma and related symptoms in Sivas, Central Anatolia. *J Asthma* 2003;40:551-6.
31. Zeyrek CD, Zeyrek F, Sevinc E, Demir E. Prevalence of asthma and allergic diseases in Sanliurfa, Turkey, and the relation to environmental and socioeconomic factors: is the hygiene hypothesis enough? *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006;16:290-5.
32. Tomac N, Demirel F, Acun C, Ayoglu F. Prevalence and risk factors for childhood asthma in Zonguldak, Turkey. *Allergy Asthma Proc* 2005;26:397-402.
33. Çelik G, Mungan D, Bavbek S, et al. The prevalence of allergic diseases and atopy in Ankara, Turkey: a two-step population-based epidemiological study. *J Asthma* 1999;36:281-90.
34. Turktas I, Selcuk ZT, Kalyoncu AF. Prevalence of asthma-associated symptoms in Turkish children. *Turk J Pediatr*. 2001;43:1-11.
35. Kurt E, Metintaş S, Başyigit İ, et al. Prevalence and risk factors of allergies in Turkey (PARFAIT): Results of Children of a Multicentric-Cross Sectional Study. *Ped Allergy Immunol* 2007;18:566-74.
36. Kurt E, Metintaş S, Başyigit İ, et al. Prevalence and risk factors of allergies in Turkey (PARFAIT): Results of Adults of a Multicentric-Cross Sectional Study. *Eur Respir J* 2009;33:724-33.
37. Celik GE, Bavbek S, Pasaoglu G, et al. Direct medical cost of asthma in Ankara, Turkey. *Respiration* 2004;71:587-93.
38. Beyhun NE, Cilingiroğlu N, Sekerel. The cost of childhood asthma and its determinants in Ankara, Turkey. *Turk J Pediatr* 2007;49:179-88.
39. Beyhun NE, Soyer OU, Kuyucu S, et al. A multi-center survey of childhood asthma in Turkey - I: The cost and its determinants. *Pediatr Allergy Immunol* 2008.
40. Sahin B, Tatar M. Factors affecting use of resources for asthma patients. *J Med Syst* 2006;30:395-403.

BÖLÜM 1.2

RİSK FAKTÖRLERİ

ANAHTAR NOKTALAR

Astım gelişiminde, kişisel (genetik, obezite, cinsiyet) ve çevresel faktörler (allerjenler, enfeksiyonlar, mesleki duyarlaştırıcılar, sigara, ev içi ve ev dışı hava kirliliği) etkileşerek hastalığın ortaya çıkmasına neden olur.

Risk faktörleri; kişiyi astıma yatkın kılan kişisel faktörler ve genetik olarak astıma yatkın olanlarda astım gelişimine yol açan çevresel faktörler olmak üzere iki grupta toplanmaktadır. Astım gelişmesine yol açan faktörler yanı sıra astım semptomlarını tetikleyen faktörler de vardır. (Tablo 1.2.1) (1).

Astımın ortaya çıkmasında etkili risk faktörlerinin başında genetik faktörler gelir (2). Astım alevlenmesine yol açan faktörler ise genellikle çevresel olanlardır. Genlerin hem kendi aralarında, hem de çevresel faktörler ile etkileşerek bireyin astıma eğilimini artırdıkları düşünülmektedir (3).

KİŞİSEL FAKTÖRLER

Genetik:

Astımın genetik bir hastalık olduğuna dair yeterince veri bulunmaktadır. Anne babadan birinin astımlı olması durumunda çocukta astım görülme riski %20-30'a yükselmekte, anne ve babanın her ikisinin de astımlı olması durumunda bu risk % 60-70'e ulaşmaktadır.

Astımın patogeneğinde birçok gen rol oynamaktadır (3,4). Astım gelişiminde rol oynayan genetik değişiklikler dört temel alanda olmaktadır:

- Alerjene spesifik antikor üretimi (IgE yapısında),
- Havayolu aşırı cevaplılığında etkili olan genler;
- İnflamatuvar mediatörlerin sentezini etkileyen genler (sitokinler, kemokinler ve büyüme faktörleri);
- Th1 ve Th2 immün cevap arasındaki dengenin belirlenmesi (hijyen hipotezi ile ilişkili olarak) (5).

Tablo 1.2.1. Astımın ortaya çıkış ve gelişmesinde etkili risk faktörleri

KİŞİSEL ETKENLER

Genetik:

- atopi
- bronş hiperreaktivitesi

Cinsiyet

Obezite

ÇEVRESEL ETKENLER

Allerjenler

- İç ortam: Eviçi akarları, ev hayvanları (kedi, köpek), hamamböceği ve küf mantarları
- Dış ortam: Polenler ve küf mantarları

İnfeksiyonlar: Özellikle viral etkenler

Mesleki duyarlaştırıcılar

Sigara: Hem aktif hem de pasif içiciler

Hava kirliliği: İç ve dış ortam hava kirliliği

Diyet

Çeşitli kromozomlar üzerinde astım ile ilişkili bölgeler tayin edilmişse de (örneğin 5. kromozomda hava yolu aşırı cevaplılığını düzenleyen gen ile serum IgE düzeyini belirleyen gen bir arada bulunmaktadır), astım veya atopi ile ilişkili spesifik bir gen henüz bulunamamıştır (3). Bundan başka, astımda β_2 agonistlere, steroidlere ve lökotrien antagonistlerine cevabı düzenleyen genler de bildirilmiştir (1,6,7).

Obezite: Obezite de astım için risk faktörü olarak bulunmuştur (1). Leptin gibi belli mediatörlerin hava yolu fonksiyonunu etkilemesi ve astıma eğilimi artırması söz konusu olabilir (1,8).

Cinsiyet: Erkek cinsiyet çocukluk dönemi astımı için önemli bir risk faktörüdür. On dört yaşından önceki dönemde astım prevalansı erkek çocuklarında kız çocuklarının yaklaşık 2 misli olarak bulunmuştur (1,8). Yaş ilerledikçe bu fark kapanmakta, yetişkin döneme gelindiğinde astım kadınlarda daha sık görülür hale gelmektedir (1). Bundan başka cinsiyet, hastalığın kalıcılığını ve klinik remisyonunu da etkileyebilmektedir (10).

ÇEVRESEL FAKTÖRLER

Astımın ortaya çıkmasında rol oynayan çevresel faktörler, aynı zamanda hastalık semptomlarının artmasına yol açmaktadır. Diğer yandan, hava kirliliği ve bazı allerjenler astım semptomlarına neden olmakla beraber, astım gelişimindeki rolleri yeterince açık değildir (1).

Allerjenler: İç ve dış ortamdaki allerjenlerin astım alevlenmelerine yol açtıkları iyi bilinmesine rağmen (1,11,12), astım gelişimindeki rolleri tam aydınlatılamamıştır (1). Yenidoğan döneminden başlayan kohort çalışmaları, ev tozu akar allerjenleri, kedi ve köpek tüyü ile aspergillus'un 3 yaşına kadar astım benzeri semptomlar için risk faktörü olduklarını düşündürmektedir (1,13). Allerjen teması ve çocuklardaki duyarlanma arasındaki ilişkinin allerjene, dozuna, maruziyet dönemine, çocuğun yaşına ve muhtemelen genetik faktörlere bağlı olduğu düşünülmektedir. Yine de bazı çalışmalarda, ev tozu akar allerjenleri astım gelişimi için bir risk faktörü olarak bulunmuşken (14-16), diğer çalışmalar bunu doğrulamamıştır (17). Hamam böceğinin allerjik duyarlanma için önemli bir neden olduğu gösterilmiştir (15,18,19). Kedi ve köpeklerin rolünü araştıran bazı çalışmalarda, erken yaşlarda bu allerjenlere maruziyetin, allerjik sensitizasyon ve astım gelişimine karşı koruyucu olabileceği gösterilmişken (20), diğer çalışmalar bu tür maruziyetin allerjik duyarlanma riskini arttırabileceğini ileri sürmüştür (21,22). Bununla beraber, kırsal kesimde yetişen çocuklarda, astım prevalansı genel olarak düşük bulunmuştur (1,23,24). Bu durum hijyen hipotezi ile açıklanmaktadır (25).

İnfeksiyonlar:

İnfant döneminde, respiratuvar sinsityal virus (RSV) ve parainfluenza virusu bronşiolite yol açabilmekte ve ortaya çıkan semptomlar çocukluk astımındaki semptomları taklit edebilmektedir (26-28). Bir dizi uzun dönemli prospektif çalışma, hastane başvurularında RSV saptanan çocukların uzun dönemde yaklaşık %40'ında hışıltının devam edeceğini veya ileri çocukluk dönemlerinde astım olacaklarını göstermiştir (26). Diğer yandan bazı çalışmalar, kızamık, hatta RSV enfeksiyonları gibi erken çocukluk döneminde geçirilen bazı enfeksiyonların astım gelişimine

karşı koruyucu olabileceklerini ileri sürmüştür (29,30). Astımdaki "hijyen hipotezi" de erken çocukluk döneminde enfeksiyonlara maruziyetin, çocuğun immün sistemini "nonallerjik" yola kanalizere edeceğini ve astım ile diğer allerjik hastalık riskini azaltabileceğini ileri sürmektedir (1). Bu hipotezin doğruluğu araştırılmaya devam edilmekle birlikte, bu yaklaşım aile büyüklüğü, doğumdaki sıralama, kreşe devam etmenin astım riskini nasıl azalttığını açıklamaya yardım edebilir. Örneğin, büyük kardeşleri ile yetişen veya kreşe devam eden çocuklarda enfeksiyon riski artarken, bu durum ileriki yıllarda allerjik hastalık ve astım gelişme riskine karşı koruyucu olabilmektedir (1). Diğer yandan, atopi ve viral enfeksiyonlar arasındaki ilişki oldukça karmaşıktır (31). Atopik durum, alt solunum yollarının viral enfeksiyonlara olan cevabını etkilemekte, daha sonra viral enfeksiyonlar allerjik duyarlanmanın oluşumuna katkıda bulunmaktadır. Bu etkileşim bireyler eş zamanlı olarak allerjenlere ve viral enfeksiyonlara maruz kaldıklarında ortaya çıkmaktadır.

Meslek astımına neden olan faktörler:

Üç yüzden fazla maddenin mesleki astım ile ilişkili olduğu bulunmuştur (1,32,33). Bu maddeler arasında, izosiyanatlar gibi yüksek derecede reaktif küçük moleküller, immünojen olarak bilinen ve hava yolu cevabını etkileyen platinyum tuzu gibi iritanlar ile IgE yapımını uyaran kompleks bitki ve hayvan ürünleri yer almaktadır (Tablo 1.2.2).

Astım endüstrilemiş ülkelerdeki en yaygın mesleki solunum sistemi hastalığı olup (32,34), mesleki duyarlaştırıcıların çalışma yaşındaki erişkin astımının yaklaşık 10'da birinden sorumlu oldukları tahmin edilmektedir (35).

Mesleki astım oluşumunda, çoğunlukla immüno-lojik mekanizmalar (IgE aracılıklı ve hücreli) sorumlu olup, hastalığın ortaya çıkmasında maruziyetin başlangıcından itibaren aylar veya yıllar süren bir zamana ihtiyaç duyulmaktadır (36). Hastalığın ortaya çıkması için gerekli duyarlaştırıcı dozu kişiden kişiye değişiklik göstermektedir. Çok yüksek dozlardaki iritan maruziyeti bazen "irritanların neden olduğu astım" a yol açmakta ve bu astım tipi non-atopik bireylerde bile görülebilmektedir (36).

Tablo 1.2.2. Meslek Astımına Yol Açan Ajanlar

Meslek/mesleki alan	Ajan
	Hayvan ve bitkisel proteinler
Fırıncılar	Un, amilaz
Mandıracılar	Depolama akarları
Deterjan üretimi	<i>Bacillus subtilis</i> enzimleri
Elektrik solderin (bak)	Çam reçinesi
Çiftçiler	Soya tozu
Balık ürünleri imalatı	parazitler
Gıda işleme	Kahve tozu, et işleme, koruyucu, çay, amilaz, yumurta proteinleri, pankreatik enzimler, papain
Tahıl işçileri	Depo akarları, aspergillus, iç ortam bitkileri, çayır
Sağlık çalışanları	Psyllium, lateks
Kanatlı yetiştiricileri	Kanatlı akarları, dışkı, tüy
Araştırmacılar, veterinerler	Böcek, tüy, idrar proteinleri,
Hızcırlar, marangozlar	Odun tozları, sedir, meşe, çınar vs)
Gemi yüklemede çalışanlar	Tahıl tozları (mantar, insekt, tahıl)
İpek işletmeciliği	İpek böceği güvesi ve larvası
	İnorganik kimyasallar
Güzellik salon çalışanları	Persülfat
Kaplamacılar	Nikel tuzları
Rafineri işçileri	Platinum tuzları, vanadium
	Organik kimyasallar
Otomobil boyama	Etonolamin, dissosiyanatlar
Hastane çalışanları	Dezenfektanlar (sülfatiazol, kloramin, formaldehit, glutaraldehit), lateks
İmalat	Antibiyotikler, piperazin, metildopa, salbutamol, simetidin
Sünger işleme	Formaldehit, etilendiamin, ftalik anhidrit
Plastik endüstrisi	Toluen dissosiyanat, heksametildissosiyanat, defenilmetil izosiyanat, ftalik anhidrit, trietilen tetramin, trimellitik anhidrit, heksametil tetramin, akrilatlar

Sigara:

Sigara kullanımı ve/veya dumanına maruziyet, astım-lılarda akciğer fonksiyonlarındaki bozulmanın şiddetlenmesi, astım semptomları ve ağırlığında artışa yol açmaktadır (1,9). Bundan başka, tütün dumanı inhaler tedavi ve sistemik steroidlerin etkilerinin azalması ve astım kontrolünün zorlaşmasına neden olmaktadır (1,37). Gerek prenatal, gerekse de postnatal olarak tütün dumanına maruziyet, erken çocukluk döneminde astım benzeri semptomlar dahil, bir dizi zarara yol açmaktadır (1,28,38). Yine de annenin sigara içiminin bebeğin akciğer gelişimini olumsuz etkilediği ve anneleri sigara içen infantların, hayatlarının ilk yılında hisli geçirme olasılıklarının 4 kat arttığı bildirilmektedir (1,39).

Dış ve İç Ortam Hava Kirliliği:

Dış ortam hava kirliliği ile astım arasındaki nedensel ilişki halen tartışmalıdır (40). Hava kirliliğinin olduğu ortamda büyüyen çocuklarda akciğer gelişimi kısıtlı olmakla beraber, bunun astıma yol açıp açmadığı bilinmemektedir (1,41). Diğer yandan, astım alevlenmeleri ve astıma bağlı hastane başvuruları ile hava kirliliği düzeylerindeki artışlar arasında ilişki olduğu bir çok çalışmada gözlenmiştir (1,42,43). İç ortamdaki hava kirlleticileri (gaz ve 'biomass'dan kaynaklanan duman ve buharlar, küf ve hamam böceği) ile de benzer ilişkiler gözlenmiştir (1).

Diyet:

Astım gelişiminde diyetin, özellikle anne sütünün rolü yoğun araştırma konusu olmuştur. Genel olarak, çalışmalar inek sütünden veya soya proteininden elde edilen hazır mamalar ile beslenen çocuklarda, anneleri tarafından emzirilen çocuklara göre daha yüksek oranlarda hisli ortaya çıktığını bulmuşlardır (44,45). Artmış oranlarda hazır gıda ile beslenme, düşük antioksidan (meyve, sebze) alımı, artmış n-6 poliansatüre yağ asidi (margarin ve bitkisel yağlarda bulunan) alımı, yetersiz oranlarda n-3 poliansatüre yağ asidi alımının (yağlı balıkta bulunan) son zamanlarda görülen astım ve atopik hastalıktaki artışa katkıda bulunduğunu ileri sürülmektedir (44).

KAYNAKLAR

- Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2007 (update). www.ginasthma.org.
- Ober C. Perspectives on the past decade of asthma genetics. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:274-8.
- Holgate ST. Genetic and environmental interaction in allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:1139-46.
- Sackesen C, Karaaslan C, Keskin O, et al. The effect of polymorphisms at the CD14 promoter and the TLR4 gene on asthma phenotypes in Turkish children with asthma. *Allergy* 2005;60:1485-92.
- Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989;299:1259-60.
- Israel E, Chinchilli VM, Ford JG, et al. Use of regularly scheduled albuterol treatment in asthma: genotype-stratified, randomised, placebo-controlled cross-over trial. *Lancet* 2004;364:1505-12.
- Ito K, Chung KF, Adcock IM. Update on glucocorticoid action and resistance. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:522-43.
- Guler N, Kırerler E, Ones U, et al. Leptin: does it have any role in childhood asthma? *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:254-9.
- Selcuk ZT, Caglar T, Enunlu T, Topal T. The prevalence of allergic diseases in primary school children in Edirne, Turkey. *Clin Exp Allergy* 1997;27:262-9.
- Sekerel BE, Civelek E, Karabulut E, et al. Are risk factors of childhood asthma predicting disease persistence in early adulthood different in the developing world? *Allergy* 2006;61:869-77.
- Mungan D, Celik G, Bavbek S, Misirligil Z. Pet allergy: how important for Turkey where there is a low pet ownership rate. *Allergy Asthma Proc* 2003;24:137-42.
- Kalyoncu AF, Coplu L, Selcuk ZT, et al. Survey of the allergic status of patients with bronchial asthma in Turkey: a multicenter study. *Allergy* 1995; 5:451-5.
- Wahn U, Lau S, Bergmann R, et al. Indoor allergen exposure is a risk factor for sensitization during the first three years of life. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:763-9.
- Sears MR, Greene JM, Willan AR, et al. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med* 2003;349:1414-22.
- Mungan D, Celik G, Sin B, et al. Characteristic features of cockroach hypersensitivity in Turkish asthmatic patients. *Allergy* 1998;53:870-3.
- Akcakaya N, Cokugras H, Camcioglu Y, Ozdemir M. Skin test hypersensitivity for childhood asthma in Istanbul during a period of 16 years. *Allergol Immunopathol* 2005;33:15-9.
- Sporik R, Ingram JM, Price W, et al. Association of asthma with serum IgE and skin test reactivity to allergens among children living at high altitude. Tickling the dragon's breath. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1388-92.
- Rosenstreich DL, Eggleston P, Kattan M, et al. The role of cockroach allergy and exposure to cockroach allergen in causing morbidity among inner-city children with asthma. *N Engl J Med* 1997;336:1356-63.
- Uzel A, Capan N, Canbakan S, et al. Evaluation of the relationship between cockroach sensitivity and house-dust-mite sensitivity in Turkish asthmatic patients. *Respir Med* 2005;99:1032-7.
- Platts-Mills T, Vaughan J, Squillace S, et al. Sensitisation, asthma, and a modified Th2 response in children exposed to cat allergen: a population-based cross-sectional study. *Lancet* 2001;357:752-6.
- Celedon JC, Litonjua AA, Ryan L, et al. Exposure to cat allergen, maternal history of asthma, and wheezing in first 5 years of life. *Lancet* 2002;360:781-2.
- Almqvist C, Egmar AC, van Hage-Hamsten M, et al. Heredity, pet ownership, and confounding control in a population-based birth cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:800-6.
- Celik G, Sin B, Keskin S, et al. Risk factors determining allergic airway diseases in Turkish subjects. *J Asthma* 2002;38:3-9.
- Kurt E, Metintaş S, Başyigit İ, et al. Prevalence and risk factors of allergies in Turkey: Results of a multicentric cross-sectional study in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:566-74.
- Braun-Fahrlander C. Environmental exposure to endotoxin and other microbial products and the decreased risk of childhood atopy: evaluating developments since April 2002. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3:325-9.
- Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1501-7.

27. Gern JE, Busse WW. Relationship of viral infections to wheezing illnesses and asthma. *Nat Rev Immunol* 2002;2:132-8.
28. Alper Z, Sapan N, Ercan I, et al. Risk factors for wheezing in primary school children in Bursa, Turkey. *Am J Rhinol* 2006;20:53-63.
29. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999;354:541-5.
30. Shaheen SO, Aaby P, Hall AJ, et al. Measles and atopy in Guinea-Bissau. *Lancet* 1996;347:1792-6.
31. Zambrano JC, Carper HT, Rakes GP, et al. Experimental rhinovirus challenges in adults with mild asthma: response to infection in relation to IgE. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:1008-16.
32. Çimrin AH. Meslek Astımı-Türkiye Gerçeği. *Toraks Dergisi* 2000; 1: 87-89.
33. Akpınar-Elci M, Cimrin AH, Elci OC. Prevalence and risk factors of occupational asthma among hairdressers in Turkey. *J Occup Environ Med* 2002;44:585-90.
34. Blanc PD, Toren K. How much adult asthma can be attributed to occupational factors? *Am J Med* 1999;107:580-7.
35. Nicholson PJ, Cullinan P, Taylor AJ, et al. Evidence based guidelines for the prevention, identification, and management of occupational asthma. *Occup Environ Med* 2005;62:290-9.
36. Sastre J, Vandenplas O, Park HS. Pathogenesis of occupational asthma. *Eur Respir J* 2003;22:364-73.
37. Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, et al. Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroids in chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1308-11.
38. Kalyoncu AF, Demir AU, Ozcakar B, et al. Asthma and allergy in Turkish university students: Two cross-sectional surveys 5 years apart. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2001;29:264-71.
39. Dezateux C, Stocks J, Dundas I, Fletcher ME. Impaired airway function and wheezing in infancy: the influence of maternal smoking and a genetic predisposition to asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:403-10.
40. American Thoracic Society. What constitutes an adverse health effect of air pollution? Official statement of the American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(2 Pt 1):665-73.
41. Gauderman WJ, Avol E, Gilliland F, et al. The effect of air pollution on lung development from 10 to 18 years of age. *N Engl J Med* 2004;351:1057-67.
42. Bayram H, Dikensoy Ö. Hava kirliliği ve solunum sağlığına etkileri. *Tüberk Toraks* 2006;54:80-89.
43. Tomac N, Demirel F, Acun C, Ayoglu F. Prevalence and risk factors for childhood asthma in Zonguldak, Turkey. *Allergy Asthma Proc* 2005;26:397-402.
44. Devereux G, Seaton A. Diet as a risk factor for atopy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1109-17.
45. Demir AU, Karakaya G, Bozkurt B, et al. Asthma and allergic diseases in schoolchildren: third cross-sectional survey in the same primary school in Ankara, Turkey. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:531-8.

BÖLÜM 1.3**PATOGENEZ****ANAHTAR NOKTALAR**

- Hava yolunun yapısal ve inflamatuvar hücrelerinin katıldığı kronik inflamasyon ve bronş aşırı duyarlılığı, astımın temel özelliklerindendir.

Astım hava yollarının inflamatuvar bir hastalığı olup karakteristik patofizyolojik değişikliklerle sonuçlanan birçok inflamatuvar hücre ve mediatörleri içerir (1). Bu inflamasyonun hava yolu hiperreaktivitesi ve astım semptomları ile güçlü ilişkisi de bilinmektedir.

Hava yolu inflamasyonunun temel özellikleri

Semptomlar epizodik olsa da astımdaki hava yolu inflamasyonu sürekli ve astım şiddeti ile inflamasyonun yoğunluğu arasındaki ilişki de net olarak gösterilememiştir (2). İnflamasyon bütün hava yollarını etkiler ama fizyolojik etkileri orta boy bronşlarda en belirgindir. Hava yollarındaki inflamasyon paterni, allerjik, non-allerjik, veya aspirinle indüklenen olmak üzere astımın bütün klinik formlarında ve bütün yaş gruplarında benzer görünmektedir.

Mast hücreleri, eozinofiller, T lenfositler, dendritik hücreler, makrofaj ve nötrofiller inflamasyonda rol alan inflamatu-

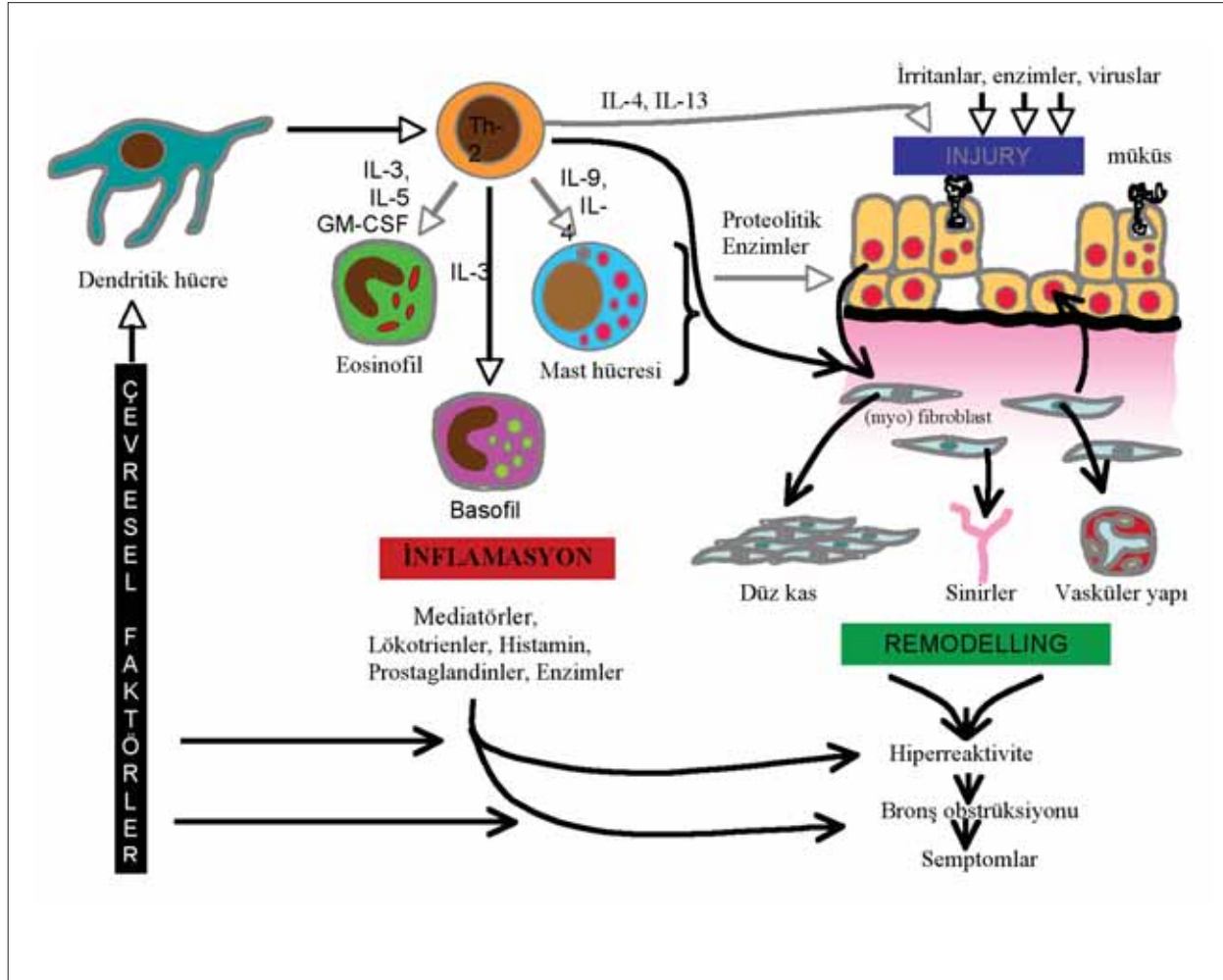
var hücreler olup ayrıca epitel, düz kas, endotel hücreleri; fibroblastlar, miyofibroblastlar ve hava yolları sinirleri de inflamasyonda rol alan hava yolu yapısal hücreleridir (3-11).

Astımla ilişkili çok sayıda mediatörün olduğu ve bunların hava yollarındaki karmaşık inflamasyonu yönettikleri artık bilinmektedir. Astım patogeneğinde rol alan anahtar mediatörler kemokinler, sisteinil lökotrienler; IL1 β , TNF- α , GM-CSF, IL4, IL5 ve IL13'ü içeren sitokinler; histamin, nitrik oksit ve prostaglandin D2'dir (12-17).

Astım hastalarının hava yollarında inflamatuvar cevaba ek olarak, hava yolu yeniden yapılanması (remodeling) olarak adlandırılan karakteristik yapısal değişiklikler de olmaktadır (18,19). Bu değişikliklerin bir kısmı astımın ağırlığı ile ilişkilidir ve hava yollarında relatif olarak irreversible darlıkla sonuçlanabilir. Bazal membran altında kollajen lifleri ve proteoglikanların birikimine bağlı olarak astımlılarda subepitelyal fibrozis oluşur. Aynı zamanda hava yolu düz kasında artış, kan damarlarında proliferasyon ve mukus sekresyonunda artış olur (20,21) (Şekil 1.3.1).

Fizyopatoloji

Hava yolu daralması semptom ve fizyolojik değişikliklere yol açan asıl olaydır. Hava yollarındaki düz kas kontraksiyonu, ödem, yeniden yapılanmaya bağlı duvar kalın-



Şekil 1.3.1. Astımda hava yollarındaki inflamatuvar cevap ve hava yolu yeniden yapılanması (remodelling)

laşması, mukus sekresyonu artışı ve bunun oluşturduğu tıkaçlar hava yolu daralmasını ortaya çıkarır.

Astım tanısının bileşenlerinden biri olan hava yolu aşırı duyarlılığı astımlı hastanın hava yollarının normalde zararsız olan bir uyarana karşı daralmayla cevap vermesidir. Bu daralma da değişken hava akımı kısıtlanmasına ve aralıklı semptomlara neden olur. Hava yollarındaki bu aşırı duyarlılık hem inflamasyon hem de hava yollarının onarımı ile ilişkili olup, tedavi ile kısmen geri dönebilir. Hava yolu aşırı duyarlılığının mekanizması, birkaç hipotez ileri sürülmüş olmakla birlikte, henüz tam olarak bilinmemektedir (21,22):

1. Hava yolu düz kas hücrelerinin artmış hacim ve/veya kontraktilesinin sonucu olarak ortaya çıkan hava yolu düz kasının aşırı kontraksiyonu
2. Bronkokonstriktör maddeler inhale edildiğinde hava yolu duvarındaki inflamatuvar değişiklikler sonucunda ortaya çıkan hava yolu kontraksiyonunun karşılanamaması hava yollarında aşırı daralmaya ve normal hava yollarında bulunan maksimum kontraksiyon platosunda bir kayba neden olabilir.
3. Ödem ve yapısal değişikliklerle ortaya çıkan hava yolu duvarı kalınlaşması, geometrik nedenlerle ortaya çıkan hava yolu düz kası kontraksiyonuna bağlı gelişen hava yolu daralmasını daha da arttırır.
4. İnflamasyon nedeniyle duyarlı hale gelebilen duyuşal sinirler duyuşal uyaranlara cevap olarak aşırı bronkokonstriksiyona yol açar.

KAYNAKLAR

1. Busse WW, Lemanske RF. Jr. N Engl J Med 2001;344:350-62.
2. Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, Johnson M, Vignola AM. Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:1720-45.
3. Chung KF. Airway smooth muscle cells: contributing to and regulating airway mucosal inflammation? Eur Respir J 2000;15:961-8.
4. Robinson DS. The role of the mast cell in asthma: induction of airway hyperresponsiveness by interaction with smooth muscle? J Allergy Clin Immunol 2004;114:58-65.
5. Kay AB, Phipps S, Robinson DS. A role for eosinophils in airway remodelling in asthma. Trends Immunol 2004;25:477-82.
6. Larche M, Robinson DS, Kay AB. The role of T lymphocytes in the pathogenesis of asthma. J Allergy Clin Immunol 2003;111:450-63.
7. Akbari O, Faul JL, Hoyte EG, et al. CD4+ invariant T-cell-receptor+ natural killer T cells in bronchial asthma. N Engl J Med 2006;354:1117-29.
8. Çokuğraş H, Akçakaya N, Seçkin, Camcioğlu Y, Sarımurat N, Aksoy F. Ultrastructural examination of bronchial biopsy specimens from children with moderate asthma. Thorax 2001;56:25-9.
9. Kuipers H, Lambrecht BN. The interplay of dendritic cells, Th2 cells and regulatory T cells in asthma. Curr Opin Immunol 2004;16:702-8.
10. Sin B, Misirligil Z, Demirel YS, et al. Increased chemotactic responses of neutrophils in intrinsic and mixed asthmatic patients. Allergol Immunopathol 1994;22:204-8. (İntrensek ve mikst tipteki astımlılarda nötrofillerin kemotaktik cevapları artmıştır).
11. Wenzel S. Mechanisms of severe asthma. Clin Exp Allergy 2003;33:1622-8.
12. Miller AL, Lukacs NW. Chemokine receptors: understanding their role in asthmatic disease. Immunol Allergy Clin North Am 2004;24:667-83, vii.
13. Leff AR. Regulation of leukotrienes in the management of asthma: biology and clinical therapy. Annu Rev Med 2001;52:1-14.
14. Ricciardolo FL, Sterk PJ, Gaston B, Folkerts G. Nitric oxide in health and disease of the respiratory system. Physiol Rev 2004;84:731-65.
15. Türktaş H, Oğuzülgen K, Köktürk N, Memiş L, Erbaş D. Correlation of exhaled nitric oxide levels and airway inflammation markers in stable asthmatic patients. J Asthma 2003;4:425-430.
16. Ekmekçi OB, Donma O, Sardoğan E, et al. Iron, nitric oxide, and myeloperoxidase in asthmatic patients. Biochemistry 2004;69:462-7.
17. Köktürk N, Tatlıcıoğlu T, Memiş L, Akyürek N, Akyol G. Expression of transforming growth factor β 1 in bronchial biopsies in asthma and COPD. J Asthma 2003;40(8):887-93.
18. James A. Airway remodeling in asthma. Curr Opin Pulm Med 2005;11:1-6.
19. Vignola AM, Mirabella F, Costanzo G, et al. Airway remodeling in asthma. Chest 2003;123(3 Suppl):417S-22S.
20. Hirst SJ, Martin JG, Bonacci JV, et al. Proliferative aspects of airway smooth muscle. J Allergy Clin Immunol 2004;114(2 Suppl):S2-17.
21. Black JL. Asthma-more muscle cells or more muscular cells? Am J Respir Crit Care Med 2004;169:980-1.
22. Wang L, McParland BE, Pare PD. The functional consequences of structural changes in the airways: implications for airway hyperresponsiveness in asthma. Chest 2003;123 (3 Suppl):356S-62S.

BÖLÜM 2

TANI VE SINIFLAMA

ANAHTAR NOKTALAR

- Astım tanısında anamnez çok önemlidir. Anamnezde nöbetler halinde gelen nefes darlığı, hışıltı, öksürük ve göğüste baskı hissi gibi semptomların varlığı ile tanı konabilir. Tanısal testlerin pozitif olması tanıyı destekler.
- Hasta semptomatik değilse fizik inceleme bulgusu yoktur. Solunum sistemi muayenesinin normal olması tanıyı ekarte ettirmez.
- Solunum fonksiyon testleri hava yolu darlığının derecesinin, reverzibilitesinin ve değişkenliğinin saptanmasına yardımcı olur. Solunum fonksiyon testlerinin normal olması astım tanısını dışlamaz.
- Solunum fonksiyonları normal ama astım ile uyumlu semptomu olan bireylerde hava yolu duyarlılığının ölçülmesi tanıyı doğrulamaya yardımcı olabilir.
- Allerjinin değerlendirilmesi, bireysel olarak astım semptomlarına neden olan risk faktörlerinin ayırt edilmesine yardımcı olabilir.
- Daha önceki raporlarda astım ağırlık derecesine göre sınıflandırılmıştır. Astım ağırlığı zaman içinde değişebilir ve ağırlık dışında tedaviye verilen yanıt da önemlidir.
- Günümüzde hakim olan eğilim astımın kontrol düzeyine göre sınıflandırılmasıdır.
- Astımın klinik kontrol tanımı şu şekildedir:
 - Gündüz semptomu olmaması (haftada 2 veya daha az)
 - Egzersizde dahil olmak üzere aktivite kısıtlanması bulunmaması
 - Astım nedeniyle gece semptomlarının veya uyanmalarının olmaması
 - Kurtarıcı ilaç kullanım gereksiniminin bulunmaması (haftada 2 veya daha az)
 - Normal veya normale yakın solunum fonksiyonları bulunması
 - Atak olmaması

GİRİŞ

Astım tedavisinin başarılı olması için astım tanısının doğru konması çok önemlidir. Astım semptomları zaman zaman ortaya çıkacağından ve bu hastalığa spesifik olmadıklarından hem hekim hem de hastalar tarafından yeterince önemsenmeyebilir. Astım semptomları KOAH (kronik obstrüktif akciğer hastalığı) veya yaşlılıkta görülen solunum sıkıntıları gibi başka patolojik durumlarla karıştırılarak yanlış tanıları konmasına neden olabilir. Yanlış tanı özellikle çocukluk yaş grubunda daha sık olmakta ve hastalık bronşitin değişik formları veya krup ile karışmakta ve yetersiz tedavi ile hastalığın kontrol altına alınabilmesi gecikmektedir (1).

KLİNİK TANI

Semptomlar: Astım tanısında anamnez çok önemlidir. Tanısal testlerin pozitif olması tanıyı destekler ancak negatif olması tanıyı dışlamaz. Tanı, nöbetler halinde

gelen nefes darlığı, hışıltı, öksürük ve göğüste baskı hissi gibi semptomların varlığı ile konur (2). Astımlı hastaların çoğunda rinit semptomları da vardır. Semptomların gün içinde veya mevsimsel değişkenlik göstermesi, sis, duman, çeşitli kokular veya egzersiz gibi nedenlerle tetiklenmesi, geceleri artış olması ve uygun astım tedavilerine yanıt vermesi astım tanısını destekler (3). Ailede astım öyküsünün bulunması ve atopik hastalıkların varlığı tanıyı koymaya yardımcı olan diğer özelliklerdir. Bazı duyarlı bireylerde, polen, küf mantarları gibi mevsimsel artış gösteren etkenlerle astım alevlenebilir. Tablo 2.1 astım tanısını koymada kullanılabilecek soruları içermektedir (4).

Fizik inceleme: Hasta semptomatik değilse solunum sistemi muayenesi normal bulunabilir fakat fizik incelemenin normal olması astım tanısını dışlamaz. En sık rastlanan muayene bulgusu hava yolu obstrüksiyonunu gösteren hışıltı ve ronküslerdir. Solunum sesleri normal bulunan bazı astımlı hastalarda oskültasyon sırasında zorlu ekspirasyon yaptırılırsa ronküs işitilebilir. Anamnez ve fizik inceleme sırasında hemen her derin inspirasyondan sonra öksürük gelişmesi, hava yolu duyarlılığının indirekt göstergesidir ve astımı düşündürür.

Astım ataklarındaki hiperinflasyon ve hava akım kısıtlaması solunum işini belirgin düzeyde arttırır. Ciddi astım ataklarında ileri derecede azalmış ventilasyon ve hava akımı nedeniyle ronküs ve hışıltı duyulmayabilir. Bu durumdaki hastalarda atağın ciddiyetini gösteren siyanoz, uykuya meyil, konuşma güçlüğü, taşikardi, yardımcı solunum kaslarının kullanımı ve interkostal çekilmeler gibi diğer fizik inceleme bulguları gözlenir (1,3).

Astımlı hastaların büyük çoğunluğunda rinit görülebildiğinden, fizik inceleme sırasında rinit, geniz akıntısı ve nazal obstrüksiyon bulguları açısından üst solunum yolu muayenesinin de yapılması önerilir.

Bazı Astım Fenotiplerinin Tanısı

Astım çeşitli klinik fenotiplerle seyredebilir (5). Önceleri ekstresek (allerjik) ve intrinsek (allerjik olmayan) astım şeklinde başlayan fenotipik yaklaşıma zamanla erken-geç başlangıçlı astım, öksürükle seyreden astım, egzersiz astımı, noktürnal astım, aspirine duyarlı astım, premenstrüel astım, steroide dirençli/bağımlı astım, brittle astım, meslek astımı gibi fenotipler eklenmiştir. Bunlardan tanı konmayan astımlıların en büyük kısmını öksürükle seyreden astım oluşturur.

Öksürükle seyreden astım: Bu hastalarda kronik öksürük ana semptomdur (6). Hastaların tanısında özellikle solunum fonksiyonlarındaki değişkenliğin veya hava yolu duyarlılığının gösterilmesi ve balgamda eozinofillerin araştırılması önemlidir (7). Öksürükle seyreden astımın, öksürük ve balgam eozinofilisinin görüldüğü ama spirometrik inceleme ve hava yolu duyarlılığının normal olarak bulunduğu eozinofilik bronşitten ayırımının yapılması gerekir (8). Ayrıcı tanıda düşündürülen gereken diğer durumlar, anjiyotensin konvertenz enzim (ACE) inhibitörlerine bağlı öksürük, gastroözofageal reflü (GÖR), postnazal akıntı sendromu, kronik sinüzit ve vokal kord disfonksiyonudur (9).

Noktöral ve egzersiz astımı ayrı fenotip olmayıp tedavi görmeyen hastaların büyük çoğunluğunda görülür. Yüksek performanslı sporcularda egzersiz astımı izole olarak görülebilir (%10).

TANI VE TAKİP İÇİN KULLANILAN TESTLER

SOLUNUM FONKSİYONLARININ ÖLÇÜMÜ

Astımın tanısı genellikle bu hastalığın karakteristiği olan semptomların varlığı ile konur. Bunun yanında solunum fonksiyonlarının ölçümü ve özellikle solunum fonksiyon bozukluğunun reverzibl olduğunun gösterilmesi astım tanısını büyük oranda doğrular. Çünkü astımlı hastalar semptomlarının farkında olmayabilir ve özellikle uzun süredir hastalığı olanlarda semptom ciddiyetini algılamak azalmıştır (10). Solunum fonksiyonlarının ölçümü hava yolu kısıtlamasının ağırlığını, reverzibilitesini ve değişkenliğini göstererek astım tanısının desteklenmesini sağlamaktadır. Fakat solunum fonksiyon testlerinin normal olması astım tanısını ekarte ettirmez. Hem erişkinlerde hem de çocuklarda solunum fonksiyonları ile semptomlar ve hastalık kontrolünü belirleyen diğer kriterler arasında güçlü bir korelasyon olmamasına rağmen bu ölçümler astım kontrolünün diğer yönleri için tamamlayıcı bilgiler sağlamaktadır (11,12).

Hava yolu kısıtlamasını değerlendirmek için çeşitli metodlar vardır ama beş yaş ve üzerindeki hastalarda özellikle bu metodlardan iki tanesi genel olarak kabul edilmektedir. Bunlar spirometre ile ölçülen zorlu ekspiratuvar akım 1. saniye (FEV₁) ve zorlu vital kapasite (FVC) değerleri ve PEFmetre ile ölçülen zirve ekspiratuvar akım (PEF) ölçümleridir. FEV₁, FVC ve PEF ölçümlerinin beklenen değerleri popülasyondan elde edilen yaş, cinsiyet ve boy parametrelerine göre belirlenir.

Reverzibilite ve değişkenlik kavramları, spontan olarak veya ilaçlara yanıt sonucunda ortaya çıkan ve semptomlardaki değişikliklere paralel oluşan hava akımı kısıtlamasındaki değişiklikleri ifade eder. Reverzibilite terimi genellikle FEV₁ (veya PEF) değerinde kısa (hızlı) etkili bronkodilatörlerin etkisiyle veya inhaler kortikosteroidler gibi kontrol edici ilacın uygulanmasından günler veya haftalar sonra daha yavaş ortaya çıkan düzelmeyi ifade eder (13). Değişkenlik kavramı ise zaman içerisinde semptomlar ve solunum fonksiyonlarındaki iyileşme ve kötüleşmeleri kastetmektedir. Değişkenlik bir günün içinde olabileceği gibi, günler, aylar veya mevsimler arasında da olabilir. Öyküde bu şekilde bir değişkenliğin varlığı astım tanısının önemli bir özelliğidir. Bunun yanında değişkenlik astım kontrol değerlendirilmesinin de bir bölümünü oluşturur.

Spirometrik inceleme: Hava akımı kısıtlanmasını ve reverzibilitesini ölçmek ve astım tanısını koymak için önerilen yöntem spirometrik incelemedir (1). İlk başvuruda hastalık tanısını koymak ve ağırlığını belirlemek, tedavi sırasında ise hastanın en iyi değerlerini belirlemek için uygulanır. Daha sonraki izlemlerinde rutin olarak yapılması önerilmemekle beraber semptomlar ortaya çıktığında tekrarlanabilir (3). Zorlu ekspirasyon manevrası ile FEV₁, FVC, FEV₁/FVC ve PEF ölçülebilir (4).

Spirometrik inceleme efora bağlı bir tetkiktir. Bu nedenle hastaya işlemin nasıl yapılacağı çok iyi anlatılmalı, standartlara uygun olarak en az 3 test yapılmalı ve sonuçta en yüksek değerleri içeren test kullanılmalıdır (1).

Spirometrik incelemede beklenen değerlerde etnik yapıya göre farklılıklar olabilir. Bir çok hastalıkta FEV₁ değeri düşük bulunabileceğinden, hava akımı kısıtlılığı tanısını koymak için en uygun test FEV₁/FVC oranının kullanılmasıdır (1). Bu oranın %75'den düşük bulunması hava yolu obstrüksiyonunu gösterir. Ciddi hava yolu darlığı olanlarda hava hapsi nedeniyle FVC değeri de azalabilir, FEV₁/FVC oranı değişmeyebilir (1,4).

Hava yolu obstrüksiyonu saptanan hastalarda kısa etkili beta-2 agonist inhalasyonundan (4 puf salbutamol (400 mikrogram) veya 4 puf terbutalin (1000 mikrogram) 15-20 dakika sonra FEV₁'de bazal değere göre >%12 veya >200 ml, PEF değerinde %20 artış olması hava akımı kısıtlılığının reverzibl olduğunu gösterir (1,4,14,15) (Şekil: 2.1).

Bazı hastalarda reverzibl hava akımı kısıtlanması 2-3 hafta oral kortikosteroid (20-40 mg/gün prednizolon) veya 6-8 hafta uygun doz inhaler steroid tedavisi ile ortaya konulabilir. Tedavi sonrası FEV₁ değerlerinde başlangıca göre %15 artış görülmesi geç reverzibilite varlığı olarak değerlendirilir. Sadece bir kez kısa etkili beta-2 agonist sonrası veya oral kortikosteroid sonrası tekrarlanan spirometre, hastanın ulaşılacak en iyi solunum fonksiyonlarını yansıtmayabilir, astım kontrolü iyileştikçe takiplerde spirometrik değerlendirmenin tekrarlanması gerekir (4). Özellikle tedavi altındaki astımlılarda her değerlendirilmede reverzibilite tespit edilemeyebilir (1).

PEF ölçümü: PEF metre ile elde edilen PEF ölçümü astım tanısının doğrulanması ve takibinde önemlidir (1).

PEF metreler ucuz, taşınabilir ve hastanın evde hava akımı değerlerini günlük takip edebilmesi için ideal araçlardır. Hastanın tedaviye uyumunu artırabilir. Bununla birlikte PEF değeri, ne çocuklarda ne de erişkinlerde diğer solunum fonksiyon testleri ile (FEV₁ gibi) korele olmayabilir.

PEF ölçümü efora bağlı olduğundan ve cihazlar arasında değerler değişkenlik gösterebileceğinden yorumlanmasında dikkatli olunmalıdır (1,14). Genellikle PEF değerleri sabah bronkodilatör ilaç kullanılmadan önce yani PEF değerinin en düşük olmasının beklendiği zamanda; akşam ise bronkodilatör kullanıldıktan sonra yani değerler en yüksek durumdayken ölçülür (1). Günlük PEF değişkenliğini göstermenin bir yolu, o gün içerisindeki en yüksek ve en düşük PEF değerleri arasındaki farkın yüzde olarak ifade edilmesidir (Şekil:2.2). Bu farkın %20'nin üzerinde olması astım lehine kabul edilir (3).

Bir diğer yol ise, bir hafta içerisinde ölçülen en düşük sabah prebronkodilatör PEF değerinin hastanın en iyi PEF

Erken reverzibilite: FEV₁'de bazal değere göre >%12 veya > 200 ml, PEF değerinde %20 artış olması (4 puf salbutamol :400 mikrogram veya 4 puf terbutalin: 1000 mikrogramdan 15-20 dakika sonra)

Şekil 2.1 Erken reverzibilite

$$\text{PEF değişkenliği} = \frac{\text{PEF akşam} - \text{PEF sabah}}{\frac{1}{2} (\text{PEF akşam} + \text{PEF sabah})} \times 100$$

Şekil 2.2 Günlük PEF değişkenliği formülü

değerine bölünmesi ile elde edilir (Min%Max). Sonuncu yöntem hava yolu değişkenliğini gösterebilecek en iyi PEF parametresi olarak kabul edilir, çünkü günde bir kez ölçüm yeterlidir, hesaplanması basittir ve hava yolu duyarlılığı ile daha iyi korelasyon gösterir (1).

PEF takibinin astımda yeri (1,14):

1. Astım tanısının doğrulanması; Erken reverzibilite testinde PEF değerinin bronkodilatör öncesi değere göre 60 L/dk veya %20 artış göstermesi veya günlük değişkenliğin %20'den fazla olması astımı düşündürür.
2. Özellikle semptom algılaması iyi olmayan hastalarda astım kontrolünün sağlanmasında; semptomların ve PEF değerlerinin izlenmesi ile hastanın atakların tedavisine erken başlamasını sağlayan astım takip planının astım sonuçlarını iyileştirdiği ortaya konmuştur
3. Astımın mesleki veya çevresel nedenlerinin ortaya konmasında; PEF değerleri hem günde bir veya birkaç kez semptomlara neden olan egzersiz gibi aktiviteler sırasında veya şüphe edilen risk faktörlerine maruz kalındığında hem de maruziyetin olmadığı dönemlerde ölçülür.
4. Astım tedavisine yanıtın değerlendirilmesinde

HAVA YOLU DUYARLILIĞININ ÖLÇÜLMESİ

Semptomların astımı düşündürdüğü fakat solunum fonksiyonlarının normal olduğu hastalarda metakolin, histamin, adenozin, mannitol veya egzersiz ile bronş provokasyonu astım tanısının konmasına yardımcı olabilir (1,4,15, 16). Güvenlik nedeniyle bu testi eğitimli personelin yapması gereklidir ve FEV₁ beklenene göre <%65 ise yapılması tercih edilmez (4).

Hava yolu duyarlılığı, hava yollarının tetik çeken etkenler olarak adlandırılan ve astım semptomlarına neden olan faktörlere karşı duyarlılığını gösterir. Test sonucu genellikle FEV₁'de başlangıca göre %20 veya daha fazla azalmayı provoke eden doz (veya konsantrasyon) olarak ifade edilir. Bu test astım için duyarlıdır fakat özgül değildir yani testin negatif olması, inhaler kortikosteroid kullanmayan bir hastada, astımın ekarte edilmesi açısından yararlıdır fakat pozitif test her zaman hastanın astım olduğu anlamına gelmez (1,4,15). Çünkü hava yolu duyarlılığı allerjik rinit, kistik fibrozis, bronşektazi veya KOAH gibi hastalıklarda da pozitif bulunabilir (1,4).

İNFLAMATUAR BELİRTEÇLER

Astımda hava yolu inflamasyonunun değerlendirilmesi için spontan veya indüklenmiş balgamda total hücre sayıları, eozinofil, nötrofil gibi inflamatuvar hücreler veya mediyatörler ölçülebilir (1,4, 17,18). Ayrıca ekshale nitrik

oksit (FeNO) ve karbon monoksit düzeyi ölçümlerinin de astımda inflamasyon belirteçleri olarak kullanılabileceği düşünülmektedir (1,4,19). Ancak maliyetin yüksek olması, klinik belirteçler ile zayıf korelasyonu ve sensitivite ve spesifitesinin düşük olması nedeniyle klinikte rutin kullanımı henüz önerilmemektedir.

ALLERJİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Astım ile başta allerjik rinit olmak üzere diğer allerjik hastalıklar arasında güçlü bir ilişki vardır. Bu nedenle astımlı kişilerde gerektiğinde ayrıntılı allerjik değerlendirme yapılması tanı ve tedavi yönünden yararlı olabilir. Öncelikle anamnez ile gerekirse deri prik testi ile yapılan bu değerlendirmede semptomlara yol açan risk faktörlerinin bazıları saptanabilir. Allerjen ile spesifik bronş provokasyon testi, tüm dünyada çok az merkezde mesleki astım tanısı ve akademik araştırmalar yönünden uygulanmaktadır. Yaşamı tehdit eden astım atağını tetikleyebileceğinden rutin olarak kullanılmamaktadır (20).

Anamnezinde allerji düşünülen hastada ilk tercih edilecek yöntem deri prik testidir. Eğer hastanın anamnezi test sonuçları ile uygunluk göstermiyorsa bu değerlendirme anlam taşımaz. Günlük pratikte bu testi yapmanın asıl amacı, atopik astımlıları ayırmak ve eğer hastanın bulunduğu ortamda kendisini etkileyen bir allerjen varsa ondan uzaklaşmasını sağlamaktır. Ülkemizdeki atopik astımlı hastaların çoğunda hemen hemen tüm dünya ülkelerindeki gibi ev tozu akarlarına karşı duyarlılık saptanmaktadır. Ülkemizin sahil kesimlerindeki akar duyarlı atopik astımlıların oranı, iç ve doğu kesimlerden fazladır. Atopik duyarlılığın saptanması için testlerde yer alması önerilen standart allerjenler; pozitif/negatif kontrol, çimen poleni, dermatofagoides pteronyssinus, kedi ve alternaria allerjenleridir (21).

Spesifik IgE ölçümü, pahalı ve duyarlılığı düşük bir yöntemdir. Serum Total IgE ölçümünün atopi tanısında kişisel bazda hiçbir değeri yoktur.

DİĞER TETKİKLER

Hastaların ilk muayenesinde diğer hastalıkları ekarte etmek, ataklarda ise pnömoni ve pnömotoraks yönünden değerlendirmek amacıyla PA akciğer grafisi çekilebilir. Genellikle normal olup, ataklarda hiperinflasyon bulguları vardır. Hastanın düzenli kontrollerinde rutin grafi çekimi gerekmez (3).

Kanda eozinofili astım tanısı için spesifik değildir ve izlem için rutin kullanılması önerilmez (3).

AYIRICI TANI

Dikkatli hikaye ve fizik inceleme ile solunum fonksiyon testindeki değişken hava yolu obstruksiyonu teşhis koymayı sağlar. Çocukluk ve erişkin yaş gruplarında ayırıcı tanı değişikliği gösterebilir. Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken durumlar ise şunlardır;

- KOAH, bronşektazi gibi diğer obstrüktif hava yolu hastalıkları
- Obstrüktif olmayan akciğer hastalıkları (diffüz parankimal akciğer hastalıkları vs)

- Akut bronşit ve bronşiyolitler
- Kronik öksürük nedenleri (kronik sinüzit, postnazal akıntı, gastroözofageal reflü vs)
- Hiperventilasyon sendromları
- Üst hava yolu obstrüksiyonu ve yabancı cisim aspirasyonu
- Vokal kord disfonksiyonu
- Akciğer dışı hastalıklar (kalp yetmezliği vs)

Astımın bu hastalıklarla beraber bulunabileceğini unutmamak gerekir, bu durumda teşhis zorlaşacağı gibi astımın ağırlığının ve kontrolünün belirlenmesi de güç olabilecektir (1).

KOAH tam reverzibl olmayan, genellikle ilerleyici ve akciğerin irritan partikül ve gazlara anormal inflamatuvar cevabı ile seyreden hava yolu hastalığıdır. Yakınmaların tekrarlayıcı değil ilerleyici karakterde olması, belirgin sigara öyküsünün olması, atopi öyküsünün yokluğu, geç başlangıçlı olması ve hava yolu darlığının tam olarak geri dönüşümlü olmaması ile astımdan ayrılır. Ülkemizde astımlı hastaların $1/4$ 'ünün halen veya geçmişte sigara içici olduğu gösterilmiştir (22). Bu hastalarda fiks hava yolu darlığı gelişebilir ve hastalar KOAH'dan ayırt edilemeyebilir.

Viral veya bakteriyel etkenlerin neden olduğu akut bronşitler alt hava yollarını tutarak öksürük ve hışıltılı solunuma yol açabilir. Semptomlar akut evreden sonra hafiflemeyle beraber 3 aya kadar devam edebilir. Yakınmaların tekrarlayıcı karakter göstermemesi ve uzun sürmemesi ile astımdan ayrılır.

Üst solunum yolu infeksiyonlarından sonra görülen hava yolu aşırı duyarlılığı öksürüğe neden olabilir. Öncesinde infeksiyon öyküsünün olması ve genellikle 3 aydan uzun sürmemesi ile astımdan ayrılır.

Kronik sinüzit, postnazal akıntı, gastroözofageal reflü, ACE inhibitörü kullanımı gibi astım ile beraber veya ayrı olarak bulunabilen patolojiler tekrarlayıcı öksürük semptomu nedeniyle, öksürükle seyreden astım türü ile karışabilirler. Ayrıntılı bir anamnez, spirometre, PEF takibi, erken ve geç reverzibilite testleri ile ayırıcı tanı yapılır (3).

Vokal kord disfonksiyonu, vokal kord paralizisi, larenks, trakea ve ana karinada bronş tümörleri, lenfoma, yabancı cisimler, larenks disfonksiyonu, bronkopulmoner displazi, bronş tüberkülozu astıma benzer semptomlara yol açar. Yakınmaların kalıcı ve ilerleyici oluşu ve tedaviyle reverzibilite göstermemesi nedeniyle astımdan ayrılır. Bu hastalıklardan şüphelenildiğinde bilgisayarlı tomografi ve bronkoscopi endikasyonu doğar (3).

Sol kalp yetersizliği sırasında gelişen hışıltı, nefes darlığı ve öksürük kardiyak astım olarak yanlış adlandırılmaktadır. Eforla dispne ve gece semptomlarının her iki hastalıkta da görülüyor olması teşhisi güçleştirmektedir (1). Ayrıntılı anamnez, fizik inceleme, spirometri, akciğer grafisi, EKG ve EKO incelemeleri ile ayırıcı tanı yapılır.

Tanıda zorluklar

İş yerinde gelişen astımın tanısı sıklıkla atlanmaktadır. Hafif başlangıçtan dolayı kronik bronşit veya KOAH olarak yanlış adlandırılarak uygunsuz tedavi edilmektedir. İşe girmeden önce astım semptomu olmayanlarda ve sigara

içmeyenlerde yeni gelişen burun akıntısı, öksürük, hışıltı dikkate alınmalıdır. Semptomların işten uzaklaşınca düzelmesi ve işe dönünce kötüleşmesi teşhiste yardımcıdır. Hastanın iş ortamından uzaklaştırılması tedavinin en önemli basamağıdır (1).

Yaşlılarda komorbid hastalıklar astım teşhisini güçleştirmektedir. Yaşlılarda semptomları algılamada azalma, dispnenin yaşlılarda normal olarak kabul görmesi, mobilizasyonda ve aktivitede azalma hastalık teşhisini geciktirmektedir.

Çocuklardaki astım, tanı açısından güç bir problem olarak ortaya çıkabilir, çünkü epizodik öksürük ve hışıltı özellikle 3 yaşın altındaki çocuklarda sık karşılaşılan semptomlardır (3). Çocuklarda astım tanı ve ayırıcı tanısı rehberin ilgili bölümünde ayrıntılı olarak verilmektedir.

ASTIM SINIFLAMASI

Astım; semptomlar, hava yolu kısıtlılığı ve solunum fonksiyon parametreleri kullanılarak intermittan, hafif persistan, orta persistan ve ağır persistan olarak sınıflanmıştır (Tablo 2.2).

Astım ağırlığı ve kontrol kavramı

Güncellenen astım rehberlerinde ağırlık veya hastalık şiddeti kavramlarının yerine KONTROL kavramı gelmiştir (1). Daha önce astımda hastalığın ağırlığına göre 'Basamak Tedavisi' uygulanmaktaydı.

Bu yaklaşımla hastaların büyük çoğunluğunun kontrol altında olmadığı ve uygun ilaç kullanmadığı görüldü. Ağırlığa bağlı tedavi yaklaşımının uygun olmadığı ve ağırlık kavramıyla ilgili önemli sorunlar olduğu düşünüldü.

Ağırlık değerlendirmesiyle ilgili sorunlar aşağıdaki şekilde maddeler halinde özetlenebilir (23):

1. Ağırlık değişkendir, zaman içinde değişebilir
2. Semptomlar her zaman ağırlıkla korele değildir.
3. Semptomlar ve fonksiyonlar arasındaki korelasyon zayıftır.
4. Ağırlık tedavi yanıtını öngörmeye yetersizdir.
5. Ağırlık için kullanılan parametrelerin tedaviye yanıtı farklı sürelerde gelişmektedir.
6. Her ağırlık derecesinde kontrol sağlanabilir ancak kontrol sağlamak için gerekli doz değişir

Bu nedenle hastayı o anki semptom ve fonksiyonlarıyla değerlendirilmenin hastalığın değişken doğasına aykırı olduğu sonucuna varıldı. Kontrole göre değerlendirme Tablo 2.3 de verilmektedir.

Amaç her ağırlık derecesinde kontrolün sağlanması ve sürdürülmesidir, ancak hastalığın ağırlığına bağlı olarak kontrolün sağlanması için gereken ilaç dozu değişecektir (23, 24).

Genel olarak kontrol terimi, hastalığın önlenmesi hasta iyileşmesi olarak algılanabilir. Astım remisyon ve relapslarla seyreden bir hastalık özelliği taşıdığından, remisyon dönemlerinde hasta kontrol altındaymış gibi düşünülebilir. Bu yüzden kontrolün klinik metotlarla ölçülmesi önemlidir. Kontrolün sağlanması, düzeyleri ve kontrol testleri ile ilgili bilgiler rehberin tedavi ve izlem bölümünde ayrıntılı olarak verilmektedir.

Güncellenen astım rehberlerinde ağırlık veya hastalık şiddeti kavramlarının yerine KONTROL kavramı gelmiştir (1).

Tablo 2.1 Astımdan şüphe edilen veya astım tanısı almış bir kişide sorgulanması önerilenler

- 1- Semptomlar
 - Öksürük
 - Hışıltılı solunum
 - Nefes darlığı
 - Göğüste baskı hissi
 - Balgam
- 2- Semptomların özelliği
 - Mevsimsel, yıl boyu veya ikisi birlikte
 - Sürekli, epizodik veya ikisi birlikte
 - Başlangıç süresi, sıklığı (gece ve gündüz sıklığı, ayda veya yılda sayısı)
 - Günlük değişkenlik
- 3- Tetikleyen ve/veya şiddeti arttıran nedenler
 - Viral solunum sistemi infeksiyonları
 - Ev içi (mantar, ev tozu akarları, hamam böceği, evcil hayvanlar ve bunların sekresyonları) veya ev dışı çevresel allerjenler (ör. polen)
 - Mesleksel kimyasallar veya allerjenler
 - Çevresel değişiklik (taşınma, iş değişikliği, seyahate gitme, kullanılan malzemelerde değişiklik)
 - İrritanlar (sigara dumanı, güçlü kokular, mesleksel kimyasallar, partiküller ve tozlar, buhar, gaz veya aerosoller)
 - Emosyonel faktörler (korku, kızgınlık, aşırı gülme veya ağlama)
 - İlaçlar (aspirin, tablet ve göz damlası şeklinde beta-blokerler, non steroid antiinflatuvarlar)
 - Gıdalar, katkı maddeleri ve koruyucular (ör:sülfidler)
 - Hava koşullarında değişiklikler, soğuk havaya maruziyet
 - Endokrin faktörler (menstrasyon, hamilelik, tiroid hastalıkları)
- 4- Hastalığın gelişimi ve tedavi
 - Başlangıç yaşı ve tanı
 - Hava yollarında erken yaşlarda harabiyet öyküsü (ör: bronkopulmoner displazi, pnömoni, ailesel sigara içimi)
 - Hastalığın ilerlemesi (iyi veya kötüye gidiş)
 - Şu anda uygulanan tedavi planı ve cevap, atak planı
 - Sistemik kortikosteroid kullanım ihtiyacı ve sıklığı
 - Komorbid durumlar
- 5- Aile öyküsü
 - Yakın akrabalarda astım, allerji, rinit, sinüzit veya nazal polip öyküsü
- 6- Sosyal öykü
 - Yaşanılan konutun özellikleri (ısınma, soğutma, halı, yemek pişirme vb.)
 - Sigara içimi (hasta veya evde yaşayan diğer kişilerin)
 - İş yeri, okul veya günün geçirildiği yerin özellikleri
 - Madde bağımlılığı gibi hastalığı etkileyebilecek faktörler
 - Eğitim düzeyi
 - Çalışıyorsa iş yeri ortamı
- 7- Astımın hasta ve ailesi üzerine etkisi
 - Planlanmamış ziyaretlerin sıklığı (acil başvuruları, hastaneye yatış)
 - Hayatı tehdit eden atak sıklığı (ör:intubasyon, yoğun bakıma yatış)
 - İşe veya okula gidilemeyen gün sayıları
 - Aktivite kısıtlanması özellikle spor ve performans gerektiren durumlarda
 - Gece uyanma öyküsü
 - Büyüme, davranış ve okul ve iş performansına, yaşam biçimine etki
 - Aile rutinleri ve aktiviteleri üzerine etki
 - Ekonomik etkisi
- 8- Hasta ve ailesinin hastalık hakkında izlenimleri
 - Hasta, ailesi ve yakınlarının hastalık hakkında bilgileri, hastalığın kronik seyri ve tedavisi ile ilgili bilgi durumları
 - Hastanın uzun süre ilaç kullanma ile ilgili algılama ve inançları
 - Hasta ve yakınlarının hastalık ile başa çıkma yetenekleri
 - Hasta, ailesi ve yakınlarının astım atak ciddiyetini tanıma yetenekleri
 - Ekonomik kaynaklar
 - Sosyo kültürel inançlar

Tablo 2.2 Tedavi öncesi astım ağırlık sınıflaması**İntermittan**

Haftada birden az semptomlar

Kısa ataklar

Gece semptomları ayda ikiden az

*FEV1 veya PEF $\geq$ beklenenin %80'i*PEF veya FEV1 değişkenliği $<$ %20**Hafif persistan**

Semptomlar haftada birden fazla, günde birden az

Ataklar aktivite ve gece semptomlarını etkileyebilir

Gece semptomları ayda ikiden fazla

*FEV1 veya PEF $\geq$ beklenenin %80'i*PEF veya FEV1 değişkenliği $<$ %20-%30**Orta persistan**

Semptomlar günlük

Ataklar aktivite ve uykuyu etkileyebilir

Gece semptomları haftada birden fazla

Günlük hızlı etkili inhaler beta agonist kullanımı

*FEV1 veya PEF beklenenin %60-%80'i

*PEF veya FEV1 değişkenliği $>$ %30**Ağır persistan**

Günlük semptomlar

Sık eksezerbasyon

Sık gece semptomları

Fiziksel aktivitelerde kısıtlanma

*FEV1 veya PEF $\leq$ beklenenin %60'ı*PEF veya FEV1 değişkenliği $>$ %30**Tablo 2.3** Kontrol Değerlendirmesi

Özellik	Kontrol altında (aşağıdakilerin tümünün karşılanması)	Kısmen kontrol altında (Herhangi birinin bulunması)	Kontrol altında değil
Gündüz Semptomları	Haftada $\leq$ 2 kez yada yok	Haftada 2 kezden fazla	Bir haftada kısmen kontrol altında olan astım özelliklerinden 3 yada daha fazlasının bulunması
Aktivitelerin kısıtlanması	Yok	Varsa	
Gece semptomları/uyanmaları	Yok	Varsa	
Rahatlatıcı ilaç gereksinimi	Haftada $\leq$ 2 kez yada yok	Haftada 2 kezden fazla Beklenen yada biliniyorsa	
Solunum fonksiyonları (PEF ya da FEV1)	Normal	en iyi kişisel değerin ($<$ %80'i)	
Alevlenmeler	Yok	Yılda bir kez yada daha fazla	Haftada 1 kez

KAYNAKLAR

- Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. Revised 2007
- Levy ML, Fletcher M, Price DB, et al. International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Guidelines: diagnosis of respiratory diseases in primary care. Prim Care Respir J 2006;15:20-34.
- Toraks Derneği Ulusal Astım Tanı ve Tedavi Rehberi Toraks Dergisi 2000; Ek 1
- Expert Panel Report 3(EPR-3): Guidelines for the diagnosis and management of asthma-Full Report 2007, J Allergy Clin Immunol 2007;120:s94-s138.
- Wenzel SE. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. Lancet 2006; 26;368:804-13
- Corrao WM, Braman SS, Irwin RS. Chronic cough as the sole presenting manifestation of bronchial asthma. N Engl J Med 1979;300:633-7.
- Gibson PG, Fujimura M, Niimi A. Eosinophilic bronchitis: clinical manifestations and implications for treatment. Thorax 2002;57:178-82.
- Gibson PG, Dolovich J, Denburg J, Ramsdale EH, Hargreave FE. Chronic cough: eosinophilic bronchitis without asthma. Lancet 1989;1:1346-8.

9. Irwin RS, Boulet LP, Cloutier MM, et al. Managing cough as a defense mechanism and as a symptom. A consensus panel report of the American College of Chest Physicians. *Chest* 1998;114(2 Suppl Managing):133S-81S.
10. Killian KJ, Watson R, Otis J, St Amand TA, O'Byrne PM. Symptom perception during acute bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:490-6.
11. Kerstjens HA, Brand PL, de Jong PM, Koeter GH, Postma DS. Influence of treatment on peak expiratory flow and its relation to airway hyperresponsiveness and symptoms. The Dutch CNSLD Study Group. *Thorax* 1994;49:1109-15.
12. Brand PL, Duiverman EJ, Waalkens HJ, van Essen-Zandvliet EE, Kerrebijn KF. Peak flow variation in childhood asthma: correlation with symptoms, airways obstruction, and hyperresponsiveness during long-term treatment with inhaled corticosteroids. Dutch CNSLD Study Group. *Thorax* 1999;54:103-7.
13. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26:948-68.
14. The National Asthma Council Australia. Asthma Management Handbook. Revised and Updated 2006.
15. British Guideline on the Management of Asthma. A national clinical guideline British Thoracic Society Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Revised edition 2005.
16. Karaağaç G, Çelik N, Başlılar S, Yılmaz T. Astımda direkt ve indirekt uyaranlara yanıt farklılıkları. *Toraks Dergisi* 2003;4:161-7.
17. Karakurt Z, Ceyhan B, Karakurt S, Türker H. Induced sputum cell profile in mild to severe stable asthmatics and healthy adults. *Turkish Respiratory Journal* 2001;2:22-7.
18. Yıldız F, Başyigit İ, Boyacı H, Ilgazlı A, Özkara S. Comparison of induced sputum cell counts in COPD and asthma. *Turkish Respiratory Journal* 2003;4:43-6.
19. Oğuzölgen K, Türkteş H, Erbaş D. Stabil astımda ekspirasyon havasındaki nitrik oksit düzeyini etkileyen faktörler. *Toraks Dergisi* 2002;3:232-5.
20. Hoepfner VH, Murdock KY, Kooner S, Cockcroft DW. Severe acute "occupational asthma" caused by accidental allergen exposure in an allergen challenge laboratory. *Ann Allergy* 1985;55:36-7.
21. Kalyoncu F, Çöplü L, Selçuk ZT, et al. Survey of the allergic status of patients with bronchial asthma in Turkey: a multicenter study. *Allergy* 1995;50:451-5.
22. Yıldız F, Dişçi R and PASTE study group. Prevalence of asthmatic smokers: Turkish experience (PASTE study). 18th ERS Annual Congress, Berlin, October 8, 2008.
23. Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP et al. A new perspective on concepts of asthma severity and control. *Eur Respir J* 2008;32:545-54.
24. Bateman ED. Severity and control of severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:519-21.

BÖLÜM 3

ASTIM İLAÇLARI

ANAHTAR NOKTALAR

- Astım tedavisinde kullanılan ilaçlar kontrol edici ve rahatlatıcı (semptom giderici) ilaçlar olarak ikiye ayrılır. Kontrol edici ilaçlar, çoğu zaman antiinflamatuvlar etkileri sayesinde astımın kontrol altında tutulmasını sağlayan her gün ve uzun süre kullanılan ilaçlardır. Rahatlatıcı ise hızlı etki ederek bronkokonstriksiyonu geri döndüren, semptomları gideren ve gerektiğinde kullanılan ilaçlardır.
- Astım tedavisi, inhalasyon yoluyla, oral veya parenteral olarak uygulanabilmektedir. Inhaler tedavinin başlıca avantajı, düşük sistemik yan etki riskiyle, ilaçların doğrudan hava yollarına verilmesini ve bu bölgelerde daha yüksek lokal konsantrasyonlara ulaşabilmesini sağlamasıdır.
- İnhal steroidler günümüzde mevcut en etkili kontrol edici ilaçlardır.
- Hızlı etkili inhale beta2-agonistler bronkokonstriksiyonun giderilmesi ve egzersize bağlı bronkokonstriksiyonun önlenmesi için seçilecek ilaçlardır.
- Rahatlatıcı ilaç kullanımının artması ve her gün kullanım gereksiniminin olması, astımın kontrolsüz olduğuna ilişkin bir uyarıdır ve tedavinin yeniden değerlendirilmesini gerektirir.

GİRİŞ

Astım tedavisinin amacı, klinik kontrolün sağlanması ve bunun sürdürülmesidir. Astım tedavisinde kullanılan ilaçlar kontrol edici ve rahatlatıcı (semptom giderici) ilaçlar olarak ikiye ayrılır (1-3).

Kontrol edici ilaçlar esas olarak antiinflamatuvlar etkileri yoluyla astımın kontrol altında tutulmasını sağlamak üzere her gün ve uzun süre kullanılan ilaçlardır. Bu grup; inhaler ve sistemik steroidleri, lökotrien antagonistlerini, inhaler steroidler ile birlikte kullanılan uzun etkili inhaler beta2-agonistleri, yavaş salınan teofilin, kromonlar, anti-IgE ve sistemik steroid dozunun azaltılmasını sağlayan diğer tedavileri içerir. Inhaler steroidler günümüzde kullanılan en etkili kontrol edici ilaçlardır.

Rahatlatıcı ilaçlar hızla etki ederek bronkokonstriksiyonu düzelter, semptomları gideren ve gerektiğinde kullanılan ilaçlardır. Bu grup hızlı etkili inhaler beta2-agonistleri, inhaler kısa etkili antikolinergik ilaçları, kısa etkili teofilini ve kısa etkili oral beta2-agonistleri içerir.

ASTIM İLAÇLARI:

Uygulama Yolu

Astım tedavisi inhalasyon yoluyla, oral veya parenteral (subkütan, intravenöz ya da intramüsküler enjeksiyon) olarak uygulanabilmektedir. Inhaler tedavinin avantajı, düşük sistemik yan etki riskiyle ilaçların doğrudan hava yollarına verilmesi ve bu bölgelerde daha yüksek lokal konsantrasyonlara ulaşabilmesidir.

Astım için kullanılan inhaler ilaçlar; basınçlı ölçülü doz inhaler (ÖDİ), nefesle harekete geçen ÖDİ, kuru toz inhaler (KTI), ve nebülizasyon şeklinde bulunmaktadır. Inhalasyon cihazları, ilaçları alt solunum yollarına ulaştırabilme konusundaki etkinlikleri ile birbirinden ayrılmaktadır ve bu özellik aygıtın şekline, ilaç formülasyonuna, partikül büyüklüğüne, aerosolün hızına (aygıtla bağlı olarak) ve hastalara sağladığı kullanım kolaylığına bağlıdır.

Hastanın kendi tercihi, uygunluk ve kullanım kolaylığı gibi etkenler sadece ilaç uygulamasının başarısını değil, aynı zamanda hastanın tedaviye uyumunu ve uzun süreli kontrolü de etkiler.

ÖDİ'lerin kullanımı eğitim ve beceri gerektirmektedir. ÖDİ'nin hava haznesi (spacer) ile birlikte kullanılması ilacın hastaya daha iyi aktarılmasını sağlar, akciğerde birikmesini artırır ve lokal ve sistemik yan etkileri azaltabilir (4). Bu aygıtlarda bulunan ilaçlar, klorofluorokarbonların (CFC) içinde süspansiyon olarak hazırlanabilir ya da hidrofluoroalkanların (HFA) içinde solüsyon oluşturacak şekilde hazırlanmakta olup bunlara modülite teknoloji eklenmiş olanlarda daha yüksek oranda periferik ulaşım söz konusudur (5).

KONTROL EDİCİ İLAÇLAR

Inhaler steroidler

Inhaler steroidler günümüzde persistan astımın tedavisinde kullanılan en etkili antiinflamatuvlar ilaçlardır. Çalışmalarda bu ilaçların astım semptomlarının (6), hava yolu aşırı duyarlılığının (7), hava yolu inflamasyonunun (8), atak sıklığının ve şiddetinin azaltılması (9), astıma bağlı mortalitenin azaltılması (10), yaşam kalitesinin (6), akciğer fonksiyonlarının (6) artırılması, sonuç olarak astımın kontrol altına alınmasındaki etkinliği gösterilmiştir. Ancak bu ilaçlar astımda sürekli kullanım gerektirir, tedavi kesilecek olursa klinik kontrolde bozulma meydana gelir (11,12).

Inhaler steroidler arasında güç ve biyoyararlanım açısından farklılıklar vardır; ancak astımda düz bir doz-yanıt ilişkisi görüldüğünden, bu farklılıkların taşıdığı klinik önem yalnızca az sayıda çalışmada doğrulanabilmiştir. Türkiye'de bulunan inhaler steroidlerin dozlarının karşılaştırmaları Tablo 3.1'de yer almaktadır.

Daha yüksek dozların kullanılması astım kontrolü açısından yalnızca küçük bir ek yarar sağlamakta ama yan etki riskini artırmaktadır (13,14). Inhaler steroid tedavisine iyi uyum göstermeyenlerde ve sigara kullanan hastalarda daha yüksek dozlar gerekebilmektedir.

Kontrol sağlamak için, inhaler steroid dozunun artırılması yerine, ilk etapta inhaler steroide ikinci bir kontrol edici eklenebilir. Ancak yüksek doz inhaler steroid alan hastalarda ağır astım alevlenmeleri daha az görülmektedir (9).

Yan etkileri: Inhaler steroidlerin lokal yan etkileri orofaringeal kandidiyazis, ses kısıklığı (disfoni) ve üst solunum yolu iritasyonuna bağlı oluşan öksürüktür. ÖDİ'lerde bu yan etkilerin sıklığı, hava haznesi (spacer) kullanılarak azaltılabilir (1-4). Inhalasyon sonrasında ağzın yıkanması (su ile çalkalama, gargara yapılması ve tükürme) oral kandidiyazisi azaltabilir.

Tablo 3.1. Erişkinde inhaler steroidlerin günlük eşdeğer dozları

İlaç	Düşük doz (micg)	Orta doz (micg)	Yüksek doz (micg)
Beklometazon dipropiyonat (CFC)	250-500	500-1000	1000-2000
Beklometazon dipropiyonat (HFA)	100-200	200-400	400-800
Budesonid*	200-400	400-800	800-1600
Flutikazon	100-250	250-500	500-1000
Ciclesonide*	80-160	160-320	320-1280

* Günde tek doz kullanılabilir

Inhaler steroidlerin akciğerlerden emilimi sistemik biyoyararlanımın bir bölümünden sorumludur. Inhaler steroidlerin yol açtığı sistemik istenmeyen etkiler, bu ilaçların dozuna, gücüne, uygulama için kullanılan cihaza, sistemik biyoyararlanımlarına, karaciğerdeki ilk geçiş metabolizmasına (inaktif metabolitlere dönüşme), sistemik olarak emilen (akciğerlerden ve olasılıkla bağırsaklardan) ilaç fraksiyonunun yarılanma ömrüne bağlıdır (15). Bu nedenle çeşitli inhaler steroidlerin sistemik etkileri farklılıklar göstermektedir. Birkaç karşılaştırmalı çalışma, eş güçteki budesonid ve flutikazon propiyonat dozlarının daha az sistemik etkileri olduğunu göstermiştir (15-18).

Yüksek dozda uzun süre kullanılan inhaler steroidlerin sistemik yan etkileri ciltte incelme ve ekimoz (19), böbrek üstü bezlerinin baskılanması (1-3,15) ve kemik mineral yoğunluğunun azalmasıdır (20-21). Özellikle postmenopozal dönem kadınlarda kalsiyum ve D vitamini eklenmesi önerilmektedir.

Inhaler steroidler kesitsel çalışmalarda, katarakt (22,23) ve glokom (24) ile de ilişkilendirilmiştir; ancak prospektif çalışmalarda, posterior subkapsüler katarakt yaptığına dair kanıta rastlanmamıştır (25-27). Inhaler steroid kullanımının tüberküloz dahil akciğer enfeksiyonu riskini artırdığına ilişkin bir kanıt bulunmamaktadır ve aktif tüberkülozu olan hastalarda inhaler steroidler kullanılabilir (28).

Lökotrien Antagonistleri

Lökotrien antagonistlerinden sadece lökotrien reseptör antagonistleri (montelukast, ve zafirlukast) Türkiye’de bulunmaktadır. Klinik çalışmalar lökotrien antagonistlerinin küçük ve değişken bir bronkodilatör etkisinin olduğunu, öksürük dahil olmak üzere semptomları azalttığını (29), akciğer fonksiyonunda düzelme sağladığını ve hava yolu inflamasyonu ile astım alevlenmelerini azalttığını göstermiştir (30-32).

Bu ilaçlar hafif persistan astımı olan erişkin hastalarda alternatif tedavi olarak (33-35), aspirine duyarlı bazı astımlılarda da inhaler steroidlere ek olarak kullanılabilir (36). Orta persistan astımda ve daha ileri evrede tek başına kullanılmaz ancak tedaviye eklenmesi orta ve ağır persistan astımda inhaler steroid dozunun azaltılmasını sağlayabilir (37-39).

Allerjik rinit olgularında da etkinliklerinin gösterilmesi, allerjik rinit ile astım birlikteliğinin bulunduğu olgularda seçilmeleri veya eklenmelerini önermektedir (40).

Yan etkileri: Lökotrien antagonistleri iyi tolere edilir. Olgu sunumu olarak bildirilen Churg-Strauss sendromu

gelişmesi ise sistemik ve/veya inhaler steroid dozunun azaltılmasıyla bu sendromun ortaya çıkmasına bağlanmaktadır (41-44).

Uzun etkili inhaler beta2-agonistler

Formoterol ve salmeterol gibi uzun etkili inhaler beta2-agonistler hava yolu inflamasyonunu etkilemediği için tek başına kullanılmamalıdır. Inhaler steroidlerle birlikte kullanıldığında en yüksek etkiyi gösterir (45-46).

Inhaler steroidlere uzun etkili inhaler beta2-agonistlerinin eklenmesi, gece ve gündüz semptomlarında, hızlı etkili inhaler beta2-agonisti kullanımında (47-49), alevlenme sayısında azalma (12,57-62) ve akciğer fonksiyonlarında düzelme ile hızlı klinik kontrol sağlar.

Kombinasyon tedavisinin bu etkilerine dayanarak geliştirilen steroid ve uzun etkili beta2-agonistlerinin (flutikazon+salmeterol, budesonid+formoterol, beklometazon+formoterol) sabit kombinasyon preparatları aynı zamanda tedaviye uyumu da artırabilmektedir (50).

Bu iki uzun etkili beta2-agonistten formoterol hızlı başlangıçlı olduğundan semptom giderici olarak da kullanılabilir. Budesonid+formoterol kombinasyonunun hem semptom giderici, hem kontrol edici olarak kullanımıyla daha düşük steroid dozu kullanarak daha az alevlenme ve astım kontrolünde düzelme sağlanabilmektedir (51-56).

Daha uzun süreli koruma sağladığı için uzun etkili beta2-agonistler egzersize bağlı bronkospazmı önlemede de kullanılabilir (57).

Yan etkileri: Inhaler beta2-agonistler yavaş salınımlı oral forma göre daha az sistemik yan etkiye (kardiyovasküler stimülasyon, iskelet kası tremoru ve hipopotasemi) yol açmaktadır. Beta2-agonistlerin düzenli olarak kullanılması taşifilaksiye (brokoprotektif, bronkodilatör ve yan etkilere karşı) yol açabilir (58).

Salmeterolün küçük bir hasta grubunda astıma bağlı ölüm riskinde olası bir artışa neden olması üzerine Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi’nce (FDA) uzun etkili beta2-agonistlerin mutlaka hekim önerisiyle ve steroid ile birlikte kullanılması önerilmiştir (59).

Astımlı hastalarda β_2 reseptör genindeki bazı varyasyonların kısa ve uzun etkili β_2 agonistlere verilen yanıtı etkilediğine dair veriler mevcuttur. Arginin homozigotlarında (B16 Arg/Arg) düzenli salbutamol kullanımı ile taşiflaksi gelişebileceği bildirilmiştir. Uzun etkili beta 2 agonistlerle genotip arasında benzer bir ilişki olup olmadığına dair çelişkili veriler vardır. Bu konudaki en geniş hasta grubunu içeren bir çalışmada; inhaler steroid ve uzun etkili beta2 agonist kullanan hastalarda farmakoge-

netik analiz yapıldığında arginin homozigotlarının ağır atak gelişme sıklığı açısından diğer genotiplerden farklılık göstermediği ortaya konmuştur. Bu sonuç uzun etkili beta2 agonist içeren tedavilerin uygulanmasında tolerans gelişimi ile ilgili endişeleri hafifletmiştir (60)

Teofilin

Teofilin düşük dozlarda hafif antiinflamatuvar etkisi olan bir bronkodilatördür (61-63). Astımda yavaş salınımlı oral formlarda günde bir ya da iki doz kullanılabilirse de ilk seçenek kontrol edici ilaç olarak yeterli etkinlikte görülmemektedir (64-66). Inhaler steroidle kontrol sağlanamazsa teofilin eklenmesi yarar sağlayabilir ancak, uzun etkili inhaler beta2-agonist eklenmesine göre daha az etkilidir (67-68).

Yan etkileri: Antiinflamatuvar etkisi olan düşük teofilin dozlarında kullanılırsa yan etki sıklığı az olduğu için, doz aşımından kuşkuyla kullanılmadıkça plazma teofilin düzeyi ölçümü gerekmez. Teofilin, özellikle yüksek dozlarda (>10 mg/kg/gün) önemli yan etkilere neden olabileceği için dikkatli doz seçimi ve plazma düzeyi izlemi gerektirir. En sık görülen yan etkiler; bulantı ve kusma olup, bunun dışında gastrointestinal semptomlar, yumuşak dışkılama, kardiyak aritmi, konvülsif nöbet görülebilir. Bazı hastalarda yan etkiler zamanla kaybolabilir. Hızlı enjeksiyonla uygulandığında ölüm de görülebilir.

Teofilinin plazma düzeyini azaltan durumlar; ateşli hastalıklar, gebelik ve tüberküloz ilaçları iken, teofilin toksisitesi riskini artıran durumlar; karaciğer hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, simetidin, bazı kinolonlar ve bazı makrolidler gibi ilaçların kullanımıdır (69).

Uzun etkili oral beta2-agonistler

Uzun etkili oral beta2-agonistler salbutamol ve terbutalinin yavaş salınımlı formlarını içerir. Bu ilaçlar nadir durumlarda, ek bronkodilatasyon gerektiğinde kullanılır.

Yan etkileri: Yan etkileri kardiyovasküler stimülasyon (taşikardi), anksiyete ve iskelet kasında tremor olup inhaler beta2-agonistlere göre daha sık görülür. Teofilinle birlikte kullanıldığında istenmeyen kardiyovasküler reaksiyonlar oluşabilir. Düzenli monoterapi olarak kullanılması zararlıdır ve her zaman inhaler steroidler ile bir arada kullanılmalıdır.

Anti-IgE

Anti-IgE (omalizumab), inhaler steroidlerle kontrol altına alınamayan ağır allerjik astımı olan, perennial bir allerjene (akar, küf, ev hayvanı) duyarlı hastalarda endikedir (1,70). Semptomların, rahatlatıcı ilaç kullanma gereksiniminin, ve alevlenmelerin azalmasını sağlayarak astım kontrolünde rolü olduğu gösterilmiştir (71-73). Serum total IgE düzeyi 30-700 I.U./ml olan, 12 yaş üzeri ergen ve erişkin astımlılarda kullanılabilir. Uygulama dozu hastanın kilosu ve serum total IgE düzeyine göre belirlenerek, 4 veya 2 haftada bir subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanır. Tedavinin 16. haftasında hastanın klinik yanıtı semptomların, rahatlatıcı ilaç kullanımının ve alevlenmelerin azalmasına ve astım kontrolüne bakarak değerlendirir

lir (1,74). Yarar gören hastalarda tedaviye aynı dozda devam edilirken, yarar sağlanmamışsa tedavi sonlandırılır. Maliyeti çok yüksek bir tedavi seçeneğidir.

Yan etkileri: Çalışmalarda anti-IgE tedavisi oldukça güvenli görülmekle birlikte anafilaksi riski (1/1000) bildirildiğinden enjeksiyonlar uygun şartların sağlandığı merkezlerde yapılmalı ve uygulama sonrası hastalar en az iki saat bekletilmelidir (74).

Sistemik steroidler

Ağır ve kontrol altına alınamayan astımda 2 haftadan uzun süreli oral steroid tedavisi gerekebilir; ancak yan etki riski kullanımı sınırlar. Astımda uzun süreli sistemik steroid tedavisinin terapötik indeksi (etki/yan etki) uzun süreli inhaler steroide göre daha düşüktür (75-76). Uzun süre oral steroid verilecekse, sistemik yan etkileri azaltan önlemler alınmalıdır. Oral yolun çizgili kas üzerine etkisi daha az, yarılanma ömrü daha kısa ve doz uygulaması daha esnek olduğu için parenteral (İM ya da İV) yola tercih edilmelidir.

Yan etkileri: Sistemik yan etkiler osteoporoz, hipertansiyon, diyabet, hipotalamo-hipofizer-adrenal aksın baskılanması, obezite, katarakt, glokom, deride stria oluşumu ve deri incelmeleri, kolay berelenme ve kas zayıflığıdır. Uzun süreli sistemik steroid kullanan astım hastaları osteoporoz açısından önleyici tedavi almalıdır (77-79).

Oral steroidlerin kesilmesi nadir de olsa adrenal yetersizliğe neden olabilir ya da Churg-Strauss sendromu gibi altta yatan bir hastalığı ortaya çıkarabilir (43,80). Aynı zamanda tüberküloz, parazit enfeksiyonu, osteoporoz, glokom, diyabet, ağır depresyon ya da peptik ülseri mevcut olan astımlılarda sistemik steroid tedavisinde yakından ve dikkatli tıbbi gözetim önerilmektedir (1). Kısa süreli steroid tedavisi sırasında dahi ölümcül seyreden herpes virüs enfeksiyonları bildirilmiştir (1).

Kontrol edici diğer tedaviler

Steroide bağımlı ağır astımlılarda gerek duyulan oral steroid dozunu azaltabilme amacıyla çeşitli tedaviler önerilmiştir. Bu ilaçlar belli hastalarda ve uzman gözetiminde kullanılmalıdır. Düşük doz metotreksatin steroid dozunu azaltmada küçük bir genel yarar sağlarken yan etkilerinin görece sık olduğu, ilaçtan elde edilecek yararın, yaratabileceği yan etkilere değmeyeceği bildirilmiştir (81-83). Siklosporin (84), altın (85,86) ve troleandomisin (makrolid grubu) de aynı amaçla kullanımları söz konusudur.

Yan etkileri: Makrolidler bulantı, kusma, karın ağrısı ve karaciğer toksisitesine yol açar. Metotreksat gastrointestinal semptomlara, hepatik ve diffüz pulmoner parankimal hastalığa yol açabilir ve hematolojik ve teratojenik etkiler gösterebilir.

Allergen immünoterapisi

Günümüzde allerjik astım tedavisinin temelini çevresel korunma ve ilaç tedavisi oluşturur. Allerjen immünoterapisinin erişkin astımında rolü sınırlıdır. Öncelikle allerjik duyarlanma deri testi ve/veya in vitro test ile gösterilmeli ve anamnezde de allerjenle temasın astım semptomlarına yol açtığı doğrulanmalıdır (1,2).

Uygulamada tek ve standardize bir allerjene duyarlı hastada, klinik açıdan önemli allerjenin standart ekstresi tolerans oluşturmak amacıyla giderek artan dozlarda verilir.

İmmünoterapi (IT) Uygulama Koşulları

- Hastaya anafilaksi riski açıklanmalı ve yazılı onayı alınmalı, anafilaksi önlemlerinin alındığı merkezlerde ve allerji uzmanı tarafından uygulanmalıdır
- Standart solüsyonlar kullanılmalıdır
- 12 ay sonra olumlu etki saptanmazsa IT kesilmelidir
- Gebelikte immünoterapiye başlanmamalı, başlanmışsa doz artırımına gidilmemelidir.

Tedaviye rağmen FEV₁ değeri %70`den düşük olan astımlılarda immünoterapi düşünülmemelidir. Ayrıca otoimmün hastalıklar, hipertansiyon, psikolojik sorunu olan ve uyumsuz hastalarda immünoterapi kontrendikedir (1,2).

İmmünoterapinin etkisinin diğer tedavilere kıyasla hafif kaldığı dikkate alınmalı ve karar verirken yarar/zarar oranına bakılmalıdır. Sıkı çevresel önlemlere ve düzenli koruyucu ilaç tedavisine rağmen astım kontrolü sağlanmadığı durumlarda düşünülmelidir. Astımda İT`nin ilaç tedavisiyle karşılaştırıldığı çalışma yoktur. Tek allerjenle yapılması önerilmektedir (2).

Yan etkileri: allerjen immünoterapisi uygulanırken lokal ve sistemik yan etkiler ortaya çıkabilir. Lokal olarak enjeksiyon bölgesinde kabarıklık, kızarıklık, geniş ve ağrılı reaksiyonlar ortaya çıkabilir. Sistemik reaksiyonlar da yaşamı tehdit edebilen anafilaktik reaksiyon ve şiddetli astım alevlenmeleridir. Ağır astımlı hastalar arasında immünoterapiye bağlı ölümler bildirilmiştir (1).

SEMPATOM GİDERİCİ İLAÇLAR

Hızlı etkili inhaler beta2-agonistler

Astım alevlenmelerinde oluşan bronkospazmı gidermek ve egzersiz sırasında oluşacak bronkospazmı önlemek amacıyla kullanılırlar. Hızlı etkili inhaler beta2-agonistler yalnızca gerektiğinde ve gereken en düşük doz ve sıklıkta kullanılmalıdır. Ülkemizde bu gruba giren ilaçlardan salbutamol, terbutalin (kısa etkili beta agonistler) ve aynı zamanda uzun etkili bir beta2-agonist olan formoterol bulunmaktadır. Formoterol, yalnızca inhaler steroidle düzenli bir tedavi altındaki hastada semptom giderici olarak kullanılabilir (1).

Kullanımın sıklaşması astım kontrolünde kötüleşme anlamına gelir ve tedavi yeniden değerlendirilmelidir. Alevlenme sırasında beta2-agoniste hızlı bir yanıt alınamaması da kısa süreli oral steroid gereksinimine işaret edebilir.

Yan etkileri: Oral beta2-agonistlere benzeyen yan etkiler görülebilir. Ancak oral beta2-agonistler hızlı etkili inhaler beta2-agonistlere kıyasla tremor ve taşikardi gibi yan etkilere daha fazla yol açar.

Sistemik steroidler

Sistemik steroidler ağır astım ataklarının tedavisinde yararlıdır. Alevlenmenin ilerlemesini önler, acil servise başvuru ve hastaneye yatış gereksinimini azaltır, erken atak nöksünü önler ve morbiditeyi azaltır. Akut astımdaki etkileri kullanıldıktan 4-6 saat sonra belirgin hale gelir.

Oral tedavi tercih edilir (87). Tipik olarak kısa süreli oral steroid tedavisinde 40-60 mg/gün prednizolon 5-10 gün süreyle verilir (88). Semptomlar azalır, akciğer fonksiyonu hastanın en iyi kişisel değerine yaklaştığında oral steroidler azaltılarak kesilir ve tedaviye inhaler steroidle devam edilir (89). İntramüsküler enjeksiyonlar, kısa süreli oral steroid tedavisinden üstün değildir.

Yan etkileri: Kısa süreli yüksek doz sistemik tedavinin yan etkileri nadirdir. Bu yan etkiler; geri dönüşlü glukoz metabolizması bozuklukları, iştah artışı, sıvı retansiyonu, vücut ağırlığında artış, aydede yüz, psikolojik durum değişiklikleri, hipertansiyon, peptik ülser ve aseptik femur nekrozu olarak sayılabilir (1,2).

Antikolinerjik ilaçlar

Kısa etkili kullanılabilen tek antikolinerjik inhaler ipratropiyum bromürün, astımlı hastada semptom giderici etkisi inhaler beta2-agonistler kadar güçlü değildir. Akut astım atağında inhaler beta2-agonistle birlikte inhaler ipratropiyum bromürün kullanılması, akciğer fonksiyonlarında anlamlı bir ek düzelme ve hastaneye yatışta azalma oluşturmaktadır (90). Ülkemizde salbutamol ile kombine olarak ÖDİ formunda ya da tek ilaç olarak nebul solüsyonu olarak bulunmaktadır.

Yan etkileri: İpratropiyum inhalasyonu ağızda kuruluk ya da acı bir tat ve prostatizm yakınmaları oluşturabilir. Mukus sekresyonunu azalttığı yönünde net bir kanıt yoktur (91).

Teofilin

Astımda semptom giderici olarak kısa etkili teofilin veya aminofilin kullanılabilir (92). Teofilinin alevlenme tedavisinde oynadığı rol tartışmalıdır. Kısa etkili teofilin hızlı etkili beta2-agoniste ek bir bronkodilatör yarar sağlamazken, solunum dürtüsünün uyarılması ve diyafram kas yorgunluğunun giderilmesi açısından yararı olabilir.

Yan etkileri: İstenmeyen etkilere yol açabileceği için yavaş salınımlı teofilin tedavisi almakta olan hastalara kısa etkili teofilin verilecekse plazma düzeyi ölçülmelidir (1).

Kısa etkili oral beta2-agonistleri

Inhaler ilaç kullanamayan az sayıda hastada kullanılması uygun olabilir; ancak istenmeyen etki prevalansı daha yüksektir.

Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp

Astımda hastaların başvurduğu tamamlayıcı ve alternatif tedavi (TAT) uygulamaları; akupunktur, homeopati, yoga, bitkisel ilaçlar, diyet, ayurveda, iyonlaştırıcılar, osteopati, kiropratik manipülasyon, speleoterapi (mağara tedavisi), biyorezonans ve ozon tedavisi olarak sayılabilir.

Erişkin astımında tamamlayıcı ve alternatif tıp uygulamalarının etkinliğiyle ilgili kanıt oluşturacak derecede araştırma olmayıp, etkileri kanıtlanamamıştır. TAT uygulayan terapistin psikoterapötik rolü önemli bir plasebo etkisi göstermektedir (1,93).

Yan etkileri: Akupunktura bağlı hepatit B, bilateral pnömotoraks ve yanıklar bildirilmiştir. Bazı bitkisel ilaçlar ise toksik alkaloidler içerdiklerinden farklı yan etki ve ilaç etkileşimine neden olmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA), 2007. Available from www.ginasthma.org
2. Toraks Derneği, Ulusal Astım Tanı ve Tedavi Rehberi. Toraks Dergisi 2000;1:4-31.
3. National Institutes of Health. Global strategy for asthma management and prevention (GINA). NIH Publication No. 02-3659, 2002.
4. Brown PH, Greening AP, Crompton GK. Large volume spacer devices and the influence of high dose beclomethasone dipropionate on hypothalamo-pituitary-adrenal axis function. Thorax 1993;48:233-8.
5. Lewis DA, Ganderton D, Meakin BJ, Brambilla G. Modulite: a simple solution to a difficult problem. Respiration 2005;72 Suppl 1:3-5.
6. Juniper EF, Kline PA, Vanzielegheem MA, et al. Effect of long-term treatment with an inhaled corticosteroid (budesonide) on airway hyperresponsiveness and clinical asthma in nonsteroiddependent asthmatics. Am Rev Respir Dis 1990;142:832-6.
7. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. The Childhood Asthma Management Program Research Group. N Engl J Med 2000;343:1054-63.
8. Jeffery PK, Godfrey RW, Adelroth E, et al. Effects of treatment on airway inflammation and thickening of basement membrane reticular collagen in asthma. A quantitative light and electron microscopic study. Am Rev Respir Dis 1992;145:890-9.
9. Pauwels RA, Lofdahl CG, Postma DS, et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. N Engl J Med 1997;337:1405-11.
10. Suissa S, Ernst P, Benayoun S, Baltzan M, Cai B. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. N Engl J Med 2000;343:332-6.
11. Waalkens HJ, Van Essen-Zandvliet EE, Hughes MD, Respir Med 2008 Jan;102(1):143-9 et al. Cessation of longterm treatment with inhaled corticosteroid (budesonide) in children with asthma results in deterioration. The Dutch CNSLD Study Group. Am Rev Respir Dis 1993;148:1252-7.
12. Jayasiri B, Perera C. Successful withdrawal of inhaled corticosteroids in childhood asthma. Respiratory 2005;10:385-8.
13. Powell H, Gibson PG. Inhaled corticosteroid doses in asthma: an evidence-based approach. Med J Aust 2003;178:223-5.
14. Szefer SJ, Martin RJ, King TS, et al. Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma. J Allergy Clin Immunol 2002;109:410-8.
15. Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: A systematic review and meta-analysis. Arch Intern Med 1999;159:941-55.
16. Barnes PJ. Efficacy of inhaled corticosteroids in asthma. J Allergy Clin Immunol 1998;102:531-8.
17. Kamada AK, Szefer SJ, Martin RJ, et al. Issues in the use of inhaled glucocorticoids. The Asthma Clinical Research Network. Am J Respir Crit Care Med 1996;153:1739-48.
18. Lee DK, Bates CE, Currie GP, et al. Effects of high-dose inhaled fluticasone propionate on the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in asthmatic patients with severely impaired lung function. Ann Allergy Asthma Immunol 2004;93:253-8.
19. Mak VH, Melchor R, Spiro SG. Easy bruising as a side-effect of inhaled corticosteroids. Eur Respir J 1992;5:1068-74.
20. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2000;343:1902-9.
21. Pauwels RA, Yernault JC, Demedts MG, Geusens P. Safety and efficacy of fluticasone and beclomethasone in moderate to severe asthma. Belgian Multicenter Study Group. Am J Respir Crit Care Med 1998;157:827-32.
22. Ernst P, Baltzan M, Deschenes J, Suissa S. Low-dose inhaled and nasal corticosteroid use and the risk of cataracts. Eur Respir J 2006;27:1168-74.
23. Cumming RG, Mitchell P, Leeder SR. Use of inhaled corticosteroids and the risk of cataracts. N Engl J Med 1997;337:8-14.
24. Garbe E, LeLorier J, Boivin JF, Suissa S. Inhaled and nasal glucocorticoids and the risks of ocular hypertension or openangle glaucoma. JAMA 1997;277:722-7.
25. Agertoft L, Larsen FE, Pedersen S. Posterior subcapsular cataracts, bruises and hoarseness in children with asthma receiving long-term treatment with inhaled budesonide. Eur Respir J 1998;12:130-5.
26. Toogood JH, Markov AE, Baskerville J, Dyson C. Association of ocular cataracts with inhaled and oral steroid therapy during long-term treatment of asthma. J Allergy Clin Immunol 1993;91:571-9.
27. Simons FE, Persaud MP, Gillespie CA, Cheang M, Shuckett EP. Absence of posterior subcapsular cataracts in young patients treated with inhaled glucocorticoids. Lancet 1993;342:776-8.
28. Bahceciler NN, Nuhoglu Y, Nursoy MA, et al. Inhaled corticosteroid therapy is safe in tuberculin-positive asthmatic children. Pediatr Infect Dis J 2000;19:215-8.
29. Dipinigitis PV, Dobkin JB, Reichel J. Antitussive effect of the leukotriene receptor antagonist zafirlukast in subjects with cough-variant asthma. J Asthma 2002;39(4):291-7.
30. Lipworth BJ. Leukotriene-receptor antagonists. Lancet 1999;353:57-62.
31. Drazen JM, Israel E, O'Byrne PM. Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway. N Engl J Med 1999;340:197-206.
32. Barnes NC, Miller CJ. Effect of leukotriene receptor antagonist therapy on the risk of asthma exacerbations in patients with mild to moderate asthma: an integrated analysis of zafirlukast trials. Thorax 2000;55:478-83.
33. Noonan MJ, Chervinsky P, Brandon M, et al. Montelukast, a potent leukotriene receptor antagonist, causes dose-related improvements in chronic asthma. Montelukast Asthma Study Group. Eur Respir J 1998;11:1232-9.
34. Reiss TF, Chervinsky P, Dockhorn RJ, et al. Montelukast, a once-daily leukotriene receptor antagonist, in the treatment of chronic asthma: a multicenter, randomized, double-blind trial. Montelukast Clinical Research Study Group. Arch Intern Med 1998;158:1213-20.
35. Leff JA, Busse WW, Pearlman D, et al. Montelukast, a leukotriene-receptor antagonist, for the treatment of mild asthma and exercise-induced bronchoconstriction. N Engl J Med 1998;339:147-52.
36. Dahlen B, Nizankowska E, Szczeklik A, et al. Benefits from adding the 5-lipoxygenase inhibitor zileuton to conventional therapy in aspirin-intolerant asthmatics. Am J Respir Crit Care Med 1998;157:1187-94.
37. Laviolette M, Malmstrom K, Lu S, et al. Montelukast added to inhaled beclomethasone in treatment of asthma. Montelukast/Beclomethasone Additivity Group. Am J Respir Crit Care Med 1999;160:1862-8.
38. Lofdahl CG, Reiss TF, Leff JA, et al. Randomised, placebo controlled trial of effect of a leukotriene receptor antago-

- nist, montelukast, on tapering inhaled corticosteroids in asthmatic patients. *BMJ* 1999;319:87-90.
39. Virchow JC, Prasse A, Naya I, Summerton L, Harris A. Zafirlukast improves asthma control in patients receiving highdose inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:578-85.
 40. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. World Health Organization; GA(2)LEN; AllerGen. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008;63 Suppl 86:8-160.
 41. Wechsler ME, Finn D, Gunawardena D, et al. Churg-Strauss syndrome in patients receiving montelukast as treatment for asthma. *Chest* 2000;117:708-13.
 42. Wechsler ME, Pauwels R, Drazen JM. Leukotriene modifiers and Churg-Strauss syndrome: adverse effect or response to corticosteroid withdrawal? *Drug Saf* 1999; 21:241-51.
 43. Harrold LR, Andrade SE, Go AS, Buist AS, Eisner M, Vollmer WM, et al. Incidence of Churg-Strauss syndrome in asthma drug users: a population-based perspective. *J Rheumatol* 2005;32:1076-80.
 44. Kalyoncu AF, Karakaya G, Sahin A, Artvinli M. Experience of 10 years with Churg-Strauss syndrome: An accompaniment to or a transition from aspirin-induced asthma? *Allergol Immunopathol* 2001;29:185-90.
 45. Lemanske RF, Jr., Sorkness CA, Mauger EA, et al. Inhaled corticosteroid reduction and elimination in patients with persistent asthma receiving salmeterol: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:2594-603.
 46. Lazarus SC, Boushey HA, Fahy JV, et al. Long-acting beta2-agonist monotherapy vs continued therapy with inhaled corticosteroids in patients with persistent asthma: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:2583-93.
 47. Pearlman DS, Chervinsky P, LaForce C, et al. A comparison of salmeterol with albuterol in the treatment of mild-to-moderate asthma. *N Engl J Med* 1992;327:1420-5.
 48. Kesten S, Chapman KR, Broder I, et al. A three-month comparison of twice daily inhaled formoterol versus four times daily inhaled albuterol in the management of stable asthma. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:622-5.
 49. Wenzel SE, Lumry W, Manning M, et al. Efficacy, safety, and effects on quality of life of salmeterol versus albuterol in patients with mild to moderate persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;80:463-70.
 50. Stoloff SW, Stempel DA, Meyer J, Stanford RH, Carranza Rosenzweig JR. Improved refill persistence with fluticasone propionate and salmeterol in a single inhaler compared with other controller therapies. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:245-51.
 51. Rabe KF, Pizzichini E, Stallberg B, et al. Budesonide/formoterol in a single inhaler for maintenance and relief in mild-to-moderate asthma: a randomized, double-blind trial. *Chest* 2006;129:246-56.
 52. O'Byrne PM, Bisgaard H, Godard PP, et al. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:129-36.
 53. Scicchitano R, Aalbers R, Ukena D, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol single inhaler therapy versus a higher dose of budesonide in moderate to severe asthma. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1403-18.
 54. Vogelmeier C, D'Urzo A, Pauwels R, et al. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: an effective asthma treatment option? *Eur Respir J* 2005;26:819-28.
 55. Kuna P, Peters MJ, Manjra AI, et al. Effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on asthma exacerbations. *Int J Clin Pract* 2007;61:725-36.
 56. Bousquet J, Boulet LP, Peters MJ, et al. Budesonide/formoterol for maintenance and relief in uncontrolled asthma vs. high-dose salmeterol/fluticasone. *Respir Med*. 2007;101:2437-46.
 57. Nelson JA, Strauss L, Skowronski M, et al. Effect of long-term salmeterol treatment on exercise-induced asthma. *N Engl J Med* 1998;339:141-6.
 58. Newnham DM, McDevitt DG, Lipworth BJ. Bronchodilator subsensitivity after chronic dosing with eformoterol in patients with asthma. *Am J Med* 1994;97:29-37.
 59. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, Yancey SW, Dorinsky PM. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest* 2006;129:15-26.
 60. Bleecker ER, Postma DS, Lawrance RM, et al. Effect of ADRB2 polymorphisms on response to longacting β_2 -agonist therapy: a pharmacogenetic analysis of two randomised studies. *Lancet* 2007;370:22-7.
 61. Sullivan P, Bekir S, Jaffar Z, Page C, Jeffery P, Costello J. Anti-inflammatory effects of low-dose oral theophylline in atopic asthma. *Lancet* 1994;343:1006-8.
 62. Kidney J, Dominguez M, Taylor PM, et al. Immunomodulation by theophylline in asthma. Demonstration by withdrawal of therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1907-14.
 63. Barnes PJ. Theophylline: new perspectives for an old drug. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:813-8.
 64. Rivington RN, Boulet LP, Cote J, et al. Efficacy of Uniphyll, salbutamol, and their combination in asthmatic patients on high-dose inhaled steroids. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:325-32.
 65. Evans DJ, Taylor DA, Zetterstrom O, et al. A comparison of low-dose inhaled budesonide plus theophylline and high-dose inhaled budesonide for moderate asthma. *N Engl J Med* 1997;337:1412-8.
 66. Ukena D, Harnest U, Sakalauskas R, et al. Comparison of addition of theophylline to inhaled steroid with doubling of the dose of inhaled steroid in asthma. *Eur Respir J* 1997;10:2754-60.
 67. Davies B, Brooks G, Devoy M. The efficacy and safety of salmeterol compared to theophylline: meta-analysis of nine controlled studies. *Respir Med* 1998;92:256-63.
 68. Wilson AJ, Gibson PG, Coughlan J. Long acting beta-agonists versus theophylline for maintenance treatment of asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2.
 69. Ahn HC, Lee YC. The clearance of theophylline is increased during the initial period of tuberculosis treatment. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003;7:587-91.
 70. Humbert M, Beasley R, Ayres J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005;60:309-16.
 71. Milgrom H, Fick RB, Jr., Su JQ, Reimann JD, Bush RK, Watrous ML, et al. Treatment of allergic asthma with monoclonal anti-IgE antibody. rhuMAB- E25 Study Group. *N Engl J Med* 1999;341:1966-73.

72. Busse W, Corren J, Lanier BQ, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:184-90.
73. Molimard M, de Blay F, Didier A, Le Gros V. Effectiveness of omalizumab (Xolair) in the first patients treated in real-life practice in France. *Respir Med* 2008;102:71-6
74. Miller CW, Krishnaswamy N, Johnston C, Krishnaswamy G. Severe asthma and the omalizumab option. *Clin Mol Allergy*. 2008;20:6:4.
75. Mash B, Bheekie A, Jones PW. Inhaled vs oral steroids for adults with chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2.
76. Toogood JH, Baskerville J, Jennings B, Lefcoe NM, Johansson SA. Bioequivalent doses of budesonide and prednisone in moderate and severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84:688-700.
77. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. American College of Rheumatology Task Force on Osteoporosis Guidelines. *Arthritis Rheum* 1996;39:1791-801.
78. Campbell IA, Douglas JG, Francis RM, Prescott RJ, Reid DM. Five year study of etidronate and/or calcium as prevention and treatment for osteoporosis and fractures in patients with asthma receiving long term oral and/or inhaled glucocorticoids. *Thorax* 2004;59:761-8.
79. Eastell R, Reid DM, Compston J, et al. A UK Consensus Group on management of glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *J Intern Med* 1998;244:271-92.
80. Guillevin L, Pagnoux C, Mouthon L. Churg-strauss syndrome. *Semin Respir Crit Care Med* 2004;25:535-45.
81. Aaron SD, Dales RE, Pham B. Management of steroid-dependent asthma with methotrexate: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Respir Med* 1998;92:1059-65.
82. Marin MG. Low-dose methotrexate spares steroid usage in steroid-dependent asthmatic patients: a meta-analysis. *Chest* 1997;112:29-33.
83. Davies H, Olson L, Gibson P. Methotrexate as a steroid sparing agent for asthma in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2.
84. Lock SH, Kay AB, Barnes NC. Double-blind, placebo-controlled study of cyclosporin A as a corticosteroid-sparing agent in corticosteroid-dependent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:509-14.
85. Bernstein IL, Bernstein DI, Dubb JW, Faferman I, Wallin B. A placebo-controlled multicenter study of auranofin in the treatment of patients with corticosteroid-dependent asthma. Auranofin Multicenter Drug Trial. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:317-24.
86. Nierop G, Gijzel WP, Bel EH, Zwinderman AH, Dijkman JH. Auranofin in the treatment of steroid dependent asthma: a double blind study. *Thorax* 1992;47:349-54.
87. Harrison BD, Stokes TC, Hart GJ, et al. Need for intravenous hydrocortisone in addition to oral prednisolone in patients admitted to hospital with severe asthma without ventilatory failure. *Lancet* 1986;1:181-4.
88. Rowe BH, Edmonds ML, Spooner CH, Diner B, Camargo CA, Jr. Corticosteroid therapy for acute asthma. *Respir Med* 2004;98:275-84.
89. O'Driscoll BR, Kalra S, Wilson M, et al. Double-blind trial of steroid tapering in acute asthma. *Lancet* 1993;341:324-7.
90. Rodrigo G, Rodrigo C, Burschtin O. A meta-analysis of the effects of ipratropium bromide in adults with acute asthma. *Am J Med* 1999;107:363-70.
91. Tamaoki J, Chiyotani A, Tagaya E, Sakai N, Konno K. Effect of long term treatment with oxitropium bromide on airway secretion in chronic bronchitis and diffuse panbronchiolitis. *Thorax* 1994;49:545-8.
92. Weinberger M, Hendeles L. Theophylline in asthma. *N Engl J Med* 1996;334:1380-8.
93. Hondras MA, Linde K, Jones AP. Manual therapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD001002.

BÖLÜM 4. ASTIM TEDAVİSİ VE KORUNMA

BÖLÜM 4.1 HASTA - HEKİM İŞBİRLİĞİ, HASTA EĞİTİMİ

ANAHTAR NOKTALAR

- Astımlı hastaların etkili bir şekilde tedavi edilebilmeleri için hastanın ya da hasta çocuksa ailesinin takip eden doktorla iyi bir işbirliği içinde olması gerekir.
 - İşbirliğinin amacı doktorun rehberliğinde kendi durumunu kontrol edebilmesi ve kendi kendini tedavi edebilme konusunda beceri kazanmasını sağlamaktır.
 - Hasta ve doktoru arasındaki işbirliği özellikle aşağıdaki konuları içermelidir:
 - *tedavinin amaçları,
 - *hastaya özgü tedavinin belirlenmesi,
 - *hastanın kendi astım belirtilerini izlemesini de içerecek şekilde yazılı tedavi planının hastayla tartışılarak ve uyum içinde düzenlenmesi,
 - *hastanın tedavisinin ve kontrol düzeyinin periyodik olarak izlenmesi.
 - Her yaştaki astımlı hastaya eğitim verilmelidir.
 - Kişisel astım tedavi planı astımlı hastaların belirtileri ve/veya zirve ekspiratuar akım hızı (PEF) izlemine göre tedavilerini değiştirebilmelerini sağlar.
 - Bu eğitim sağlık çalışanlarının astımlı hastalarla karşılaştığı her ortamda örneğin klinikte, muayenehanede, acil serviste, eczanede, evde, kamuya açık yerlerde (okullar, başka eğitim merkezleri gibi) olabilir. Eğitimlerin tekrarlanması astım kontrolü sağlanmada başarı oranını arttırmaktadır.
- Etkin bir astım tedavisi hasta ve tedaviyi yürüten sağlık çalışanları arasında iyi bir işbirliği ile sağlanabilir. Bu işbirliğinin kapsamı içine giren konular Tablo 4.1.1'de gösterilmiştir (1,2).

Doktorla birlikte hemşire, eczacı, solunum terapisti ve diğer sağlık çalışanlarının da "kendi kendini tedavi etme" konusunda hasta eğitimini yapabilmeleri ve desteklemeleri önerilmektedir (1).

İşbirliğinin amacı astımlı hastanın ve ailesinin eğitilmeleri, doktor tarafından belirlenen tedaviye uyumlarının sağlanmasıdır.

Rehber eşliğinde astımlı hastanın kendi tedavisini yönlendirmesi yaklaşımının hem erişkin hem de çocuk

astımlı hastalarda astım morbiditesini azalttığı gösterilmiştir (2-12).

ASTIM EĞİTİMİ

Eğitim, astımlı hasta ve doktor arasındaki işbirliğinin en önemli parçasıdır. Astım eğitimi; hastanın eğitimi, ailesinin eğitimi ve hastayla karşılaşan sağlık çalışanlarının eğitimi olarak gruplandırılabilir. Bu eğitim sağlık çalışanlarının astımlı hastalarla karşılaştığı her ortamda örneğin klinikte, muayenehanede, acil serviste, eczanede, evde, kamuya açık yerlerde (okullar, halk eğitim merkezleri gibi) yapılmalıdır.

ASTIMLI HASTALARIN EĞİTİMİ

Astımlı hastalar hastalığın özellikleri, kullanılacak tedavi yöntemini anlama, astım kontrolünü güçleştiren faktörlerden uzak kalma ve tedavilerinde değişiklik yapabilme konularında eğitildiklerinde astımın klinik seyrinin düzeldiği görülmüştür. (5,10,12,13). Maliyet analiz çalışmaları da astım eğitiminin hastalık maliyetini azalttığını göstermiştir (1,14,15).

Astımlı hastanın ve yakınlarının eğitiminde kullanılacak yöntem hastanın okur-yazar olup olmamasına, entellektüel düzeyine göre değişebilir. Hasta eğitiminde kullanılacak yöntemleri karşılaştıran çok fazla çalışma yoktur. Ancak küçük grup eğitimi ile bireysel eğitim arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bununla birlikte küçük grup eğitimlerinin uygulanması daha kolaydır ve maliyeti daha düşüktür. Hasta eğitiminde videolar, yazılı materyaller ya da bilgisayar gibi değişik yöntemler ve araçlar kullanılabilir (2). Okur-yazar olmayan kişiler için sözlü ya da resimli basılmış materyallerin kullanımı mümkün olabilir (16,17). Uygun hastaların hastalıkları hakkında doğru bilgi alabilecekleri sitelere yönlendirilmeleri hasta eğitimine katkıda bulunabilir (Örn: www.aid.org.tr, www.toraks.org.tr).

Hasta eğitimi yapılırken hastaların etnik ya da kültürel alışkanlıkları da göz önünde bulundurulmalıdır. Örneğin oruç tutan astımlı hastaların bu dönemde ilaçlarını alıp almadıkları sorgulanmalı, astım kontrolü açısından dikkatle izlenmelidirler (18).

Özellikle önceden astımı kontrol altında olmayan gebe hastalarda gebelik süresince astım kontrolü bozulabilir. Gebelik sırasında bebeğe zarar vereceğinden korkarak astım ilaçlarının kesilmemesi gerektiği konusunda hasta uyarılmalıdır. Kendi tedavisini düzenleme konusunda eğitim alan gebe astımlı hastalarda da eğitimden sonra gece belirtileri ve kurtarıcı ilaç kullanımında belirgin ölçüde azalma olduğu saptanmıştır (9).

Tablo 4.1.1. Astımlı hastanın tedavisinde hasta-hekim işbirliğinin kapsamı

- Eğitim
 - *Hasta ve hasta yakınlarının eğitimi
 - *Sağlık çalışanlarının eğitimi
- Tedavi hedeflerinin saptanması
- Hastanın belirtilerine bakarak kendi astım takiplerini yapabilmesi
- Astım kontrolü, tedavisi ve hastanın ilaç kullanma becerilerinin düzenli olarak doktor tarafından kontrol edilmesi
- Hastanın kendisinin astım tedavisinde gerektiğinde bazı ayarlamalar yapabilmesi ve acil durumda yapması gerekenleri gösteren "Yazılı tedavi planı" konusunda eğitilmesi

ASTIMLI HASTALARIN EĞİTİMİNDE VERİLMESİ GEREKEN BİLGİLER

Astımlı hastaların aşağıdaki konularda eğitilmeleri gereklidir

1. Hastalıkları hakkında bilgilendirme
2. Kontrol edici ve kurtarıcı ilaçların farkları
3. İnhaler kullanımı ve PEFmetre kullanımı konularındaki beceriler
4. Belirti ve atakların önlenmesi

5. Astımın kötüleştiğini gösteren belirtiler, günlük tedavi ve atak tedavisi konusunda hastanın yapması gerekenleri içeren yazılı tedavi planlarının uygulanması konusunda bilgilendirme
6. Astım kontrolünün izlenmesi
7. Tıbbi tedaviye başvurulması gereken zaman ve yöntem

Yazılı astım tedavi planı

Astım ataklarla seyreden bir hastalıktır ve atak şiddeti

Hasta Adı Soyadı:		Dosya No:	
Tel:		Doktor:	
Hergün almanız gereken ilaçlar			
İlaç Adı		Doz	
Nefes darlığı, hırıltı, öksürük nöbetlerinde ya da egzersizden önce almanız gereken ilaç			
TEDAVİYİ NE ZAMAN ARTTIRACAKSINIZ?			
Astımınızın kontrol altında olup olmadığını nasıl anlayacaksınız?			
Son 1 haftada aşağıdaki belirtilerin hangisini yaşadınız?			
Haftada 2 günden fazla astım belirtisi yaşadınız mı?		() Evet	() Hayır
Astım nedeniyle günlük işlerinizi yapamadığınız oldu mu?		() Evet	() Hayır
Gece astımdan dolayı uyandığınız oldu mu?		() Evet	() Hayır
Kurtarıcı ilacınızı haftada 2 kereden fazla aldınız mı?		() Evet	() Hayır
PEFmetreniz varsa PEF değerinizi'dan düşük oldu mu?		() Evet	() Hayır
Eğer yukardaki sorulardan 3 ya da daha fazlasına EVET cevabı verdiyseniz astımınız kontrol altında değildir, ilacınızı arttırmanız gerekir			
TEDAVİNİZİ NASIL ARTTIRACAKSINIZ?			
.....ilacınızıdozunda almaya başlayın			
Tedaviyigün sürdürün			
DOKTORU/HASTANEYİ NE ZAMAN ARAYACAKSINIZ?			
Doktor ya da kliniğin numarası:			
..... gün içinde ulaşamazsanız arayacağınız diğer telefon numarası:.....			
ACİL DURUM/ASTIM KONTROLÜNÜN İLERİ DERECEDE BOZULDUĞUNU GÖSTEREN BELİRTİLER			
✓ Ciddi nefes darlığı varsa/kısa cümlelerle konuşabiliyorsanız			
✓ Ağır astım atağı geçiriyorsanız ve ölüm korkusu yaşıyorsanız			
✓ Kurtarıcı ilacınızı 4 saatten daha sık aralarla almanız gerekiyor ve düzelmiyorsanız			
1. Kurtarıcı ilacınızı 2-4 puf alın			
2. Kortizon hapınızıtablet alın			
3. Hastaneye gidin ya danumarayı arayın			
4. Hastaneye ulaşıncaya kadar kurtarıcı ilacınızı almaya devam edin			

Şekil 4.1.1. Yazılı tedavi planı örneği

Tablo 4.1.2. İlk vizitte hasta eğitimi

Verilmesi gereken bilgiler	- Basit bir dille öğretilmesi gerekenler: *Astım nedir? Astım havayollarının kronik bir hastalığıdır. Havayolları çok hassastır. Ödemli ve daralmıştır, bu nedenle solunum güçleşir. *Astım kontrolünün tanımı *Az sayıda gündüz belirtisi, *Astıma bağlı olarak gece uykudan uyanma olmaması, *Normal günlük aktiviteleri yapabilme *Solunum fonksiyonlarının normal olması *Astım tedavisi: İki tip ilaca ihtiyacınız vardır. *Uzun dönemde kontrol sağlayan ilaçlar: Kontrol edici ilaçlar, havayollarında astım belirtilerini oluşturan hücrelerin toplanmasına engel olur *Çabuk düzelme sağlayan ilaçlar: Çabuk etki gösteren, havayolunu birkaç dakikada genişleten ilaçlar havayollarının etrafındaki kasları gevşetirler. *Her görüşmeye gelirken ilaçlarınızı getirin. *Tıbbi yardıma ihtiyacınız olduğundatelefon numarasını arayın.
Sorunların saptanması	- Vizitten beklentilerin öğrenilmesi - Astım kontrolünün değerlendirilmesi - Tedavinin amaçlarının anlatılması - İlaçların anlatılması - Yaşam kalitesinin değerlendirilmesi *Astımınızla ilgili sizi en çok üzen şey nedir? *Astımınızdan dolayı yapamadığınız için en çok yapmak istediğiniz şey nedir? *Tedaviden beklentiniz nedir? *Hangi ilaçları kullandınız? *Bugün bana sormak istediğiniz başka sorular var mı? *Çevrenizde astımınızı kötüleştiren şeyler var mı?

hastadan hastaya ya da aynı hastada ataktan atağa değişiklik göstermektedir. Hastaların bu ataklar sırasında ne yapacaklarını bilmeleri gereklidir. Bu amaçla yazılı tedavi planlarının uygulanması astımlı hastanın kendi tedavisini düzenlemesinde rehberlik sağlayacaktır. Aynı plan hastanın inhaler antiinflatuvar tedavisinin düzenlenmesinde de faydalı olacaktır. Yazılı tedavi planı astım şiddeti ve tedavisi göz önüne alınarak her birey için ayrı oluşturulmalıdır. Yazılı tedavi planları değişik formlarda hazırlanabilir. Bazılarında trafik ışığı sistemi (yeşil, sarı ve kırmızı zonlar) uygulanmış ancak diğer yöntemlerle arada bir fark saptanmamıştır. Şekil 4.1.1'de bir yazılı tedavi planı örneği gösterilmiştir. Yazılı tedavi planı aşağıdaki 4 noktayı içermelidir (13):

1. Tedaviyi ne zaman arttırmak gerekir?
2. Tedaviyi nasıl arttırmak gerekir?
3. Ne kadar süreyle devam etmek gerekir?
4. Ne zaman doktora başvurmak gerekir?

Yazılı tedavi planları özellikle orta ya da ağır astımı, ağır atak öyküsü olanlarda, astım kontrolü sağlanmamış olanlarda önerilmektedir.

Astımlı hastanın kendi belirti ve PEF izlemine yapması ve yazılı tedavi planını uygulaması durumunda hastaneye yatış ve acil servis başvurusu oranları belirgin olarak azalır. Ancak PEF ya da FEV₁ değerlerinde anlamlı bir farklılık gözlenmemektedir (7, 13).

İŞBİRLİĞİNİN SÜRDÜRÜLMESİ

Hasta-hekim işbirliğinin sağlanması kadar sürekliliği de önemli bir konudur. Çocuklarda ve erişkinlerde uzun dönemde tedavi uyumu %50 azalmaktadır.

Uyumsuzluğa neden olan ilaç ve ilaç dışı faktörler tespit edilip giderilmeye çalışılmalıdır.

Astımlı hastanın takibinde başlangıç vizitinden itibaren hastanın yazılı tedavi planına uyumu kontrol edilerek gerekirse yeniden anlatılmalıdır. Her vizite hastanın inhaler kullanma teknikleri gözden geçirilmelidir.

SAĞLIK ÇALIŞANLARININ EĞİTİMİ

Hekim Eğitimi

İnteraktif eğitim alan doktorların izlediği astım hastalarının kontrollerinin daha fazla sağlandığı gözlenmiştir (22, 23). Ülkemizde yapılan çalışmalarda hekimlerin astım tanı ve tedavisi hakkında eğitime ihtiyaçları olduğu, astım rehberlerinin uygulanmasında sorunlar yaşandığı bildirilmiştir. Astımlı hastaları izleyen hekimlerin bu konudaki eğitim toplantılarına katılmaları astım kontrolünde başarı sağlanmasında önemli katkıda bulunacaktır (24, 25).

Hemşire Eğitimi

Astımlı hastanın izlemi ekip çalışması şeklinde yürütülmelidir. Bu nedenle astımlı hastayla karşılaşan tüm sağlık çalışanlarının eğitilmeleri astım kontrolünü olumlu yönde etkileyecektir. Eğitimli bir astım hemşiresi tarafından eği-

tim yapıldıktan sonra yüksek riskli astımlı hastaların planlanmamış doktor ya da acil servis başvurularının sıklığında azalma olduğu gözlenmiştir (12).

Eczacıların Eğitimi

Özellikle inhaler ilaç kullanma teknikleri konusunda eczacıların da eğitim alması önemlidir. Hastaların doktor ve hemşirelerinden alacakları eğitimle birlikte eczacılardan alacakları eğitim de yanlış inhaler ilaç kullanma oranını önemli ölçüde azaltacaktır. Türk Toraks Derneği'nin bu amaçla eczaneler için hazırladığı kitapçıklar mevcuttur.

KAYNAKLAR

1. Ong LML, De Haes JCJM, Hoos AM, Lammes FB. Doctor-patient communication: A review of the literature. *Soc Sci Med* 1995;40:903-18.
2. Kohler CL, Davies SL, Bailey WC. How to implement an asthma education program. *Clin Chest Med* 1995;16:557-65.
3. Cote J, Cartier A, Robichaud P, et al. Influence on asthma morbidity of asthma education programs based on self-management plans following treatment optimization. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1509-14.
4. Ignacio-Garcia JM, Gonzales-Santos P. Asthma self management education program by home monitoring of peak wspiratory flow. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:353-9.
5. Jones KP, Mullee MA, Middleton M, et al. Peak flow based asthma self –management: a randomised controlled study to general practice. *Thorax* 1995;50:851-7.
6. Turner MO, Taylor D, Bennett B, Fitzgerald JM. A randomised trial comparing peak expiratory flow and symptom self-management plans for patients with asthma attending a primary care clinic. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:540-6.
7. Cowie RL, Revitt SG, Underwood MF, Field SK. The effect of a peak flow based action plan in the prevention of exacerbations of asthma. *Chest* 1997;112:1534-8.
8. Bailey WC, Richards JM, Brooks M, Soong S, Brooks M. A randomized trial to improve self-management practices of adults with asthma. *Arch Intern Med* 1990;150:1664-8.
9. Murphy VE, Gibson PG, Talbot PJ, Kessel CG, Clifton VL. Asthma self management skills and the use of asthma education during pregnancy. *Eur Respir J* 2005;26:435-41.
10. Shah S, Peat JK, Mazurski EJ, et al. Effect of peer led programme for asthma education in adolescents. cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2001;322:1-5.
11. Guevara JP, Wolf FM, Grum CM, Clark NM. Effects of educational interventions for self-management of asthma in children and adolescents: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;326:1-6.
12. Griffiths C, Foster G, Barnes N, et al. Specialist nurse intervention to reduce unscheduled asthma care in a deprived multiethnic area: the east London randomised controlled trial for high risk asthma (ELECTRA). *BMJ* 2004;328:144.
13. Gibson PG, Powell H. Written action plans for asthma: an evidence-based review of the key components. *Thorax* 2004;59:94-9.
14. Uzaslan Kunt E, Özyardımcı N, Yüksel Gürdal E, et al. Astımlı hastanın eğitimi:Halk astım okulu deneyimi. *Solunum Hastalıkları* 2000;48:187-195.
15. Oğuzölgen İK, Türkteş H. Bronşiyal astımda hasta eğitiminin hastalığın prognozu, solunum fonksiyonları ve yaşam kalitesine etkisi. *Tüberküloz Toraks* 2001;40:421-30.
16. Houts PS, Bachrach R, Witmer JT, et al. Using pictographs to enhance recall spoken medical instructions. *Patient Educ Couns*. 1998;35:83-8.
17. Abadoğlu Ö. Astım ve/veya allerjik rinitli hastalar hastalıkları hakkında bilgi edinmek için interneti kullanıyorlar mı? *Astım Allerji İmmünoloji* 2004;2:129-33.
18. Erkekol FO, Celik GE, Keskin O, et al. Fasting: an important issue in asthma, management compliance. *Ann Asthma Immunol* 2006;97:370-4.
19. Dolovich MB, Ahrens RC, Hess DR, et al. American College of Chest Physicians; American College of Asthma, Allergy, and Immunology. Device selection and outcomes of aerosol therapy: Evidence-based guidelines. *Chest* 2005;127:335-71.
20. Abadoğlu Ö, Yalazkisa S, Ülger G, Paşaoğlu G, Mısırlıgil Z. Doğru inhaler kullanmada deneyimli bir hemşire tarafından verilen eğitimin rolü. *Türkiye Klinikleri J Allergy-Asthma* 2003, 5:11-15.
21. Fishwick D, D'Souza W, Beasley R. The asthma self-management plan system of care: What does it mean, how is it done, does it work, what models are available, what do patients want and who needs it? *Patient Educ Couns* 1997;32(1 Suppl):S21-33.
22. Cabana MD, Slish KK, Evans D, Mellins RB, et al. Impact of physician asthma care education on patient outcomes. *Pediatrics* 2006;117:2149-57.
23. Clark NM, Gong M, Schork MA, et al. Long-term effects of asthma education for physicians on patient satisfaction and use of health services. *Eur Respir J* 2000;16:15-21.
24. Çalıkoğlu M, Ulubaş B, Atış S, Tümkaya M. Birinci basamak hekimlerinin astım ile ilgili bilgi ve tutumları. *T Klin Allerji Astım* 2001;3:72-6.
25. Abadoğlu Ö, Doğan ÖT. Sivas'ta Dünya Astım Günü hekim eğitim toplantısının sonuçları. *Astım Allerji İmmünoloji* 2003;1:25-32.
26. Dinmezel S, Özdemir T, Ögüş C, Çilli A. Hemşire eğitiminin hastaların inhalasyon cihazlarını kullanmaları üzerine etkileri. *Akciğer Arşivi* 2003;4:89-94.
27. Coutts JAP, Gibson NA, Paton JY. Measuring compliance with inhaled medication in asthma. *Arch Dis Child* 1992;67:332-3.
28. Karadağ B, Karakoç F, Kat A, Bakaç S, Dağlı E. Astımlı çocukların ebeveynlerinin sigara içme davranışları üzerine eğitimin etkisi. *Bağımlılık* 2001;2:64-7.

BÖLÜM 4.2**KORUNMA****ANAHTAR NOKTALAR**

- Farmakolojik tedavi astımda kontrolün sağlanması ve yaşam kalitesinin artırılmasında oldukça etkilidir. Buna rağmen astım gelişmesinin engellenmesi, semptomların kontrol altına alınması ve atakların önlenmesi adına risk faktörleri ile temasın ortadan kaldırılması veya azaltılmasına yönelik önlemler mümkün olduğunca uygulanmalıdır.
- Astım etyopatogenezine ait bilgilerimiz henüz çok net olmadığından astımın gelişiminin engellenmesine yönelik önlemler oldukça kısıtlıdır.
- Astım ataklarına “tetikleyiciler” olarak tanımlanan viral enfeksiyonlar, allerjenler, hava kirliliği etkenleri ve ilaçlar gibi çok sayıda faktör neden olmaktadır.
- Hastanın tetikleyici etkenlerle temasının azaltılması astım kontrolünü artırır ve ilaç gereksiniminde azalmaya neden olur.
- Meslek ortamında duyarlanmaya yol açan etkenlerin erken dönemde saptanması ve duyarlanmış kişinin bu etkenlerle temasının engellenmesi meslek astımının tedavisinde önemli bir yer tutmaktadır.

Çevresel risk faktörleri (tetikleyiciler) ile temasın azaltılması hem astım gelişiminin önlenmesi hem de hastalık gelişmiş kişilerde semptomların kontrol altına alınabilmesi açısından önem taşımaktadır. Astım gelişmesini önlemeye yönelik önlemler primer korunma, hastalık gelişen kişide semptomların ve atak gelişiminin önlenmesine yönelik yöntemler sekonder korunma olarak ifade edilmektedir.

Astım ve allerjik hastalıkların gelişiminde 3 basamak mevcuttur:

1. Allerjenle temas sonucu duyarlanma
2. Tekrarlanan allerjen teması sonucu inflamasyon gelişmesi
3. Tetikleyici faktörlerin de katılımı ile hastalık semptomlarının oluşması.

PRİMER KORUNMA

Astım gelişmesini önlemeye yönelik önlemleri kapsar. Duyarlanmanın önlenmesi veya duyarlanmış kişide astım gelişiminin engellenmesini kapsar.

Sekonder Korunma:

Astım gelişmiş bir kişide semptomlarının ve atak gelişiminin önlenmesidir.

Primer korunma:

Primer korunmada atopi açısından yüksek risk altındaki bebek (ailede astım ve/veya allerjik hastalık öyküsü olan) belirlendikten sonra uygulanacak olan stratejiler 3 temel alanda özetlenebilir:

1. Besinsel allerjenlerden korunma
2. İnhalan allerjenlerden korunma
3. Pasif sigara dumanı maruziyeti başta olmak üzere nonspesifik çevresel iritanlardan korunma

Risk altındaki bebekler besinsel allerjenlerle plasenta, anne sütü, mamalar, solid gıdalar ve hatta inhalasyon yoluyla karşılaşabilirler (1). Gebelikte annenin allerjenik besinlere yönelik diyet uygulamasının allerji gelişimini engelleyici etkisi gösterilememiş, hatta anne ve fetus beslenmesi üzerinde olumsuz etkisi olabileceği sonucuna varılmıştır. Ancak laktasyon döneminde diyet uygulamasının allerji gelişimini engelleme adına bazı olumlu etkileri olabileceği belirtilmiştir (2). Anne sütünün atopik hastalık gelişimi üzerinde olumlu bir etkisi olup olmadığı tartışmalı bir konudur ve çalışma sonuçları çelişkilidir (3). Bu konuda yapılan iki meta-analizde anne sütü ile beslemenin allerjiye karşı koruyucu etkisi olabileceği sonucuna varılmıştır (4,5). Bu olumlu sonucun anne sütü ile beslenen bebeklerde inek sütü ve diğer besinlerle geç karşılaşmaya ve anne sütünün immünomodülatör etkilerine bağlı olabileceği öne sürülmüştür.

Çalışmalar ev tozu akarlarına yönelik önlemlerin akar duyarlılığı ve allerjik hastalık gelişimini önleyici etki bakımından yeterli olmadıklarını göstermektedir (6,7,8). Randomize kontrollü çalışmalarda besinsel allerjenlere yönelik önlemlerle inhalan allerjenlere yönelik önlemlerin birlikte uygulanması (çoklu yaklaşım) ile erken çocukluk döneminde hışıltı, atopik dermatit ve astım riskinde azalma gözlenmiştir (9,10,11). Primer korunma için çoklu yaklaşımlara ilişkin bu sonuçlar umut vermekle birlikte bu çalışmaların ileri sonuçları beklenmektedir.

Evde hayvan ile hayatın erken döneminde temasın, ileride astım gelişimini önlediğini bildiren çalışmalar çoğunluktadır (12). Köpek allerjisi ile erken yaşta temas, ailesinde astım öyküsü olmayan çocuklarda tekrarlayan hışıltı riskini azalttığı ve yine 7 yaşına dek izlenen çocuklarda kedi ile erken teması olan çocuklarda astım insidansını arttırmadığı belirtilmektedir (13,14). Hayatın ilk yılında iki veya daha fazla kedi veya köpek ile temasın sadece astıma karşı değil aynı zamanda hayvan-dışı allerjenlerle duyarlanmaya karşı da koruyucu olduğu bildirilmiştir (15). Ancak bunun tam tersini bildiren çalışmalar da vardır (16,17).

Kreş veya bakımevine gitmenin tekrarlayan hışıltı ve astım gelişimi üzerine etkileri konusunda farklı görüşler olmakla birlikte hayatın ilk 3- 4 yılında kreşe gitmenin alt solunum yolu hastalığı ve tekrarlayan hışıltı insidansını arttırdığı, ancak sonraki çocukluk çağında astımdan koruduğu bildirilmektedir (18,19). İlginç olarak, hayatın ilk 6 ayında kreşe giden çocuklarda bu koruyucu etkinin maksimuma çıktığı gözlenmiştir (20). Enfeksiyon ile karşılaşmanın zamanı kadar, temas yolunun da önemli olduğu bilinmektedir. Besin yolu ile bulaşan enfeksiyonların veya enterik enfeksiyonların allerjik duyarlanma gelişimi üzerine solunum yolu enfeksiyonlardan daha çok etkili olduğu da gösterilmiştir (21). Kalabalık ailelerde yaşamının ve fazla kardeş olmasının kreş ve bakımevinde gitme ile benzer mekanizmalarla astım gelişimini önlediği düşünülmektedir.

Prenatal ve postnatal sigara maruziyetinin akciğer gelişimi üzerinde olumsuz etkilere yol açtığı ve çocukluk döneminde hışıltı gelişmesi açısından risk oluşturduğu

saptanmıştır (22). Gebelikte annenin sigara içmesinin duyarlanma üzerine etkisi net olmamakla birlikte çocukluk döneminde pasif sigara maruziyeti duyarlanma riskini artırmaktadır. Bu nedenlerle yüksek riskli bebeklerde astım gelişiminin önlenmesi adına gebelerin ve ebeveynlerin sigara içmeleri kesinlikle engellenmelidir (1).

Bir allerjik hastalık ortaya çıktıktan sonra astım gelişimini önlemeye yönelik girişimlerden de söz edilebilir. Atopik dermatiti olan çocuklarda antihistaminik uygulaması ile astım gelişiminin engellenmesi araştırılmış olmakla birlikte sonuçları halen tartışmalıdır, bu sonuçlar henüz bu yöntemlerin klinik pratikte önerilmeleri için yeterli bulunmamaktadır (23). Allerjik riniti olan çocuklarda allerjen spesifik immünoterapi uygulanan grupta astım gelişme oranının kontrol grubuna göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (24).

SEKONDER KORUNMA

Astım gelişmiş bir kişide semptomların ve atak gelişiminin önlenmesidir.

Tetikleyici olarak adlandırılan bazı çevresel faktörlerle karşılaşma astım semptomları ortaya çıkmaktadır. Allerjenler, viral enfeksiyonlar, hava kirliliği, ilaçlar tetikleyici faktörler arasında sayılmaktadır. Sigara dumanı, mesleki ajanlarla ve ilaçlar, gıda katkı maddeleri ile temasın engellenmesi astım kontrolünü kolaylaştırmakta ve ilaç gereksinimini azaltmaktadır. Allerjenler, viral enfeksiyonlar ve hava kirliliğine maruziyetin ise astımlı hastalarda olabildiğince azaltılması önerilmektedir.

Genel olarak allerjenlerle tetiklenen semptomları olan allerjik astımlı hastalarda allerjenlerden korunma tedavideki ilk basamak önerilerdendir. Astımlılarda ev içi allerjenlerle maruziyetin atak oluşmasında önemli yeri olduğu bilinmektedir (25,26). Bu nedenle atak nedenlerinin mümkün olduğunca ortadan kaldırılmasına yönelik korunma önlemleri ile astım ataklarının önlenilebileceği bilinmektedir. Allerjenlerden korunmada farklı allerjen grupları için değişik korunma önlemleri tanımlanmaktadır.

Ev tozu akarları:

Akar allerjisi tüm dünyada ciddi bir problem oluşturmaktadır. Ülkemizde nem oranının yüksek olduğu kıyı bölgelerde iç ve doğu bölgelere göre ev tozlarında akar

pozitifliği yüksek bulunmuştur (27). Bu verilerle doğru orantılı olarak kıyı bölgelerde yaşayanlarda akar duyarlılığı oranı da yüksek oranda saptanmıştır (28).

Akar allerjen düzeyini azaltma açısından en etkin yöntemler allerjen geçirmez yatak ve yastık kılıfları ve yatak takımlarının 55 derecenin üzerindeki ısıda su ile yıkanmasıdır. Ancak bu önlemlerin akar duyarlılığı olan astımlı hastalarda kontrolü sağlamada etkin olup olmadıkları tartışma konusudur (29,30). Bu yöntemlerin astımlı olgularda klinik yararlarını araştıran çalışmaların incelendiği iki meta-analizde söz konusu önerilerin astımda yararlı olmadıkları sonucu elde edilmiştir (31,32). Ancak duyarlı hastalarda tablo 4.2.1'de sıralanan öneriler uygulanabilir.

Ev hayvanları:

Ev içi ortamda allerjiye en sık neden olan ve allerji üzerine etkileri en çok çalışılan hayvanlar kedi ve köpektir. Kediye allerjisi olan hastalarda korunma önlemleri ile ev içi allerjen seviyelerinde düşme ile beraber semptomlarda azalma sağlandığı bilinmektedir (33). Evden tamamen uzaklaştıramayanlar için tablo 4.2.2'deki bazı korunma önlemleri yapılabilir.

İç ortamlarda beslenen evcil hayvanlardan kaçınmak çoğu zaman mümkün olmayabilir. Çünkü sadece ev ortamı değil iş, okul gibi yerlerde de maruz kalınabilir. Kedi allerjenleri kişilerin eşyaları ve giysileri ile de pasif olarak taşınabileceğinden korunma önlemlerine rağmen allerjen seviyesinde düşme sağlanamadığı da belirtilmektedir (36).

Küf mantarları:

Evde duvardan duvara halı varlığı, nemin artışı, havalandırmanın yeterli olmaması ve su sızıntıları küf mantarlarının artmasına yol açan nedenlerdir. Bu etmenleri önlemeye yönelik tedbirlerin alınması küf mantarlarından korunmada önemlidir (Tablo 4.2.3). Evde küf mantarlarının çoğalmasına imkan sağlayacağından nemin önlenmesi sağlanmalıdır. Ev içi nemin %50 oranından az olması önerilmektedir (38). Astımlı hastalarda ev içi küf mantarlarını azaltmaya yönelik önlemler alınmasıyla yapılan korunmanın solunum fonksiyon testlerinde önemli bir değişikliğe katkı sağlamamakla beraber astım ve rinit semptomlarını kontrol altına alınmasına katkıda bulunduğu, ilaç kullanımında ise azalma sağladığı belirtilmiştir (39). Basit önlemlerle azaltılamıyorsa klinik yararları tartışmalı olmakla birlikte nem giderici hava temizleme cihazları kullanılabilir.

Tablo 4.2.1. Ev tozu akarları için önlemler

Allerjen geçirmez yatak ve yastık kılıfları kullanılabilir
Yatak takımları haftada bir kez 55 derece üzerinde sıcak su ile yıkanmalı
İç ortam nem oranını %60'ın altında tutulmalı (ideali %30-50)
Yatak odasından halılar kaldırılmalı

Tablo 4.2.2. Evcil hayvanlar için önlemler

Evcil hayvanlar mümkünse evden uzaklaştırılmalı, uzaklaştırılamıyorsa yatak odasına alınmamalı (34)
Kediler sık yıkanmalı, evde temizlik daha sık aralarla yapılmalı (35)
Ev tozu akarı allerjisi de beraber bulunan hastalarda akar korunma önlemleri hayvan allerjenlerine de korunma sağlar (36)
Hava temizleme cihazlarının kullanımının klinik yararı konusunda kesin bilgi yoktur (37)

Tablo 4.2.3. Küf mantarlarından korunma önerileri

Evde su sızıntıları ve nemim önlenmesine yönelik önlemler alınmalı, gerekli onarımlar yapılmalı
Ev sık havalandırılmalı
Evde küf oluşmasına uygun yüzeyler beyazlatıcılarla temizlenmeli (40)
Duvardan duvara halı ve saksı bitkileri kaldırılmalı (41)
Basit yöntemlerle nem ve küf azaltılamıyorsa nem giderici cihazlar kullanılabilir (42)

Hamam böcekleri:

Türkiye’de astımlı hastalardaki hamam böceği duyarlılığı oranları bölgesel farklar göstermektedir. Genel olarak iç bölgelerde daha düşük, havadaki nem oranı yüksek kıyı bölgelerinde ve büyük şehirlerde yüksek hamam böceği duyarlılıkları belirtilmiştir (43-45). Sağlıklı olmayan yaşam koşulları hamam böceklerinin çoğalması için uygun ortamlardır. Evde düzenli temizlik yapılmasının hamam böceği allerjen seviyelerini insektisit kullanılsın veya kullanılsın önemli oranda düşürdüğü gösterilmiştir (46,47). Evde hamam böceklerini azaltmaya yönelik tedbirlerin allerjen seviyesinde azalma ile beraber astım semptomlarında gerilemeye yol açtığı gösterilmiştir (48,49). Bu nedenlerle hamam böceği görüldüğünde tüm binanın ilaçlanması önerilmelidir.

İç ve dış ortam hava kirliliği:

Toplum çalışmalarında dış ortam hava kirliliğinin astım ataklarını arttırdığı ve günlük aktivite kısıtlamaya neden olduğu tesbit edilmiştir (50). İç ve dış ortam hava kirliliğini oluşturan maddelerin başında bir yakıt ürünü olan nitrojen ürünleri gelmektedir (Nitrojen dioksit= NO₂, nitroz oksit). Diğerleri de sülfür dioksit, ozon ve havada asılı partiküllerdir. Nitroz asit ev içi yakıtlardan ve sigara dumanından ortaya çıkan bir maddedir ve dış ortamdaki seviyelerinden daha fazla bulunur. Bu sonuçlara bakıldığında iç ve dış ortam hava kirliliğini azaltan önlemlerin astım tedavisinde yeri olduğu görülmektedir.

İç mekanlarda aktif ve pasif sigara içimi astım semptomları ile ilişkili önemli risk etmenlerinden birisidir. Ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada çocuklarda astım ve astım semptom prevalansının ev için sigara içimi ile ilgili olduğu desteklenmiştir. Her iki ebeveynin de sigara içicisi olduğu evlerde bu etki daha belirgindir (51). Astımlılarda pasif ve aktif tütün maruziyetinin önlenmesinin tedaviye olumlu katkısı belirtilmiştir (52, 53).

Mesleksel maruziyetlerin önlenmesi:

Mesleksel astımlılarda maruziyet süresinin kısılması ile semptomların daha fazla düzeldiği belirtilmektedir (54). Bu nedenle iş ortamındaki maruziyetlerin önlenmesi gereklidir. Ayrıca astımlı hastaların kimyasal maddelerin bulunduğu, kokulu, sigara içilen ortamlarda çalışmalarını engelleyecek düzenlemeler yapılmalıdır.

İnfluenza aşısı:

İnfluenzanın astımlılarda etkisini araştıran son metaanalizde astımlılarda influenza aşısının yararına yönelik yorum yapmaya yetecek sayıda çalışma olmadığı vurgulan-

mıştır (55). Ülkemizde yapılan bir çalışmada da astımlılarda influenza aşısı yapılanlarla yapılmayanlar arasında üst solunum yolu enfeksiyonu ve atak sıklıkları açısından fark görülmekle birlikte ağır astımlı hastalarda uygulanması önerilmiştir (56). İnfluenza aşısının astımlılarda güvenliği konusunda farklı sonuçlar mevcuttur (57-59). Aşının yararları göz önünde bulundurularak yapılması önerilmektedir (59). Yumurta alerjisi olan kişilerde allerjik reaksiyon gelişme olasılığı nedeniyle influenza aşısı yapılmamalıdır.

Allerjik astımlı hastalar yaşadıkları ortamda duyarlı oldukları birçok allerjene ve nonspesifik tetikleyiciye maruz kaldıklarından bir etkene yönelik tek bir girişimin klinik anlamda etkili olmasını beklemek çok akılcı görünmemektedir. Bu nedenle hastanın maruz kaldığı birçok etkene yönelik çoklu girişimlerin daha etkili olacağı öne sürülmektedir.

Her olgunun allerji açısından farklı bir risk profili (genetik + çevresel) olduğu düşünülmektedir. Bu anlamda korunma bireysel bazda planlanmalı ve her hasta için kendine özgü korunma stratejileri belirlenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Arshad SH. Primary prevention of asthma and allergy. J Allergy Clin Immunol 2005;116:3-14.
2. Kramer MS, Kakuma R. Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy and/or lactation for preventing or treating atopic disease in the child. Cochrane Database Syst Rev 2003;(4):CD000133.
3. Friedman NJ, Zeiger RS. The role of breast feeding in the development of allergy and asthma. J Allergy Clin Immunol 2005;115:1238-48.
4. Gdalevich M, Mimouni D, Mimouni M. Breast-feeding and the risk of bronchial asthma in childhood: a systematic review with meta-analysis of prospective studies. J Pediatr 2001;139:261-6.
5. Mimouni BA, Mimouni D, Mimouni M, Gdalevich M. Does breast-feeding protect against allergic rhinitis during childhood? A meta-analysis of prospective studies. Acta Paediatr 2002;91:275-9.
6. Custovic A, Simpson BM, Simpson A, Kissen P, Woodcock A. Effect of environmental manipulation in pregnancy and early life: effect on respiratory symptoms and atopy during the first year of life: a randomised trial. Lancet 2001;358:188-93.
7. Horak F Jr, Matthews S, Ihorst G, Arshad SH, Frischer T, Kueht J et al. Effect of mite impermeable mattress encasings and an educational package on the development of allergies in a multinational randomized, controlled birth cohort study-24 months results of the Study of Prevention of Allergy in Children in Europe. Clin Exp Allergy 2004;34:1220-5.
8. van Strien RT, Koopman LP, Kerkhop M, et al. Mattress encasings and mite allergen levels in the Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy study. Clin Exp Allergy 2003;33:490-5.

9. Arshad SH, Bateman B, Sadeghnejad A, Gant J, Matthews SM. Prevention of allergic disease during childhood by allergen avoidance: The Isle of Wight prevention study. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:307-13.
10. Becker A, Watson W, Ferguson A, Dimitch-Ward H, Chan-Yeung M. The Canadian asthma primary prevention study: outcomes at 2 years of age. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:650-6.
11. Peat JK, Mhrshahi S, Kemp AS, Marks GB, Towey ER, Webb K et al. Three year outcomes of dietary fatty acid modification and house dust mite reduction in the Childhood Asthma Prevention Study. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:807-13.
12. A. Marks GB. What should we tell allergic families about pets? *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:500-2.
13. B. Remes ST, Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Martinez FD, Wright AL. Dog exposure in infancy decreases the subsequent risk of frequent wheeze but not of atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:509-15.
14. Lau S, Illi S, Sommerfeld C, et al. Early exposure to house-dust mite and cat allergens and development of childhood asthma: a cohort study. Multicentre Allergy Study Group. *Lancet* 2000;356:1392-7.
15. Ownby DR, Johnson CC, Peterson EL. Exposure to dogs and cats in the first year of life and risk of allergic sensitization at 6 to 7 years of age. *JAMA* 2002;288:963-72.
16. Hirsch T. Indoor allergen exposure in West and East Germany: a cause for different prevalences of asthma and atopy? *Rev Environ Health* 1999;14:159-68.
17. Bayram İ, Güneşer-Kendirli S, Yilmaz M, et al. The prevalence of asthma and allergic diseases in children of school age in Adana in southern Turkey. *Turk J Pediatr*. 2004;46:221-5.
18. Marbury MC, Maldonado G, Waller L. Lower respiratory illnesses, recurrent hışltı, and day care attendance. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997;155:156-61.
19. Ball TM, Castro-Rodriguez JA, Griffith KA, et al. Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and hırılı-hışltı during childhood. *N Engl J Med*. 2000 Aug 24;343:538-43.
20. Becker AB. Primary prevention of allergy and asthma is possible. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2005 Feb;28:5-16.
21. Matricardi PM, Bonini S. High microbial turnover rate preventing atopy: a solution to inconsistencies impinging on the hygiene hypothesis. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1506-10.
22. Jaakkola JJ, Gissler M, maternal smoking in pregnancy, fetal development and childhood asthma. *Am J Public Health* 2004;94:136-40.
23. Wahn U, et al for the ETAC Study Group. Allergic factors associated with the development of asthma and the influence of cetirizine in a double-blind, randomized, placebo-controlled trial: first results of ETAC. *Pediatr Allergy Immunol* 1998;9:116-24.
24. Möller C, Dreborg S, Ferdousi HA et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT study). *JACI* 2002;109:251-6.
25. Verhoeff AP, Van Strien RT, van Wijnen JH, Brunekreef B. Damp housing and childhood respiratory symptoms: the role of sensitization to dust mites and molds. *Am J Epidemiol*. 1995;141:103-110.
26. Rosenstreich DL, Eggleston P, Kattan M, et al. The role of cockroach allergy and exposure to cockroach allergen in causing morbidity among inner-city children with asthma. *N Engl J Med* 1997;336:1356-63.
27. Kalpaklıoğlu F, Emekçi M, Ferizli AG, Mısırlıgil Z. on behalf of the House Dust Mite Working Group. A survey of acarofauna in Turkey: comparison of seven different geographic regions. *Allergy Asthma Proc*. 2004;25:185-90
28. Kalyoncu AF, Çöplü L, Selçuk ZT, et al. Survey of the allergic status of patients with bronchial asthma in Turkey: a multicenter study. *Allergy* 1995;50:451-5.
29. Woodcock A, Forster L, Matthews E et al. Control of exposure to mite allergen and allergen impermeable bed covers for adults with asthma. *N Engl J Med* 2003;349:225-36.
30. Halken S, Host A, Niklassen U, et al. Effect of mattress and pillow encasings on children with asthma and house dust mite allergy. *JACI* 2003;111:169-76.
31. Gotzsche PC, Hammarquist C, Burr ML. House dust mite control measures in the management of asthma: meta-analysis. *BMJ* 1998;317:1105-10.
32. Gotzsche PC, Johansen HK, Schmidt LM, Burr ML. House dust mite control measures for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;4:CD001187.
33. Björnsdóttir US, Jakobinudóttir S, Runarsdóttir V, Juliusson S. The effect of reducing levels of cat allergen (Fel d 1) on clinical symptoms in patients with cat allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;91:189-94.
34. Moira CY, Ferguson A, Dimich-Ward H, et al. Effectiveness and compliance to intervention measures in reducing house dust and cat allergen levels. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 88:52-8.
35. Carswell F, Oliver J, Weeks J. Do mite avoidance measures affect mite and cat airborne allergens? *Clin Exp Allergy* 1999;29:193-200
36. Karlsson AS, Renström A, Herden H, Larsson K. Allergen avoidance does not alter airborne cat allergen levels in classrooms. *Allergy* 2004;59:661-7
37. Kilburn S, Lasserson TJ, McKean M. Pet allergen control measures for allergic asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1):CD002989.
38. Krieger J, Takaro TK, Allen C, et al. The Seattle-King County Healthy Homes Project: Implementation of a Comprehensive Approach to Improving Indoor Environmental Quality for Low-Income Children with Asthma. *Environ Health Perspect* 2002;110(suppl 2):311-22.
39. Burr ML, Matthews IP, Arthur RA, et al. Effects on patients with asthma of eradicating visible indoor mould: a randomised controlled trial. *Thorax* 2007;62:767-72.
40. Platts-Mills T, Leung DYM, Schatz M. The Role of Allergens in Asthma. *Am Fam Physician* 2007;76:675-80.
41. Burge HA, Solomon WR, Muilenberg ML. Evaluation of indoor plantings as allergen exposure sources. *J Allergy Clin Immunol* 1982;70:101-108.
42. Carolyn M. Kerckmar, Dorr G. Dearborn, Mark Schluchter, et al. Reduction in Asthma Morbidity in Children as a Result of Home Remediation Aimed at Moisture Sources. *Environ Health Perspect* 2006;114:1574-80.
43. Mungan D, Çelik G, Sin B, et al. Characteristic features of cockroach hypersensitivity in Turkish asthmatic patients. *Allergy* 1998;53:870-3.
44. Kurt (Harmancı) E, Metintaş M, Alataş F, Erginel S, Mutlu S. Low prevalence of allergy to cockroach and latex in asthmatic patients in Eskisehir (Anatolia), Turkey. *J Invertebr Allergol Clin Immunol* 2000;10:162-5.
45. Kalyoncu AF, Çöplü L, Selçuk ZT, et al. Survey of the allergic status of patients with bronchial asthma in Turkey: a multicenter study. *Allergy* 1995;50:451-5.
46. McConnell R, Jones C, Milam J, et al. Cockroach counts and house dust allergen concentrations after professional cockroach control and cleaning. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;91:546-52.
47. McDonnell R, Milam J, Richardson J, et al. Educational intervention to control cockroach allergen exposure in the

- homes of hispanic children in Los Angeles: results of the La Casa study. *Clin Exp Allergy* 2005;35:426-33.
48. Morgan WJ, Crain EF, Gruchalla RS, et al. Inner City Asthma Study Group, Results of a home-based environmental intervention among urban children with asthma. *N Engl J Med* 2004;351:1068-80.
49. Eggleston PA, Butz A, Rand C, et al. Home environmental intervention in inner-city asthma: a randomized controlled clinical trial. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;95:518-24.
50. Kunzli N, Kaiser R, Medina S, et al. Public-health impact of outdoor and traffic-related air pollution: a European assessment. *Lancet* 2000;356(9232): 795-801.
51. Kurt E, Metintaş S, Başıyigit I, et al. Prevalence and risk factors of allergies in Turkey: Results of a multicentric cross-sectional study in children. *Pediatric Allergy and Immunology* 2007;18:566-74.
52. Wahlgren DR, Hovell MF, Meltzer SB, Hofstetter CR, Zakarian JM. Reduction of environmental tobacco smoke exposure in asthmatic children. A 2-year follow-up. *Chest* 1997;111:81-8.
53. Stein MD, Weinstock MC, Herman DS, Anderson BJ. Respiratory Symptom Relief Related to Reduction in Cigarette Use. *J Gen Intern Med* 2005; 20:889-94.
54. Rachiotis G, Savani R, Brant A, Mac Neill SJ, Newman-Taylor A, Cullinan P. Outcome of occupational asthma after cessation of exposure: a systematic review *Thorax*. 2007;62:147-52.
55. Cates CJ, Jefferson TO, Bara AI, et al. Vaccines for preventing influenza in people with asthma (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD000364.
56. Abadoğlu Ö, Mungan D, Paşaoğlu G, ve ark. Influenza vaccination in patients with asthma: effect on the frequency of upper respiratory tract infections and exacerbations. *J Asthma* 2004;41:279-83.
57. American Lung Association Clinical Research Center. The safety of inactivated influenza vaccine in adults and children with asthma. *N Eng J Med* 2001;345:1529-36.
58. Şener M, Gürsel G, Türkteş H. Effects of inactivated influenza virus vaccination on bronchial reactivity symptom scores and peak expiratory flow variability in patients with asthma *J Asthma* 1999;36:165-9.
59. Nicholson KG, Nguyen-Van Tam JS, Ahmed AH ve ark. Randomised placebo-controlled crossover trial on effect of inactivated influenza vaccine on pulmonary function in asthma. *Lancet* 1998;351(9099):326-31.

BÖLÜM 4.3

ASTIMIN DEĞERLENDİRİLMESİ, TEDAVİSİ VE İZLEMİ

ANAHTAR NOKTALAR

- Astım tedavisinin amacı klinik kontrolü sağlamaktır. Hastaların çoğunda uygun tedavi ve hekim hasta işbirliği ile astım kontrolü sağlanabilir
- Daha önce hiç tedavi almamış hastada ilk kez başlanacak olan tedavi astımın ağırlığına göre ayarlanır. Olgu hafif intermittan ise başlangıç tedavi 1. basamaktan, hafif persistan ise 2. basamaktan, orta persistan ise 3. basamaktan, ağır persistan ise 4-5. basamaktan tedavi başlanmalıdır. Yeni tedavi başlanan astımlılar 4 haftada bir değerlendirilerek tedavinin yeterli astım kontrolü sağlayıp sağlamadığına bakılmalıdır.
- Kontrol altında olmayan bir hastada kontrolü sağlamak amacıyla ilaç dozu ve çeşidi artırılır. Kontrol altına alınan ve en az 3 aydır kontrolde olan hastada ise kontrolü sağlayacak en düşük tedavi basamağı ve dozu belirlemek amacıyla tedavi azaltılır.

Astım hava yollarının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Bu nedenle astımda tedavinin amacı hava yollarındaki inflamasyonu kontrol altına almaktır. Hastalar antiinflamatuvar ilaçları kullandıkları sürece inflamasyon baskılanır, buna bağlı olarak semptomlar kaybolur, solunum fonksiyonlarında ve bronş hiperreaktivitesinde düzelmeler sağlanır. Antiinflamatuvar tedavi kesilecek olursa relapslar görülür. Bu nedenle astımlı hasta semptomu olmasa bile antiinflamatuvar ilaçlarını düzenli kullanması gerekir. Bu arada, eğer hastanın yakınmaları ortaya çıkarsa bronkodilatör ilaçlar semptomları gidermek amacıyla kullanılır.

Başlangıç tedavi:

Astım ağırlığı tedavi almayan olgularda semptomlara ve hava akımındaki kısıtlanmanın düzeyine göre dört grupta değerlendirilir (Tablo 2.2). Daha önce hiç tedavi almamış hastada ilk kez başlanacak olan tedavi astımın ağırlığına göre ayarlanır (1). Astımlı olgularda tedavide kullanılan

basamak sistemi Şekil 4.3.1’de verilmiştir. Daha önce tedavi almamış olgular astım ağırlığı açısından değerlendirilmeli, olgu hafif intermittan ise başlangıç tedavi 1. basamaktan, hafif persistan ise 2. basamaktan, orta persistan ise 3. basamaktan, ağır persistan ise 4. basamaktan tedavi başlanmalıdır. Yeni tedavi başlanan astımlılar 4 haftada bir değerlendirilerek tedavinin yeterli astım kontrolü sağlayıp sağlamadığına bakılmalı, kontrol sağlanana kadar tedavi her vizitte basamak yükseltilecek (Şekil 4.3.1) tekrar düzenlenmelidir (2).

Tedavinin değerlendirilmesi ve izlem:

Günümüzde astım tedavisi kontrol odaklıdır. Astım kontrolü, astım belirtilerinin (semptomlar, fonksiyonel bozukluklar gibi) ne derece azaldığı ve tedavinin amacına ulaşip ulaşmadığını ifade eden bir terimdir. Dünyada ve ülkemizde astım kontrolünün istenen düzeyde olmadığı gösterilmiştir (3,4). Hekime başvuran her hastada öncelikle astım kontrol düzeyi belirlenmelidir. Kontrol altında olan hastada tedavide sorun yok demektir. Kontrolü yetersiz olan hastada ise tedavi kontrol sağlamaya yöneliktir. Hastaların çoğunda uygun tedavi ve hekim hasta işbirliği ile astım kontrolü sağlanabilir (5). Kontrol sağlanan kişide ise kontrolün sürekli olması için hasta yakından izlenmelidir.

Kontrol odaklı tedavide uyulması gereken üç kural vardır (2). Bunlar:

- Astım kontrolünün değerlendirilmesi
- Kontrol sağlamaya yönelik tedavi
- Kontrolün sürdürülmesi için izleme

Astım kontrolünün değerlendirilmesi:

Astım hava yolu inflamasyonu, solunum fonksiyonları ve semptomlar ile tanımlanır. Bu nedenle astımda kontrol hedeflenirken tüm bu değişkenlerin düzelmesi, iyileşmesi beklenmelidir. Semptomların derecesi, solunum fonksiyon test değerlerindeki düşmeler, semptomları gidermek için gereksinim duyulan günlük bronkodilatör ilaç miktarları ve aktivite kısıtlaması olup olmadığına bakılarak kontrol düzeyi saptanır. Tam kontrol sağlanmış bir hastada gece/ gün-

Tablo 4.3.1. Astım kontrol düzeyleri ve değerlendirilmesi (2)

Özellik	Kontrol altında (aşağıdakilerin tümünün karşılanması)	Kısmen kontrol altında (Herhangi birinin bulunması)	Kontrol altında değil
Gündüz Semptomları	Haftada ≤ 2 kez yada yok	Haftada 2 kezden fazla	Bir haftada kısmen kontrol
Aktivitelerin kısıtlanması	Yok	Varsa	altında olan astım özelliklerinden
Gece semptomları/uyanmaları	Yok	Varsa	3 yada daha fazlasının bulunması
Rahatlatıcı ilaç gereksinimi	Haftada ≤ 2 kez yada yok	Haftada 2 kezden fazla	
Solunum fonksiyonları (PEF ya da FEV ₁)	Normal	Beklenen yada biliniyorsa en iyi kişisel değerin (< %80'i)	
Alevlenmeler	Yok	Yılda bir kez yada daha fazla	Haftada 1 kez
Anket ya da testler	*ACT=25 **ACQ≤0.75	ACT= 20-24 ACQ 0.75-1.5	ACT ≤ 19 ACQ ≥1.5

* ACT: Astım Kontrol Testi

** ACQ: Astım Kontrol Ölçeği

düz semptomu, aktivite kısıtlaması ve semptom giderici ilaç gereksinimi hiç olmamalı, solunum fonksiyonları (PEF, FEV₁) normal olmalı ve hasta hiç atak geçirmemelidir. Tablo 4.3.1 de astım kontrol düzeyleri gösterilmektedir. Zaman sıkıntısının yaşandığı günlük klinik pratikte Astım Kontrol Testi (ACT) (6), Astım Kontrol Ölçeği (ACQ) (7,8,9), Astım tedavisi değerlendirme soru formu (ATAQ) (10) gibi sorgu formları ile çok kısa sürede astım kontrol düzeyleri belirlenebilir. Bazılarının Türkçeye çevrilerek geçerliliğinin kanıtlandığı bu testler Tablo 4.3.1 de ve eklerde sunulmaktadır.

Kontrol sağlamaya yönelik tedavi:

Hastanın kontrol düzeyi ve halen kullandığı ilaçlar tedavi seçimini belirler. Kontrol altında olmayan bir hastada kontrolü sağlamak amacıyla ilaç dozu ve çeşidi artırılır, ancak tedavi ayarlanmadan önce hasta, ilaçları doğru kullanıp kullanmadığı ve risk faktörleri açısından değerlendirilmelidir. Halen tedavi almakta olan ancak kontrol altında olmayan hasta tedaviye uyum açısından değerlendirilip tetikleyiciler uzaklaştırıldıktan sonra 4 hafta süreyle izlenir. Eğer kontrol sağlanamıyorsa kontrol sağlanıncaya kadar tedavi basamağı Şekil 4.3.1'deki gibi artırılmalıdır. Her tedavi basamağında semptomların hızla giderilmesi için rahatlatıcı olarak hızlı etkili bir bronkodilatör verilmelidir. Ancak bu semptom giderici ilacın günde 2'den fazla kullanım gereksinimi, kontrol edici tedavinin artırılması gerektiğine işaret etmektedir (2).

Gece semptomu olan, günlük aktiviteleri kısıtlanmış, ya da ilk kez alevlenme ile başvuran hastalarda daha hızlı kontrol sağlamak için kısa süreli oral steroid tedavisi verilebilir.

Kontrol altına alınan ve en az 3 aydır kontrolde olan hastada ise kontrolü sağlayacak en düşük tedavi basamağı ve dozu belirlemek amacıyla tedavi azaltılır. Buna kontrole dayalı basamak tedavisi denir. Her basamakda astımı kontrol altına almak için gerekli tedavi Şekil 4.3.1'de özetlenmiştir (2).

Tedavi basamakları:

1. Basamak: Semptomları gidermek için gerektiğinde kısa etkili bronkodilatörleri kullanmak birinci basamak tedavinin temelini oluşturur. Burada ilk seçenek ilaç hızlı etkili inhaler β_2 -agonistlerdir (11).

2. Basamak: Bu basamaktan itibaren düzenli kontrol edici tedavi önerilmektedir. İkinci basamakda ilk seçenek ilaç düşük doz inhaler steroidlerdir (12,13). Inhaler steroid kullanamayan, ya da inhaler steroidlere bağlı inatçı ses kısıklığı gibi lokal yan etkiler görülen hastalarda lökotrien reseptör antagonistleri kullanılabilir (14). Inhaler steroid ile kontrol altına alınan hastalarda inhaler steroid kesilip lökotrien reseptör antagonistine geçilmesi hastaların çoğunda kontrolün kaybolmasına neden olabilir (15). Diğer seçenekler (yavaş salınımlı teofilin ve kromonlar) ikinci basamak tedavide rutin olarak önerilmezler.

3. Basamak: Üçüncü basamakda ilk seçenek ilaç düşük doz inhaler steroid ile uzun etkili beta-2 agonist kombinasyonudur. Uzun etkili beta-2 agonistlerle inhaler steroidlerin additif etki göstermeleri nedeniyle kombinasyonda genellikle düşük doz inhaler steroid yeterlidir (2). Formoterol ve budesonid içeren bir fiks kombinasyonun

seçilmesi durumunda, bu ilaç hem kontrol edici olarak idame tedavide, hem de rahatlatıcı olarak gerektiğinde kullanılabilir (16-19).

Uzun etkili beta agonistlerin daima bir inhaler steroid tedavisi ile beraber kullanılması gerektiği, tek başına kullanımının astım tedavisinde yeri olmadığı, tedaviyi kötüleştirebileceği unutulmamalıdır.

Kombinasyon tedavisi yerine tek başına orta doz inhaler steroid (5,20), ya da düşük doz inhaler steroid ile lökotrien reseptör antagonistinin birlikte kullanılması önerilebilir (21-23). Düşük doz inhaler steroidin yavaş salınımlı oral teofilin ile kombinasyonu da diğer tedavi seçeneğidir (24). Bu kombinasyonun antiinflamatuvar etkinliği diğer kombinasyonlar kadar güçlü değildir ancak tedavi maliyetinin kısıtlayıcı olduğu olgularda, teofilinin yan etkileri de izlenerek kullanılabilir.

4. Basamak: Üçüncü basamakda kontrol altına alınmayan astımlı hastalar mümkünse astım tedavisinde deneyim sahibi bir üst merkeze sevk edilmelidirler. Olgular ayırıcı tanı, risk faktörleri, tedavi zorluğu nedenleri açısından tekrar değerlendirilmelidir. Dördüncü basamakda kontrol sağlamak için iki ya da daha fazla kontrol edici ilaç gerekebilir. İlk seçenek ilaç orta doz inhaler steroid ile uzun etkili beta-2 agonist kombinasyonudur. Çoğu olguda inhaler steroid dozunun yükseltilmesinden önce tedaviye uzun etkili beta agonistin eklenmesinin daha çok yarar sağladığı gösterilmiştir (5,20,25,26). Lökotrien reseptör antagonistlerinin orta-yüksek doz steroidlere eklenmesinin tedavide yarar sağladığı gösterilmiştir, ancak bu yarar genellikle uzun etkili bir beta agonist eklenmesiyle sağlanan yarardan daha azdır (27-29).

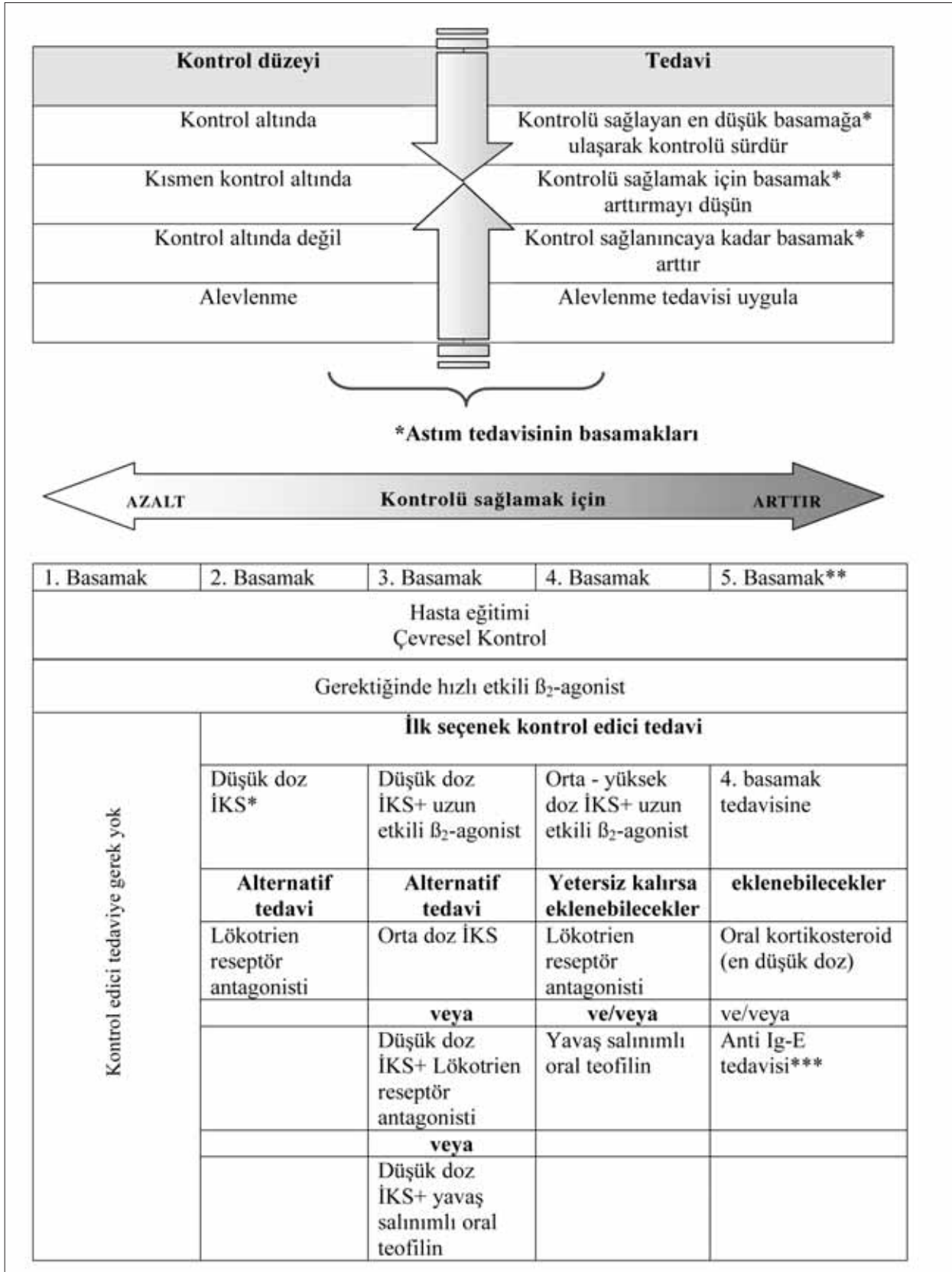
Kontrol sağlanamayan hastalarda inhaler steroid-uzun etkili beta-2 agonist kombinasyonuna lökotrien reseptör antagonisti ya da yavaş salınımlı oral teofilin gibi üçüncü bir ilaç eklenir. Eğer yine kontrol sağlanamazsa yüksek doz inhaler steroid ile uzun etkili beta-2 agonist kombinasyonu kullanılır (2).

5. Basamak: Beşinci basamak astım kontrolünde sorunların yaşandığı, ilaç yan etkileri pahasına kontrol sağlanmaya çalışıldığı, tedavi güclüğü çekilen astımlı hastaları kapsar. Dördüncü basamak tedaviye diğer kontrol edici ilaçların eklenmesi etkili olabilir. Kontrol altına alınamayan, günlük aktiviteleri kısıtlanmış ve sık atakları olan hastalarda oral steroid tedavisi düşünülebilir (30). Olgular tedavinin ciddi yan etkileri açısından izlenmelidir. Allerjik astımlı hastalarda kullandığı bu kontrol edici ilaçlara anti-IgE tedavisinin eklenmesi kontrol sağlamada yararlı olabilir (31-33).

Kontrolün sürdürülmesi için izlem:

Hangi basamakta olursa olsun bir kez astım kontrol altına alınca kontrolün sürekliliğini sağlamak için hasta yakından izlenmelidir. İdeal olarak hastaların tedavilerinin düzenlendiği ilk vizitlerinden sonra kontrol sağlanana kadar 4 haftada bir, daha sonrasında her üç ayda bir değerlendirilmeleri gereklidir. Bir alevlenmeden sonra ise iki-dört hafta sonra izlem viziti yapılmalıdır.

Uygun tedavi ile astımlı hastalarda günler içerisinde semptomlar, haftalar içerisinde solunum fonksiyon testleri düzelir. İnflamasyondaki iyileşmeler ise aylar alabilir.



Şekil 4.3.1. Kontrole dayalı tedavi yaklaşımı

*İKS: İnhaler kortikosteroidler

**Üçüncü basamak sağlık kuruluşuna göndermeyi düşün

*** Sadece tüm kontrol edici tedavilere rağmen astımı kontrol altına alınamayan atopik olduğu kanıtlanmış olgulara uzman merkezlerce uygulanması önerilmektedir

Dolayısıyla uygun tedavi ile ancak 3-4 ayda astım tam kontrol altına alınabilir (20,34). Bu nedenle ancak 3-4 aydır kontrol altında olan hastada en düşük tedavi basamağı ve dozu belirlemek amacıyla tedavi azaltılıp basamak inilebilir. Daha erken doz azaltmaları astım kontrolünün bozulması ile sonuçlanabilir. Basamak inerken hangi ilacın ne miktarda azaltılacağı hastanın halen kullanmakta olduğu ilaç kombinasyonuna ve kontrolü sağlamak için gerekli olan doza bağlıdır. Hastanın kullandığı ilaçlara göre basamaklı tedavinin azaltılması için aşağıdaki öneriler uygulanabilir:

- Tek başına inhaler steroid kullanan hastalarda, dozda %50'lik azaltmalar 3'er aylık aralarla denenebilir (35-37).
- Günde iki kez düşük doz inhaler steroidlerle astım kontrol altındaysa günde tek doz uygulamasına geçilebilir (38,39).
- İnhaler steroid ve uzun etkili beta iki agonist alan hastalarda astım kontrol altında ise öncelikle ilk tercih steroid dozunu %50 azaltıp, uzun etkili beta agoniste devam etmektir (40). En düşük steroid dozuna ulaşana kadar doz azaltılmasına devam edilebilir. Astım halen kontrol altındaysa kombinasyon tedavisi günde tek doz uygulanır (41). Astım kontrolü devam ediyorsa uzun etkili beta agonist kesilebilir.
- Aynı doz azaltma yaklaşımı inhaler steroid ile uzun etkili beta agonist dışındaki kontrol edicilerin kombinasyonunda da kullanılabilir.
- Hastaların astımı en düşük doz kontrol edici ilaçla en az 1 yıl boyunca kontrol altında kalmaya devam ediyorsa ve semptomlar tekrarlamıyorsa kontrolü sağlamaya yönelik tedavi kesilebilir. Ancak tedavi kesilmesi sonrası relapsların sık görülme ihtimali nedeniyle hasta izlenmeli, tekrar tedavi ihtiyacı açısından değerlendirilmelidir.

Kontrol kaybedildiğinde, hastanın semptomları arttığında kontrolü tekrar sağlamak için başvurulacak tedavi seçenekleri çok fazla değildir. Hızlı etkili beta-2 agonist ilaçlar tekrarlanan dozlarda verilip semptomların düzelmesi sağlanabilir. Ancak bir iki günden daha uzun süre doz tekrarlarına gereksinim duyulması kontrol edici tedavinin yetersiz olduğunu gösterir. Bu durumda inhaler steroid dozu artırılabilir. İki kat arttırmanın astım kontrolünü sağlamadığı, en az dört kat artışların düzelmeler sağlayabileceği belirtilmektedir (41,42). Bu tedavi sadece kontrol tekrar sağlanana kadar geçici bir süre kullanılmalı, kontrol sağlandıktan sonra eski doza dönülmelidir.

Zor astım

Bazı hastalarda yüksek inhaler steroid dozları ile astım kontrol altına alınamamaktadır. Dördüncü basamakta yani iki ya da daha fazla kontrol edici ilaçla hala semptomatik olan hastalarda zor astım düşünülmelidir (2,43).

Zor astım tanısı koymadan önce hasta aşağıda belirtilen durumlar için tekrar değerlendirilmelidir (43):

- Hastanın astım tanısı doğrulanmalıdır, astımı taklit eden başka bir hastalık olmadığı konusunda emin olunmalıdır.

- Astımı tetikleyen ve kontrolünü güçleştiren durumların olmadığı (sigara içimi, allerjen maruziyeti, ilaçlar, mesleki maruziyetler, gastroözofageal reflü gibi) kontrol edilmelidir.
- Tedaviye uyum, inhaler tekniğin doğruluğu kontrol edilmelidir.

Yukarıda sayılan kontrolü güçleştirici durumların olmadığı netleştirildikten sonra halen dördüncü basamak tedavie rağmen sık kurtarıcı ilaç gereksinimi ve sistemik steroid ihtiyacı olan olgular zor astım olarak tanımlanabilir. Bu olguların astım konusunda uzmanlaşmış ileri bir merkezde takip edilmeleri gereklidir. Olguların özelliklerine göre, yüksek doz inhaler steroid, uzun etkili beta agonist tedavilerine ek olarak oral steroidler, lökotrien reseptör antagonistleri, anti-IgE tedavisi ve immünmodulator tedavilerin bu hastalarda astım kontrolüne yardımcı olabileceği gösterilmiştir.

KAYNAKLAR

1. National Asthma Education and Prevention Programme. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Summary Report 2007 J Allergy Clin Immunol 2007;120(5 Suppl):S94-138.
2. Global initiative for asthma (GINA). Global strategy for Asthma management and prevention. NHLBI/WHO workshop report. National Institute of Health. National Heart, Lung and Blood institute. Revised 2007.
3. Rabe KF, Adachi M, Lai CKW, et al. Worldwide severity and control of asthma in children and adults : the global asthma insights and reality srveys. J Allergy Clin Immunol 2004;114:40-7.
4. Şekerel BE, Gemicioğlu B, Soriano JB. Asthma insights and reality in Turkey (AIRET) study. Respir Med 2006;100:1850-4.
5. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. Am J Respir Crit Care Med 2004;170:836-44.
6. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. J Allergy Clin Immunol 2004;113:59-65.
7. Juniper EF, Buist AS, Cox FM, Ferrie PJ, King DR. Validation of a standardized version of the Asthma Quality of Life Questionnaire. Chest 1999;115:1265-70.
8. Juniper EF, Bousquet J, Abetz L, Bateman ED. Identifying 'wellcontrolled' and 'not well-controlled' asthma using the Asthma Control Questionnaire. Respir Med 2005.
9. Juniper EF, Svensson K, Mork AC, Stahl E. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. Respir Med 2005;99:553-8.
10. Vollmer WM, Markson LE, O'Connor E, et al. Association of asthma control with health care utilization and quality of life. Am J Respir Crit Care Med 1999;160:1647-52.
11. [No authors listed] Using beta 2-stimulants in asthma. Drug Ther Bull 1997;35:1-4.
12. O'Byrne PM, Barnes PJ, Rodriguez-Roisin R, et al. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma: the OPTIMA randomized trial. Am J Respir Crit Care Med 2001;164:1392-7.
13. Adams NP, Bestall JB, Malouf R, Lasserson TJ, Jones PW. Inhaled beclomethasone versus placebo for chronic asthma. Cochrane Database Syst Rev 2005;CD002738.
14. Drazen JM, Israel E, O'Byrne PM. Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway. N Engl J Med 1999;340:197-206.

15. Deykin A, Wechsler ME, Boushey HA, et al. Combination therapy with a long-acting β -agonist and a leukotriene antagonist in moderate asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:pp 228-34.
16. O'Byrne PM, Bisgaard H, Godard PP, et al. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:129-36.
17. Scicchitano R, Aalbers R, Ukena D, Manjra A, Fouquert L, Centanni S, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol single inhaler therapy versus a higher dose of budesonide in moderate to severe asthma. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1403-18.
18. Rabe KF, Pizzichini E, Stallberg B, et al. Budesonide/formoterol in a single inhaler for maintenance and relief in mild-to-moderate asthma: a randomized, double-blind trial. *Chest* 2006;129:246-56.
19. Vogelmeier C, D'Urzo A, Pauwels R, et al. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: an effective asthma treatment option? *Eur Respir J* 2005;26:819-28.
20. Pauwels RA, Lofdahl CG, Postma DS, et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids, Establishing Therapy (FACET) International Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:1405-11.
21. Lofdahl CG, Reiss TF, Leff JA, et al. Randomised, placebo controlled trial of effect of a leukotriene receptor antagonist, montelukast, on tapering inhaled corticosteroids in asthmatic patients. *BMJ* 1999;319:87-90.
22. Price DB, Hernandez D, Magyar P, et al. Randomised controlled trial of montelukast plus inhaled budesonide versus double dose inhaled budesonide in adult patients with asthma. *Thorax* 2003;58:211-6.
23. Fish JE, Israel E, Murray JJ, et al. Salmeterol powder provides significantly better benefit than montelukast in asthmatic patients receiving concomitant inhaled corticosteroid therapy. *Chest* 2001;120:423-30.
24. Evans DJ, Taylor DA, Zetterstrom O, et al. A comparison of low-dose inhaled budesonide plus theophylline and high-dose inhaled budesonide for moderate asthma. *N Engl J Med* 1997;337:1412-8.
25. Szeffler SJ, Martin RJ, King TS, et al. Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:410-8.
26. Powell H, Gibson PG. Inhaled corticosteroid doses in asthma: an evidence-based approach. *Med J Aust* 2003;178:223-5.
27. Vaquerizo MJ, Casan P, Castillo J, et al. Effect of montelukast added to inhaled budesonide on control of mild to moderate asthma. *Thorax* 2003;58:204-10.
28. Virchow JC, Prasse A, Naya I, Summerton L, Harris A. Zafirlukast improves asthma control in patients receiving highdose inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:578-85.
29. Tamaoki J, Kondo M, Sakai N, et al. Leukotriene antagonist prevents exacerbation of asthma during reduction of high-dose inhaled corticosteroid. The Tokyo Joshi-Idai Asthma Research Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1235-40.
30. Mash B, Bheekie A, Jones PW. Inhaled vs oral steroids for adults with chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2.
31. Milgrom H, Fick RB, Jr., Su JQ, et al. Treatment of allergic asthma with monoclonal anti-IgE antibody. rhuMAB- E25 Study Group. *N Engl J Med* 1999;341:1966-73.
32. Humbert M, Beasley R, Ayres J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005;60:309-16.
33. Djukanovic R, Wilson SJ, Kraft M, et al. Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:583-93.
34. Reddel H, Ware S, Marks G, et al. Differences between asthma exacerbations and poor asthma control. *Lancet* 1999;353:364-9.
35. Hawkins G, McMahon AD, Twaddle S, et al. Stepping down inhaled corticosteroids in asthma: randomised controlled trial. *BMJ* 2003;326:1115.
36. Powell H, Gibson PG. Initial starting dose of inhaled corticosteroids in adults with asthma: a systematic review. *Thorax* 2004;59:1041-5.
37. Powell H, Gibson PG. High dose versus low dose inhaled corticosteroid as initial starting dose for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD004109.
38. Boulet LP, Drollmann A, Magyar P, et al. Comparative efficacy of once-daily ciclesonide and budesonide in the treatment of persistent asthma. *Respir Med* 2006;100:785-94.
39. Masoli M, Weatherall M, Holt S, Beasley R. Budesonide once versus twice-daily administration: meta-analysis. *Respirology* 2004;9:528-34.
40. Bateman ED, Fairall L, Lombardi DM, English R. Budesonide/formoterol and formoterol provide similar rapid relief in patients with acute asthma showing refractoriness to salbutamol. *Respir Res* 2006;7:13.
41. FitzGerald JM, Boulet LP, Follows R, M.A. CONCEPT: A one year, multi centre, randomized double blind, double-dummy comparison of salmeterol/fluticasone propionate using a stable dosing regimen with formoterol/budesonide using an adjustable maintenance regimen in adults with persistent asthma. *Clinical Therapeutics* 2005;27:1-14.
42. Reddel HK, Barnes DJ. Pharmacological strategies for self-management of asthma exacerbations. *Eur Respir J* 2006;28:182-99.
43. Strek ME. Difficult Asthma. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:116-23.

EK 1. ASTIM KONTROL TESTİ (ACT)**Astım Kontrol Testi™****1. Son 4 haftada astımınız sizin işte, okulda veya evde yapmak istediklerinizi ne kadar etkiledi?**

Tamamen	1	Çoğunlukla	2	Bazen	3	Nadiren	4	Hiçbirzaman	5	
---------	----------	------------	----------	-------	----------	---------	----------	-------------	----------	----------------------

2. Son 4 haftada süresince ne kadar sıklıkta nefes darlığı hissettiniz?

Günde bir kezden fazla	1	Günde bir kez	2	Haftada 3-6 kez	3	Haftada 1-2 kez	4	Hiçbirzaman	5	
------------------------	----------	---------------	----------	-----------------	----------	-----------------	----------	-------------	----------	----------------------

3. Son 4 haftada süresince astım şikayetlerinizi kaç gece veya sabah sizi normal kalkış saatinden önce uyandırdı?

Hatada en az dört gece	1	Hatada iki-üç gece	2	Hatada bir kez	3	Bir veya iki kez	4	Hiçbirzaman	5	
------------------------	----------	--------------------	----------	----------------	----------	------------------	----------	-------------	----------	----------------------

4. Son 4 haftada süresince rahatlatıcı inhaller cihazınızı veya sablutamol türü nebülizer cihazınızı kaç kez kullandınız?

Günde üç kez veya daha sık	1	Günde 1 veya 2 kez	2	Haftada 2 veya 3 kez	3	Haftada 1 kez veya daha az	4	Hiçbirzaman	5	
----------------------------	----------	--------------------	----------	----------------------	----------	----------------------------	----------	-------------	----------	----------------------

5. Son 4 haftada astım kontrolünüzü nasıl değerlendirdiniz?

Hiç kontrol altında değil	1	Zayıf düzeyde	2	Haftada 2 veya 3 kez	3	İyi düzeyde	4	Tamamen kontrol altında	5	
---------------------------	----------	---------------	----------	----------------------	----------	-------------	----------	-------------------------	----------	----------------------

Hasta toplam puanı:

Değerlendirme: Her sorunun cevabıyla ilişkili puanlar yazılır. Beş puanın toplamı toplam puanı oluşturur [Toplam puan 25: Tam kontrol, 24-20: kısmi kontrol, ≤19 kontrol altında değil].

EK 2. ASTIM KONTROL ANKETİ (ACQ)

ASTIM KONTROL ÖLÇEĞİ (ACQ)©
(TURKISH VERSION)

HASTANIN KİMLİĞİ: _____

TARİH: _____

2 sayfanın 1'inci

Lütfen 1'inciden 6'ncıya kadar sonuçları cevaplandırınız.

Geçtiğimiz 7 gün boyunca nasıl olduğunuzu en iyi anlatan cevabın numarasını daire içine alınız.

- | | |
|---|---|
| 1. Geçtiğimiz 7 gün boyunca, gece süresince ortalama olarak kaç defa astımınız tarafından uyandırıldınız? | 0 Hiç
1 Hemen Hemen Hiç
2 Bir-iki kez
3 Birkaç kez
4 Çok kez
5 Pek çok kez
6 Astım yüzünden hiç uyuyamadım |
| 2. Geçtiğimiz 7 gün boyunca, sabahları uyandığınızda, astım belirtileriniz ortalama olarak, ne kadar ciddiye? | 0 Belirti yok
1 Çok hafif belirtiler
2 Hafif belirtiler
3 Orta düzeyde belirtiler
4 Oldukça ciddi belirtiler
5 Ciddi belirtiler
6 Çok ciddi belirtiler |
| 3. Genel olarak, geçtiğimiz 7 gün boyunca astımınız yüzünden günlük faaliyetleriniz ne kadar kısıtlandı? | 0 Hiç kısıtlanmadı
1 Çok hafif kısıtlandı
2 Hafifçe kısıtlandı
3 Orta derecede kısıtlandı
4 Aşırı derecede kısıtlandı
5 Çok fazla kısıtlandı
6 Tamamen kısıtlandı |
| 4. Genel olarak, geçtiğimiz 7 gün boyunca astımınız yüzünden ne kadar nefes darlığı yaşadınız? | 0 Hiç
1 Çok az
2 Az
3 Orta düzeyde
4 Oldukça
5 Büyük Ölçüde
6 Çok büyük ölçüde |

ASTIM KONTROL ÖLÇEĞİ (ACQ)©

(TURKISH VERSION)

HASTANIN KİMLİĞİ: _____

TARİH: _____

2 sayfanın 2'incisi

5. Genel olarak, geçtiğimiz 7 gün boyunca, ne kadar süre ile hışiltılı soludunuz?
- | | |
|---|------------------------|
| 0 | Hiç |
| 1 | Hemen Hemen Hiç |
| 2 | Kısa bir zaman |
| 3 | Orta uzunlukta zaman |
| 4 | Zamanın çoğunda |
| 5 | Zamanın büyük kısmında |
| 6 | Sürekli |
6. Geçtiğimiz 7 gün boyunca, her gün ortalama kaç puf nefes açıcı fısıf (örn. Ventolin/ Bricanyl) kullandınız
(Eğer bu soruya nasıl cevap verileceğinden emin değilseniz lütfen yardım isteyin.)
- | | |
|---|--------------------------------|
| 0 | Hiç bir zaman kullanmadım |
| 1 | Günde ortalama 1 - 2 puf |
| 2 | Günde ortalama 3 - 4 puf |
| 3 | Günde ortalama 5 - 8 puf |
| 4 | Günde ortalama 9 - 12 puf |
| 5 | Günde ortalama 13 - 16 puf |
| 6 | Günde ortalama 16 puftan fazla |

Klinik ekibin elemanlarından birisi tarafından doldurulacaktır

7. Bronkodilatör Öncesi FEV₁:..... 0 >95%
- Öngörülen FEV₁:..... 1 95-90%
- Öngörülen FEV₁%'si:..... 2 89-80%
- Öngörülen FEV₁%'si:..... 3 79-70%
- Öngörülen FEV₁%'si:..... 4 69-60%
- Öngörülen FEV₁%'si:..... 5 59-50%
- Öngörülen FEV₁%'si:..... 6 <50%
- (Noktalı çizgilere gerçek değerleri kaydediniz ve yandaki sütunda FEV₁'in öngörülen % değerini işaretleyiniz)

Değerlendirme: Her sorunun cevabıyla ilişkili puanlar yazılır. Yedi puanın toplamının ortalaması hesaplanır. [Ortalama puan ≤0.75: tam kontrol, 0.75-1.5: kısmi kontrol, ≥1.5 kontrol altında değil]

BÖLÜM 4.4**ERİŞKİNDE ASTIM ATAĞI****ANAHTAR NOKTALAR**

- Astım atağı; ilerleyen nefes darlığı, öksürük, hışıltı veya göğüste baskı hissinin ortaya çıkmasıdır.
- Bunlara PEF, FEV₁ azalması gibi solunum fonksiyon testi bozuklukları eşlik eder.
- Astım atağının temel tedavisi oksijen desteği, kısa etkili β_2 agonistler ve sistemik steroidlerdir.
- Tedavinin amacı, hava yolu obstrüksiyonunu olabildiğince hızla düzeltmek ve atak nükslerini önlemektir.
- Ciddi ataklar, özellikle riskli hastalarda yakın gözlem altında ve hastane koşullarında tedavi edilmelidirler.
- PEF değişkenliği %20'den az olan hafif ataklar evde tedavi edilebilirler.

GİRİŞ

Astım atağı, astımlı bir hastada ilerleyen nefes darlığı, öksürük, hışıltı veya göğüste baskı hissi yakınmalarının ortaya çıkışı ve bunlara PEF, FEV₁ azalması gibi solunum fonksiyon testi (SFT) bozukluklarının eşlik etmesi olarak tanımlanır. Solunum fonksiyon testi bozuklukları atak varlığı ve ciddiyetinin en objektif göstergesidir. Atak tanısı, öykü ve fizik inceleme ile konur. Ayırıcı tanıda kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), hiperventilasyon sendromu, akciğer tromboembolisi, sol kalp yetmezliği gibi sık görülen klinik tablolar düşünülmalıdır (1,2).

Astım Atağı Nedenleri

Astım atağını tetikleyen nedenler 2 ana başlık altında incelenebilir:

1. Tetikleyicilerle karşılaşma
2. Kullanılan antiinflamatuar tedavinin yetersiz kalması (2,3).

Tetikleyiciler olarak; viral enfeksiyonlar, allerjenler, ilaçlar, egzersiz, soğuk hava, emosyonel faktörler gibi nonspesifik nedenler sayılabilir. Bunlardan soğuk hava ve egzersiz doğrudan düz kas spazmı yaparak, mesleki ajanlar, ozon ve viral solunum yolu enfeksiyonları ise hava yolu inflamasyonunu artırarak atağa neden olur. Aslında pek çok atağın altında özellikle rinovirüslerin oluşturduğu viral enfeksiyonlar yatmaktadır (4,5). Virüsler, hava yollarında eozinofil ve/veya nötrofil ağırlıklı inflamasyon yaratarak veya var olan inflamasyona katkıda bulunarak hava yolu duyarlılığını artırıp bronş obstrüksiyonuna neden olurlar. Duyarlı olunan allerjenle karşılaşmayı takiben astım atağı gelişmesi bir diğer neden olarak sıklıkla karşımıza çıkar. Allerjen maruziyeti ile viral enfeksiyonların sinerjik etki gösterdikleri ve atak riskini önemli oranda arttırdıkları gösterilmiştir (6). Aspirin, diğer nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar ve beta-blokerler ise astım atağını tetikleyen ilaçlar içinde en sık karşılaşılanlardır.

Klinik pratikte; astım atakları yavaş kötüleşen ataklardan, aniden gelişen ataklara kadar değişkenlik göstermektedir. Ani ortaya çıkan ataklardan çoğunlukla viral enfeksiyonlar veya allerjenler sorumlu iken, yavaş gelişen ataklarda öncelikle antiinflamatuar tedavinin yetersizliği sorumlu tutulmaktadır (1,2,7).

TEDAVİ

Atağın şiddeti; ilk görüldüğü andaki fizik inceleme ve laboratuvar bulgularına göre Tablo 4.4.1'deki kriterler doğrultusunda hafif, orta, ağır ve yaşamı tehdit eden ataklar olmak üzere dört grupta değerlendirilmektedir (1,8,9) (Tablo 4.4.1).

Tablo 4.4.1. Astım atağının ağırlık derecesinin değerlendirilmesi.

Bulgu/semptom	Hafif	Orta	Ağır	Hayatı tehdit eden
Nefes darlığı	Eforla Yatabilir	Konuşurken Oturmayı tercih eder	Dinlenmede Öne eğilmiş	
Konuşma	Cümleler	Kısa cümleler	Kelimeler	
Bilinç	Huzursuz olabilir	Çoğunlukla huzursuz	Çoğunlukla huzursuz	Çok huzursuz ve konfüzyon
Solunum hızı	Artmış	Artmış	>30/dk	
Yardımcı solunum kaslarının katılımı	Genellikle yok	Genellikle var	Genellikle var	Torako-abdominal paradoks hareket
Hışıltılı solunum	Genelde ekspirasyon sonunda	Belirgin	Belirgin	Sessiz akciğer
Nabız/dakika	<100	100-120	>120	Bradikardi
Pulsus paradoksus	Yok, <10 mmHg	10-25 mmHg	>25 mmHg	Solunum kaslarının yoğunluğuna bağlı olarak bulunmaz
PEF (bronkodilatör sonrası % beklenen % kendi en iyisi)	>%80	%60-80	<%60 (beklenenin veya en iyi değerinin)	
PaO ₂ (oda havası)	Normal	>60 mmHg	<100 L/dakika < 60 mmHg (muhtemelen siyanoz)	
ve/veya PaCO ₂	<45 mmHg	<45 mmHg	> 45 mmHg	
SaO ₂ (oda havası)	>%95	%91-95	< %90	

Bunlar arasında konuşma güçlüğü varlığı, vital bulgular, SFT değerleri ve oksijen saturasyonu (SaO_2) atağın ciddiyetini değerlendirmede özellikle önemlidir. Her bir ağırlık basamağını belirleyen parametrelerden tümünün olması gerekmez, birkaçının olması yeterlidir. Atağın şiddeti hafife alınmamalı, temelde her ağırlık basamağındaki astımının ciddi atak geçirme tehlikesi taşıdığı ve ciddi atağın hastanın hayatına mal olabileceği unutulmamalıdır. Eğer atak, başlangıç tedavisine yanıt vermiyor ve hızla kötüleşiyorsa ya da hasta, astım ilişkili ölümler için risk faktörü taşıyorsa başlangıçtan itibaren ciddi atak olarak kabul edilmelidir. Öyküsünde ölümcül ataklar için risk faktörleri taşıyan hastalar yakın takipte olmalı ve atağın erken dönemlerinde zaman kaybetmeden acil tedavi için başvurulmalıdır.

Risk faktörleri taşıyan hastaların özellikleri şu şekilde sıralanmaktadır:

- Atak nedeniyle entübasyon ve mekanik ventilasyon öyküsü olan astımlılar
- Son 1 yılda astım nedeni hastaneye yatış veya acile başvuru öyküsü olan hastalar
- Oral steroid kullanmakta olan veya kullanmayı yeni bırakmış hastalar
- İnhaler steroid kullanmayan veya yeni bırakmış hastalar
- Aşırı β_2 agonist kullanan hastalar (>1 kutu/ay, salbutamol veya hızlı etkili eşdeğeri)
- Psikiyatrik hastalık veya psikososyal problemi olan hastalar
- Tedaviye uyumsuz hastalar
- Düşük sosyo-ekonomik düzey
- Eşlik eden hastalıkların varlığı (kardiyovasküler veya diğer akciğer hastalıkları) (1,4,10-15)

EVDE ATAK TEDAVİSİ

Atak tedavisinin başarısı, tedavinin hastalığın kötüleşmeye başladığı ilk andan itibaren uygulanması ile yakından ilişkilidir. Bu amaçla hafif ve orta ataklar için, evde tedaviye başlanması önerilir. Hastalara nasıl ve ne zaman atağı tedavi edeceğini gösteren yazılı bir eylem planı verilmiş olması, tedaviye evde başlamayı çok kolaylaştıracaktır. PEF ölçümünde %20'den az azalma, gece uyanma ve β_2 agonist kullanımında artış ile karakterli hafif-orta ataklar evde tedavi edilebilir. PEF ölçümleri tedaviyi yönlendirmede yardımcıdırlar.

Tedavi

Bronkodilatörler:

- Kısa etkili β_2 agonistler (SABA): İlk bir saat içinde 20 dakika arayla 2-4 puf uygulanır.
- Yanıta göre SABA doz ve sıklığı ayarlanır. Hafif ataklarda 3-4 saat arayla 2-4 puf, orta ataklarda 1-2 saat arayla 6-10 puf olarak SABA kullanımı sürdürülür.
- Kısa etkili bronkodilatörlerin ölçülü doz inhaler (ÖDİ) formlarının 'spacer' denen bir ara odacık ile verilmesi ile nebulizatörle verilmesi arasında etkinlik farkı yoktur (13,16,17). Bu nedenle spacer ile birlikte ÖDİ kullanımı, düşük maliyet nedeniyle tercih edilmelidir.

- İlk bir saat içinde PEF değeri %80'in üzerine çıkmışsa ve bu iyilik hali üç-dört saat sürüyorsa ek bir ilaç tedavisi gerekmez.

Steroidler

- İlk birkaç dozluk SABA tedavisine yanıt vermeyen her hastanın acil servise başvurusu gerekmeyebilir. Hasta, hekimine danışarak veya verilmiş eylem planına göre sistemik steroide başlayabilir.
- Sistemik steroidler 0.5-1 mg/kg/gün prednizolon veya eşdeğeri olarak tedaviye eklenmelidir (18).
- İnhaler steroidlerin dozunu iki kata çıkarmanın yararı gösterilmemiştir (11,19,20). En az dört kat artışların düzelmeler sağlayabileceğini öne sürülmektedir (1).

Diğer tedaviler

- Hasta, atağa yol açan allerjen veya iritanlardan uzaklaştırılmalıdır.
- Hastanın bol sıvı alması, nemli sıcak hava inhalasyonu, soğuk algınlığı ilaçları, antihistaminikler etkisizdir (11).

ASTIM ATAĞINDA ACİL SERVİS TEDAVİSİ

Genel değerlendirme:

Hastalar, ağır atak sırasında hastane koşullarında tedavi edilmelidir. Ağır astım atağı ile hastaneye kabul edilen hastada atağın ciddiyeti hızla değerlendirilmeli ve tedaviye başlanmada gecikilmemelidir. Bu amaçla hızla ve kısa bir anamnez alınmalıdır. Hastanın ayrıntılı anamnezi solunum zorluğunun daha az olduğu bir dönemde alınabilir ancak bilinç durumunu, konuşma yeteneğini, atağın başlama biçimini, almakta veya almış olduğu ilaçları ve hastanın yüksek risk faktörlerini saptayacak kısa bir öykü çok önemlidir.

Kısa öykünün ardından hemen fizik inceleme yapılmalıdır. Fizik inceleme sırasında ilk dikkat edilmesi gereken nokta hastanın genel durumudur. Oturur durumda olan ve yatamayacak kadar genel durumu bozuk hasta ağır astım atağını düşündürür. Yardımcı solunum kaslarının kullanımı, solunum sayısı ve nabız artışı, pulsus paradoksus, siyanoz varlığı ve konuşma güçlüğü de ilk anda dikkatle değerlendirilmelidir.

Fizik inceleme atağın ciddiyetini tam olarak göstermede yetersiz kalabileceği için PEF, arteriyel oksijen saturasyonu (SaO_2) ölçümü gibi fonksiyonel ölçümler yapılmalıdır. Hasta ilk görüldüğünde, tedaviden sonra ve bunu izleyen dönemlerde sık PEF ölçülmeli, hipoksemi olasılığını dışlamak için SaO_2 'nu >90 olacak şekilde nabız oksimetri ile izlenmelidir. SaO_2 'nin <90 olması hastaneye yatış endikasyonudur. Başlangıç oksijen tedavisine yanıtız veya ΔPEF %30-50 arası olan hastalarda arter kan gazı ölçümü yapılmalıdır (21).

Akciğer filminin ataktaki hastaların değerlendirilmesinde öncelikli yeri yoktur. Ancak pnömotoraks veya pnömoni kuşkusu olan ve özellikle de tedaviden sonraki 6-12 saatlik dönemde herhangi bir düzelme gözlenmeyen hastalarda akciğer filmi mutlaka çekilmelidir (1,11,13,17).

Sistemik steroid veya diüretik tedavi alan olgularda ve yüksek doz β_2 -agonist alanlarda hipopotasemi görülebileceğinden, dikkatli olunmalıdır.

Tedavi

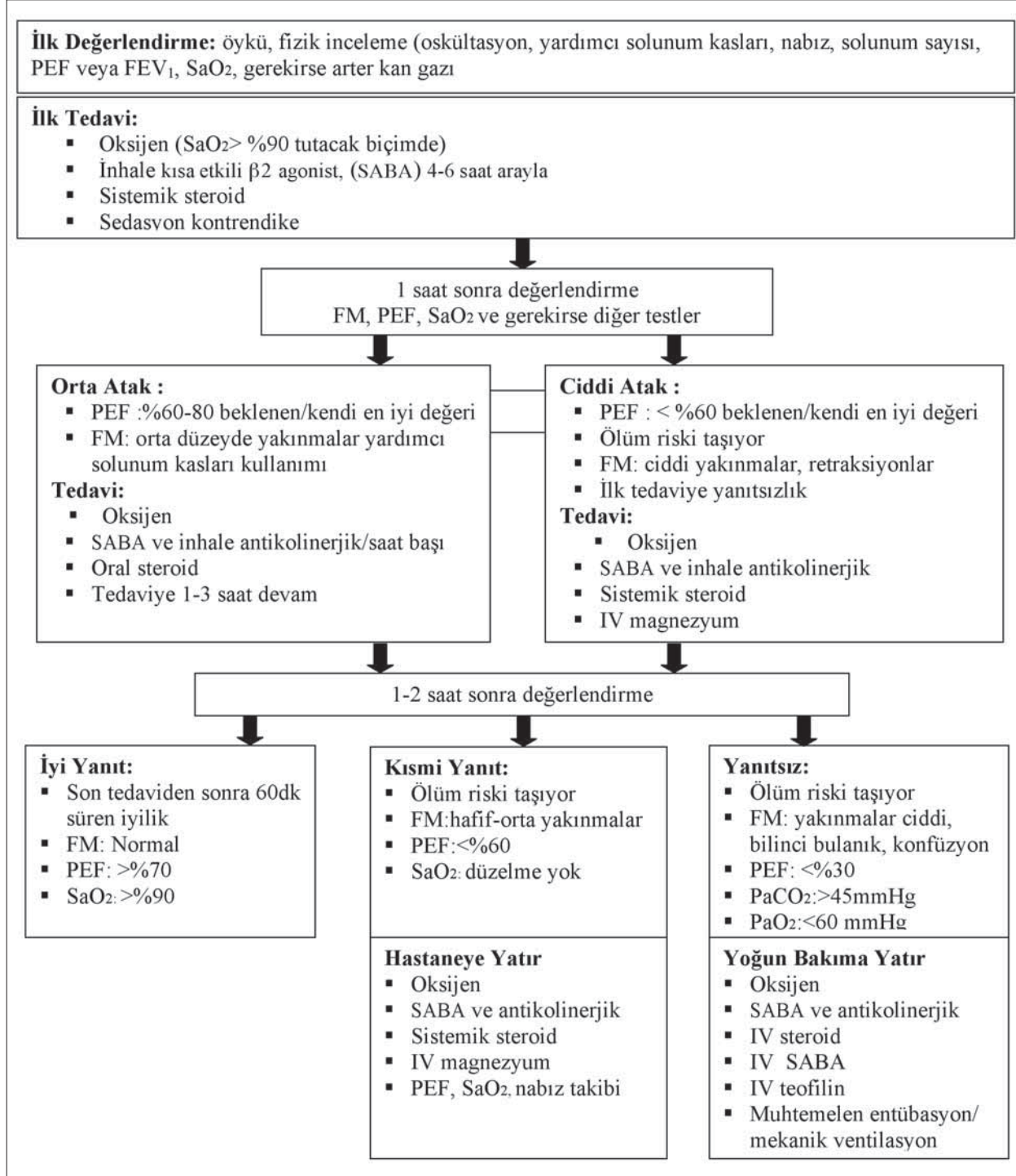
Acil serviste atak tedavisi Şekil 4.4.1'de özetlenmiştir.

Oksijen: SaO_2 >90 olacak şekilde, nabız oksimetri kontrolünde nazal kanül veya maske ile (1-3 L/dakika) uygu-

lanmalıdır. Her ne kadar ağır astım ataklarında yüksek akımlı oksijen kullanımının KOAH'daki gibi sakıncaları olmadığı belirtilse de; mikrotelektaziler ve intrapulmoner şantların oluşabileceği, kardiyak çıkışta ve koroner kan akımında azalmalara neden olabileceği, ağır havayolu obstrüksiyonu olan olgularda CO₂ retansiyonunu artırabileceği göz önünde bulundurulmalı ve oksimetre takibi ile SaO₂ >%90 tutacak bir akım hızı ile oksijen tedavisi verilmelidir (13,21).

Hızlı etkili β_2 -agonistler: Atak tedavisinde ilk seçilecek ilaçlardır. Etkileri hızlı başlar (2,10,19,20). Bu ilaçlar 4-6

saat ara ile düzenli verilmelidir. Bazı çalışmalarda ÖDİ formundaki β_2 -agonistlerin 'spacer' ile verilmesinin jet nebulizatörle vermeye nazaran daha hızlı bronkodilatasyon yaptığı gösterilmiştir. İyi bakılmayan nebulizatörlerin getirdiği olumsuzluklar yanı sıra, "spacer" ile β_2 -agonistler daha kısa zamanda verilirler. Bir-iki dakikalık "spacer" ile ÖDİ uygulamasına karşın jet nebulizatör uygulaması 15-20 dakika almakta, maliyet de daha yüksek olmaktadır. Spacer ile verilen 400mcg salbutamol, nebulizatör aracılığı ile verilen 2.5 mg. salbutamole eş etki gösterir.



Şekil 4.4.1. Acilde atak tedavisi

Diğer bronkodilatörler

Antikolinerjikler: Tedaviye ipratropium eklenmesi, bronkodilatör yanıtta artış sağlar. Kısa etkili β_2 agonistlerle kombine edilmiş antikolinerjiklerin (ipratropium bromür+salbutamol) bu ilaçların tek tek kullanımlarına göre PEF ve FEV₁ değerlerini arttırdığı ve hastaneye yatışları azalttığı gösterilmiştir (22-24). Bu nedenle metilksantinlerden önce denenmelidir. Bir diğer önemli endikasyon ise beta blokerler ile oluşan ataklardır.

Steroidler

Sistemik steroidler: Sistemik steroidler atak düzelmesini belirgin hızlandırmaktadırlar, bu nedenle hafif atak dışındaki tüm astım ataklarında verilmelidirler (1,2,11,25-27). Etki mekanizmasından kaynaklanan zaman kaybı nedeniyle steroidler olabildiğince erken verilmelidir. Atakta hemen steroid başlanması gereken hastalar;

- Başlangıçta verilen β_2 -agoniste yanıtı olmayan hastalar,
- Halen sistemik steroid alırken atak ortaya çıkmış hastalar,
- Önceki ataklarında sistemik steroid gerekmiş olan hastalar.

Oral yolla verilen steroidin intravenöz verilen kadar etkili olduğu gösterildiğinden hem ucuz hem de daha kolay olan oral yol tercih edilir. Kusma veya gastrointestinal yakınması olan hastalar için parenteral yollar önerilebilir. Sistemik steroidlerin ataktan düzelmeyi hızlandırıcı etkileri dışında, tartışmalı olmakla birlikte atak tekrarını önleyici veya hastaneye yatışları azaltıcı etkileri olduğu üzerinde de durulmaktadır. Ataklarda verilecek steroid dozu konusunda da bir fikir birliği oluşmamıştır. 60-80 mg/gün prednizolon sıklıkla önerilen doz olmakla birlikte 40 mg/gün prednizolon de pek çok olguda yeterli bulunmuştur. Oral steroidleri kısa ve uzun dönemde azaltarak kesme ile birden kesme arasında fark olmadığı belirtilmiş, başlangıç tedaviden sonra 7-10 günlük 0.5mg/kg ile 10 günden uzun süreli tedavi arasında etkinlik yönünden fark gözlenmemiştir (13).

Inhaler Steroidler:

Ataklarda yüksek doz inhaler (nebül) steroidler de kullanılabilir. Ancak maliyet etkinlik açısından ilk seçenek olarak önerilmemektedir (1).

Alternatif tedaviler

Magnezyum sülfat: Etkisi düz kaslarda kalsiyum kanallarını bloke ederek kas kasılmasını engelleme ve var olan spazmı çözme şeklindedir. Acil servise başvuran ataktaki hastalar için rutin kullanımda önerilmemekle birlikte; FEV₁'i hastaneye başvurduğunda beklenenin %25-30'u olan, başlangıç tedavisine yanıt vermeyen erişkinler ve bir saatlik tedavi sonrası FEV₁ değeri beklenenin %60'ının üzerine çıkmayan bazı hastalarda hastaneye yatış oranlarını azaltılabileceği gösterilmiştir (1,22,28,29). Intravenöz magnezyum atak tedavisinde IV teofilin ve IV β_2 agonisten daha etkili bulunmuştur. 2 gr. magnezyum 50 ml %0.9'luk salin solüsyonu içinde, 30 dakikadan uzun süre

de infüzyon şeklinde kullanılmaktadır (13). Ayrıca ticari olarak bulunmayan ancak hastane eczanelerinde hazırlanabilen izotonik magnezyum sülfatın salbutamolle birlikte nebülize formunun da solunumun fonksiyonlarını düzeltmede ve hastaneye yatışları azaltmada etkili olduğunu gösteren veriler olmakla birlikte (28-31) aksini gösteren çalışmalar da vardır (32).

Intravenöz teofilin: Pek çok çalışmada SABA'lardan daha az etkili olması ve yan etki potansiyelinin yüksekliği nedeniyle akut atakta çok az önemi vardır. Erişkinlerde, ciddi astım ataklarında verilmesinin ek bir yararı gösterilememiştir. Bu nedenle de kullanımı; near fatal astımlılar, inhaler ve intravenöz β_2 agonistlere, inhaler ipratropium bromür ve IV steroidlere ve IV magnezyuma yanıt vermeyen hastalarla sınırlanmıştır (1,11,17). IV teofilin, 6 mg/kg 30 dakikadan uzun sürede infüzyonla verildikten sonra 0.5-0.9mg/kg/saat idame dozu ile infüzyona devam edilir. Halen oral teofilin almakta olanlara yükleme dozu verilmemelidir. İlaç etkileşimlerine dikkat edilmelidir.

Heliox: Heliox, helyum ve oksijen karışımından ibarettir. Rutin olarak kullanımını destekleyecek yeterli veri olmadığı, ancak standart tedaviye yanıtı olmayan astım ataklarında denenebileceği gösterilmiştir(1). Bu ilaçların standart atak tedavisinde kullanımı için daha fazla veriye gereksinim vardır (1,17).

Diğer tedaviler: Ataklarda, bakteriyel enfeksiyonu düşündüren ateş, pürülan balgam, pnömoni veya sinüzit varlığı gösterilmedikçe antibiyotikler rutin olarak verilmez. Inhaler mukolitik ilaçların atakta etkinliği gösterilememiştir. Hatta bazı ciddi ataklarda öksürük ve hava yolu obstrüksiyonunu kötüleştirebileceği düşünülmektedir. Anksiyolitik ve hipnotik ilaçlar da sedasyon, solunum depresyonu yapabilecekleri için kesin olarak ataklarda verilmemelidir. Antihistaminik ve fizik tedavi yöntemlerinin atak tedavisinde herhangi bir etkisi gözlenmemiştir.

Atak tedavisinde kullanılan ilaçların ayrıntılı dökümü Tablo 4.4.2 de gösterilmiştir.

Yoğun bakım tedavisi ve ventilatör desteği

Ataktaki bir hastanın yoğun bakıma yatış ve mekanik ventilasyon endikasyonları şöyle özetlenebilir (2):

- Acil serviste tedaviye yanıtı olmayan veya gittikçe bozulan ağır astım atakları,
- Solunum yetmezliğine gidiş: Oksijen desteğine rağmen düzelmeyen hipoksemi (PaO₂ < 60 mmHg) ve/veya hiperkapni (PaCO₂ > 45 mmHg),
- Bilinç bozukluğu, siyanoz ve sessiz akciğer, uzamış nefes darlığı ve tüm bunlar nedeniyle çok bitkin düşmüş hasta,
- Kalp veya solunum durması.

Solunum işinin ve solunum kas yorgunluğunun arttığı durumlarda non-invaziv mekanik ventilasyon uygulanması gerekebilir. Bilinci açık ve hava yolunu koruyabilen bir hasta, klinik olarak stabilse, maske-yüz uyumu ile ilgili sorunları yoksa non-invaziv mekanik ventilasyon(NIMV) adaydır. CO₂ yükselmesine bağlı bilinç bozukluğu etkili bir ventilasyon ile düzeleceği için kontrendikasyon oluştur-

Tablo 4.4.2. Atak tedavisinde kullanılan ilaçlar ve dozları

İLAÇLAR	DOZLARI
Salbutamol ÖDİ (100mcg/puf) Salbutamol Nebulizer solüsyon (2.5 mg/2.5ml)	4–8 puf her 20 dakikada, 3 kez Ardından gereğinde (ara odacık ile) 2.5–5 mg 20 dakikada bir, 3 kez Ardından gereğinde veya 10-15mg/saat sürekli inhalasyon
Terbutalin ÖDİ (250 mcg/puf) KTİ (500mcg/çekim) Ipratropium bromür Nebulizer solüsyon (0.25 mg/ml) Ipratropium bromür + Salbutamol ÖDİ (20mcg IB+100mcg Salbutamol) Ipratropium bromür + Salbutamol Nebulizer solüsyon (0.5mg IB+ 2.5mg salbutamol /3 ml) Sistemik steroidler Prednizon Metilprednizolon Prednizolon Teofilin (IV)	2–4 puf (ÖDİ) her 20 dakikada, 3 kez Ardından gereğinde (ara odacık ile) Her 20 dakikada bir, 3 kez Ardından gereğinde Her 20 dakikada bir 8 puf Ardından gereğinde (ara odacık ile) 20 dakikada bir, 3 kez ardından gereğinde 40–80 mg tek veya bölünmüş iki doz PEF %70 olana dek toplam 5–10 gün 6mg/dak. 30 dakikada infüzyon 0.5–0.9 mg/kg/saat idame dozu 50 ml %0.9'luk solüsyon içinde 30 dakikada infüzyon
Magnezyum Sülfat (2 gr)	

maz. Ancak çok, miyokard infarktüsü veya üst gastrointestinal sistem kanaması gibi nedenlerle kliniği stabil olmayan hastaya NIMV uygulanmamalıdır.

Astım atağında non-invaziv mekanik ventilasyon:

Astım atağı sırasında ortaya çıkan hiperkapnik solunum yetmezliği acil olarak yoğun bakım tedavisi endikasyonudur. Bu hastalar için noninvaziv mekanik ventilasyon uygulamasının etkili olduğu gösteren çalışmalar olmakla birlikte bunlar henüz yeterli sayıda değildir. Solunum yetmezliği gelişme riski olan astım atağında erken noninvaziv mekanik ventilasyon entübasyona bir alternatif olarak denenebilir ancak rutin kullanımı için daha geniş olgulu serilere gereksinim vardır (2).

İnvaziv mekanik ventilasyon (IMV) ve NIMV birbirinin yerine kullanılan uygulamalar değildir. Yukarıda sayılan özellikleri göstermeyen, bu nedenle de IMV endikasyonu olan bir hasta için kesinlikle NIMV kullanılmamalıdır.

Astım ataklarının doğal seyri

- Atakların çoğu tedavi ile iki-üç saat içinde düzelir ve hastalar acil servisten evlerine gönderilir. Eve gönderilen hastaların %3'ü 24 saat, %7'si ise bir hafta içinde acil servise tekrarlayan atakla geri dönerler.
- Hastaların %20-30'u acil servis tedavisine iyi yanıt vermemekte, hastaneye yatırılmaları gerekmektedir.
- Hastanede atakların tamamen düzelmesi yavaş olmaktadır (8).

Taburculuk kriterleri

Atak sonrası acil servisten veya hastaneden taburculuk için kesin kriterler yoktur. Ancak hastaların hastaneden ayrılmadan önceki 24 saat boyunca evde kullanacakları tedavi ile yakınmalarının kontrol altında olduğundan emin olunmalıdır.

- Kısa etkili β_2 agonistlere 3-4 saatten daha kısa aralıklarla gereksinim olmaması,
- $\text{SaO}_2 > \%90$ olması (oda havasında),
- Hastanın rahatça yürür durumda olması,
- Gece ya da sabaha karşı nefes darlığı ile uyanmıyor olması,
- Fizik incelemenin normal ya da normale yakın olması,
- PEF veya FEV_1 değerinin %70'in üzerinde olması (kısa etkili β_2 agonistten sonra),
- İnhalerleri düzgün durumda kullanıyor olması, hastanın taburcu olabileceğinin göstergeleridir.

Taburculuk Sonrası Öneriler

- En az 7-10 günlük sistemik steroid tedavi (erişkinde)
- Bronkodilatör tedavi semptomatik ve objektif kriterlere dayanarak kademeli azaltılmalı
- İpratropim bromür atak bitiminde kesilmeli
- İnhaler steroid başlanmalı veya kullanıyorsa devam edilmeli
- Atak tedavisi kesilmiş olan uzun etkili β_2 agonist tekrar başlanmalı

- İnhaler kullanım teknikleri ve yapıyorsa evde PEF kullanımı gözden geçirilmeli, atağa götüren nedenlerden korunma öğretilmeli
- Atak sırasında antiinflamatuvar tedavi kullanımı değerlendirilmeli, tedavi artırıldı mı, ne kadar? Sistemik steroid gerekliliği sorgulanmalı ve bu verilere göre diğer ataklar için tedavi planlanmalı
- Acil servisten taburcu edilen hastaya veya hasta ailesine takiplerini yapan doktorla 24 saat içinde görüşmesi önerilmelidir. Bu durumdaki bir hasta birkaç gün içinde görülmeli ve tedavisi düzenlenmelidir.

Astım atağı ile acil servise kabul edilen hastalara acil serviste veya acilden çıktıktan sonra uygulanan eğitimle; acile başvuru ve hastaneye yatışların azaldığı, kendi kendilerine ataklarına müdahale etmelerinde ilerlemeler sağladığı gösterilmiştir (19,33,34).

Sonuç olarak, astım atağı sık görülen bir medikal acil durumdur. Atakta bir hasta ile karşılaşıldığında önce atağın ciddiyeti değerlendirilmeli, sonra buna uygun tedavi planlanmalıdır. Atak ciddiyetinin iyi değerlendirilmemesi ve bu nedenle tedavinin yeterli verilmemesi ölümlere yol açmakta, uygun atak tedavisi ile de ölümler önlenabilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. Revised 2007; available from <http://www.ginasthma.org>
2. Rodrigo GJ, Rodrigo C, Hall JB. Acute Asthma in Adults: A Review. *Chest* 2004;125:1081-102.
3. Miles JF, Garden GM, Tunnicliffe WS, et al. Psychological morbidity and coping skills in patients with brittle and non-brittle asthma: a case control study. *Clin Exp Allergy* 1997;27:1151-9.
4. Bavbek S, Celik G, Demirel YS, Misirligil Z. Risk factors associated with hospitalizations for asthma attacks in Turkey. *Allergy Asthma Proc* 2003;24:437-42.
5. Folkerts G, Buse WW, Nijkamp FP, et al. Virus-induced airway hyperresponsiveness and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1708-20.
6. Green RM, Custovic A, Sanderson G, et al. Synergism between allergens and viruses and risk of hospital admission with asthma: case-control study. *BMJ* 2002;321:1-5.
7. Ramnath VR, Clark S, Camargo CA Jr. Multicenter study of clinical features of sudden-onset versus slower-onset asthma exacerbations requiring hospitalization. *Respir Care* 2007;52(8):1013-20.
8. Mc Fadden ER. Acute severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:740-59.
9. Crompton GK. Management of severe asthma. In: Barnes PJ (ed). *Asthma, Basic Mechanisms and Clinical Management*. 3rd ed. London: Academic Press, 1998:821-34.
10. Janson C, Boe J, Crompton GK. Acute asthma. *Eur Respir J* 2000;10:503-6.
11. Expert Panel Report 3(EPR-3): Guidelines for the diagnosis and management of asthma-Full Report 2007, *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:s94-s138.
12. Romagnoli M, Caramori G, Braccioni F, et al. and the ENFUMOSA Study Group. Near-fatal asthma phenotype in the ENFUMOSA Cohort. *Clin Exp Allergy*. 2007;37:552-7.
13. Aldington S, Beasley R. Asthma exacerbations -5: Assessment and management of severe asthma in adults in hospital. *Thorax* 2007; 62:447-58.
14. Bel EH. Management of the acute exacerbation and emergency treatment of asthma. In: Holgate ST, Boushey HA, Fabbri LM (eds). *Difficult Asthma*. London: Martin Dunitz Ltd., 1999:227-91.
15. Oguzulgen IK, Turkas H, Mullaoglu S, Ozkan S. What can predict the exacerbation severity in asthma? *Allergy Asthma Proc* 2007;28:1-4.
16. Travers A, Jones AP, Kelly K, Barker SJ, Camargo CA, Rowe BH. Intravenous beta2-agonists for acute asthma in the emergency department. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(2):CD002988).
17. Cairns CB. Acute Asthma Exacerbations: Phenotypes and Management. *Clin Chest Med* 2006;27:99-108.
18. Rowe BH, Spooner CH, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW. Corticosteroids for preventing relapse following acute exacerbations of asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;18(3):CD000195. DOI:10.1002/14651858.CD000195.pub2.
19. Reddel HK, Barnes DJ. Pharmacological strategies for self-management of asthma exacerbations. Review. *Eur Respir J* 2006;28:182-99.
20. FitzGerald JM, Gibson PG. Asthma exacerbations-4: Prevention. *Thorax* 2006;61:992-9.
21. Inwald D, Roland M, Kuitert L, McKenzie SA, Petros A. Oxygen treatment for acute severe asthma. *BMJ* 2001;323:98-100.
22. Rowe BH, Edmonds ML, Spooner CH, et al. Evidence-based treatments for acute asthma. *Respir Care* 2001;46:1380-90.
23. Rodrigo GJ, Castro J. Anticholinergics in the treatment of children and adults with acute asthma: a systematic review with meta-analysis. *Thorax* 2005;60:740-6.
24. Rodrigo GJ, Rodrigo C. Triple Inhaler Drug Protocol for the Treatment of Acute Severe Asthma. *Chest* 2003;123:1908-15.
25. Sherman MS, Verceles AC, Lang D. Systemic Steroids for the Treatment of Acute Asthma. Where Do We Stand? *Clinical Pulmonary Medicine* 2006;13:315-20.
26. Rodrigo GJ, Rodrigo C. Corticosteroids in the emergency department therapy of acute adult asthma: an evidenced based evaluation. *Chest* 1999;116:285-95.
27. Manser R, Reid D, Abramson M. Corticosteroids for acute severe asthma in hospitalised patients (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2007.
28. Beasley R, Aldington S. Magnesium in the treatment of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7:107-10.
29. Bitz M, Blitz S, Beasley R, et al. Inhaled magnesium sulfate in the treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;3: CD00398.
30. Bradshaw TA, Matusiewicz SP, Crompton GK, Innes JA, Greening AP. Intravenous magnesium sulfate provides no additive benefit to standard management in acute asthma. *Respir Med* 2008 Jan;102(1):143-9.
31. Rowe BH, Camargo CA. The use of magnesium sulfate in acute asthma: Rapid uptake of evidence in North American emergency departments. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117: 53-8.
32. Kocurk N, Turkas H, Kara P, Mullaoglu S, Yilmaz F, Karamercan A. A randomized clinical trial of magnesium sulphate as a vehicle for nebulized salbutamol in the treatment of moderate to severe asthma attacks. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 2005;18:416-21.
33. Tapp S, Lasserson TJ, Rowe B. Education interventions for adults who attend the emergency room for acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;18(3):CD003000. DOI: 1002/14651858. CD003000.pub2.
34. Foster JM, Hoskins G, Smith B, Lee AJ, Price D, Pinnock H. Practice development plans to improve the primary care management of acute asthma: randomised controlled trial. *BMC Fam Pract*. 2007 24;8:23.

BÖLÜM 4.5

ÖZEL DURUMLAR

Astımlı hastalarda gebelik, cerrahi, rinit, sinüzit, nazal polip, meslek astımı, solunum yolu infeksiyonları, gastroözofageal reflü ve aspirine duyarlı astım gibi özel durumlar için özel değerlendirme ve yaklaşım gereklidir.

GEBELİK VE ASTIM

Gebelik sırasında en sık karşılaşılan solunum sistemi hastalığı astımdır (%4-7) (1). Gebelik astım seyrini etkilerken, astımın da gebelik ve doğum üzerine etkileri olabilir. Gebelikte oluşan fizyolojik değişiklikler, astımın gebelik sırasındaki seyrini sıklıkla etkilemektedir. Kadınların yaklaşık üçte birinde astım kötüleşirken, üçte birinde hastalığın şiddeti azalır, üçte birinde ise hiçbir değişiklik görülmez. Ağır veya kontrolsüz astımlılarda gebelikte de bir kötüleşme beklenebilir. Aynı kişinin farklı gebeliklerinde seyir farklı olabilir (2,3).

Gebelikte en şiddetli ataklar 24-36. haftalar arasında gözlenmekte, son dört haftada semptomlar azalmakta ve %90 astımlıda ise doğum sırasında sorun yaşanmamaktadır (1,3).

Astımlı gebelerde %11-18 olguda en az bir acil başvurusu, bunların da %62'sinde hastane yatışı bildirilmektedir (3,4).

Gebelik sırasında sağlanan astım kontrolü anne ve bebeğin sağlığı için çok önemlidir. Bu nedenle gebelik sırasında yakın takip ve ilaç ayarlamaları gerekli olur. Gelişecek hipoksi bebeğin gelişimini etkilemektedir (2,4,5). Kontrol altında olmayan astım; hiperemesis, hipertansiyon, pre-eklampsia, antepartum veya postpartum vaginal kanama, plasenta previa, sezaryen doğum, doğum komplikasyonları, intrauterin büyüme geriliği, prematür doğum, düşük doğum kilosu, perinatal mortalite artışı, ve neonatal hipoksi gibi pek çok maternal ve fetal komplikasyona neden olur. Ağır astımlı kadınlarda prematürite ve düşük doğum kilolu bebek (DDK) riski çok daha fazla bulunmuştur. Astım kontrol altında ise bu komplikasyon riski hiç yoktur veya çok azdır.

Gebelik sırasında içilen sigara ise prematürite, DDK ve solunum bozuklukları riskini artırmaktadır. Gestasyon veya bebeklik döneminde sigaraya maruziyet bebekte astım gelişimine neden olmaktadır (1-5).

Gebe Astımlıda Yapılması Gerekenler

- * Gebelik öncesinde kişiye gebeliği süresince oluşabilecek olası değişiklikleri anlatılmalı
- * Gebelikte doktor önerisiyle kullanılabileceği astım ilaçlarının güvenli olduğunu, bebeğe zararı olmaya çağını aksine astımın kontrol altında olmasının zararlarını anlatılmalı
- * Gebe astımlı ile gebe olmayan astımının ilaç tedavisinde değişiklik olmadığını anlatılmalı
- * Allerjik ve non allerjik tüm tetikleyicilerden uzak durması önerilmeli
- * Sigara kesinlikle bırakılmalı
- * Tüm gebelik süresince yakın takip edilmeli (spirometre / PEFmetre) (4)

Astım İlaçları

Astım tedavisinde kullanılan ilaçlara bağlı olası yan etkiler, kontrol altında olmayan astımın neden olacağı komplikasyonların yanında rahatlıkla göz ardı edilebilir. Bu nedenle gebelikte astım tedavisi değiştirilmemelidir (1-5)

Allerjik rinit de eşlik ediyorsa intranasal steroidler de eklenmelidir gerekirse LTRA eklenebilir, antihistaminik olarak ikinci kuşaklardan loratadin veya setirizine önerilir

Gebe astımlılarda idame ve atak tedavisi gebe olmayan astımlılardan farklı değildir. Kontrolün sağlanması için gerekli ilaç değişiklikleri çekinmeden yapılmalıdır (1-5).

Gebelik sırasında kesinlikle kullanılmaması gereken ilaçlar:

Bromfeniramin, epinefrin, adrenalin (anafilaksi dışında), alfa-adrenerjik ilaçlar, dekonjestanlar, tetrasiklin, sulfonamid, siprofloksazin, iyot tedavisi, immunoterapinin yeni başlanması veya doz artırımı (6).

Atak Tedavisi

Sıklıkla viral infeksiyonlar veya koruyucu tedavi yetersizliği ile oluşur, DDK bebek riskini artırır. Fetal hipoksiyi önlemek için çok hızlı ve enerjik tedavi yapılmalıdır. Anne PO2 70mmHg, Sat %95 üzerinde tutulmalıdır.

Nebulize kısa etkili beta2-agonist, oksijen ve sistemik steroid kullanılır (2,3).

Doğum:

Endojen steroid üretimi nedeniyle doğum sırasında atak çok nadir görülür.

Astımı kontrol altında olan hafif ve orta şiddetli astımlılarda, normal gebelerden farklı bir yaklaşım izlenmez. Sezaryen özellikle tercih edilmemelidir. Sezaryen doğum sonrası atak sıklığında artış bildirilmektedir ancak bu artış sezaryenin ağır astım nedeniyle tercih edilmiş olmasına da bağlı olabilir. Epidural veya spinal anestezi tercih edilmelidir. Analjezik kullanımına dikkat edilmelidir.

Doğum sırasında daha önce kullandığı ilaçlara devam edilir Doğumdan önce 2 haftadan fazla 7.5mg /gün dozun üzerinde prednisolon kullananlarda doğum sırasında sistemik steroid uygulanmalıdır.

İndüksiyon için prostoglandin F2 α kullanılmamalıdır. PGE₂ kullanılabilir (3,4).

Postpartum Dönem:

3 ay içinde gebelik öncesi duruma dönülür. Emziren annelerin kullandığı ilaçların bebekte zararlı etkileri gösterilmemiştir. Anneler özellikle emzirmeye teşvik edilmelidir (3,4).

CERRAHİ VE ASTIM

Astımlı hastalar, cerrahi işlemler sırasında ve sonrasında bazı özel komplikasyonların gelişimi için risk altında olan hastalardır. Astımlılarda var olan hava yolu aşırı duyarlılığı, hava akımı kısıtlılığı ve mukus artışı bu komplikasyonlara neden olmaktadır. Komplikasyonların ortaya çıkışı astım hastalığının o andaki şiddeti, operasyonun ve verilecek anestezinin tipi, daha önceki cerrahi girişimler ve lateks duyarlılığı ile yakından ilişkilidir. Toraks ve batin operasyonlarında ve endotrakeal intubasyon uygulan genel anestezide risk en yüksektir (2,5). Entübasyonun tetiklediği bronkokonstrüksiyon, hipoksemi ve olası hiperkapni, öksürük etkinliğinin bozulması sonucu gelişen atelektazi ve akciğer infeksiyonları, lateks ve hatta bazı anestetik ajanlara maruziyetle oluşan anafilaksi bu komplikasyonlar içinde sayılabilir. Önceden geçirilmiş cerrahi girişim, lateks ve anestetik madde duyarlılığı için önemli bir risk faktörüdür (5). Çocuklar istemli öksürme ve balgamını çıkarma manevralarını yeterince yapamadıklarından postoperatif komplikasyon sıklığı artabilir.

Astımlı hastalar, cerrahi girişim öncesinde semptomlar ve ilaç kullanımı (özellikle son 6 ay içinde 2 haftadan uzun sistemik kortikosteroid kullanımı) ve yukarıda belirtilen tüm durumlar açısından sorgulanmalı ve solunum fonksiyonları gözden geçirilmelidir. Ekleniecek tedavi için yeterli süre olabildiği için bu değerlendirme mümkünse cerrahi girişimden birkaç gün önce yapılmalıdır. Hastanın FEV₁ değeri kişisel en iyi değerinin %80'inin altında ise, son altı ay içinde sistemik kortikosteroid almış ya da yüksek doz IKS kullanıyorsa cerrahi öncesi sistemik steroid verilmeli, cerrahi sonrası doz 24 saat içinde hızla düşürülmelidir (2,5).

Daha önce yüksek doz IKS alan bazı hastalarda – özellikle çocuklarda- daha yüksek dozda kortikosteroid gerekebilir (5).

RİNİT, SİNÜZİT, NAZALPOLİP

Üst solunum yolunu etkileyen rinit, sinüzit, polip gibi patolojiler sıklıkla astıma eşlik ederler. Astımın kontrol altına alınabilmesi için üst solunum yollarına ait semptomların tedavi edilmesi önerilmektedir.

ALLERJİK RİNİT

Allerjik Rinit (AR) allerjen maruziyeti sonrasında , nazal mukozanın IgE aracılı inflamasyonu sonucu gelişen bir klinik durumdur. Burun akıntısı, tıkanıklık, kaşıntı başlıca semptomlardır ve aynen astım gibi tedaviyle veya spontan geri dönüşüm gösterir. ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) , AR'ı intermittan (IAR) ve Persistan (PER) olarak ikiye ayırır. Bu terimler mevsimsel ve perenniyal rinitle eş anlamlı değildir. Haftada 4 günden fazla semptomu olan hastalar PER olarak tanımlanır. PER her zaman allerjiyle bağlantılı olmayabilir. Hastalık şiddeti ise hafif, orta ve ağır olarak sınıflandırılır (Tablo 4.5.1) (7).

Astım olgularının %75'inde allerjik rinit, allerjik rinit olgularının da % 10-40'ında astım varlığı veya gelişimi bilinmektedir. Alt ve üst havayolları yatay ve dikey bir etkileşim içindedir. Her iki hastalık birbirine paralel seyir gösterir. Rinit astım gelişimine öncülük ettiği gibi ve astımlılarda rinit varlığı astımın şiddeti için önemli bir risk faktörüdür (7,8).

Alt ve üst hava yolu arasındaki etkileşim için öne sürülen hipotezler, nasal konjesyona bağlı bu yolun bypass edilmesi sonrası üst hava yolunun koruyucu mekanizmalarından mahrum kalan alt hava yolunun kötü etkilenmesi, inflamatuvar nazal materyalin aspirasyonu, nazofaringobronşiyal refleks ve inflamasyonun sistemik yayılımıdır.

AR ve astım için risk faktörleri ortakdır. Ev tozu, ev hayvanları, polenler gibi iç ve dış ortam allerjenleri, mesleki etkenler, aspirin gibi non-spesifik faktörler hem burnu hem de bronşları etkilemektedir. Bu nedenle astım ve AR birlikteliğini tek hava yolu hastalığı olarak düşünmek, birlikte olmaları durumunda birinin diğerinin seyrini olumsuz etkilediği bilmek ve tedaviyi bu şekilde düzenlemek gerekir (2,7,8).

AR TANISI:

Burunda kaşıntı, irritasyon, sulu akıntı ve göz semptomları olan hastada alınacak ayrıntılı öykü (aile ve kişisel allerji, çevre, meslek, fizik bakı (burun, boğaz, göz, kulak) spirometrik ölçümler, allerji testleri tanıyı koyduracaktır.

Bazı ilaçlar, meslek, gıda, emosyonel ve hormonal durum, anatomik bozukluklar, kimyasal etkenler, viral ve bakteriyel enfeksiyonlar gibi non-allerjik bazı etkenler AR'ı düşündürecek semptomlar oluşturabilir (4,7). Allerjik rinitte yaklaşım Tablo 4.5.1'de özetlenmiştir (7).

Glikokortikosteroidler, LTA leri, allerjen spesifik immünoterapi ve anti IgE her iki durum üzerine de etkilidir (2).

SİNÜZİT

Sinüzit, üst solunum yolu infeksiyonları, allerjik rinit, nazal polip sonucu çıkan nazal obstrüksiyonun bir komplikasyonudur. Astımlı olgulara sinüzit de sıklıkla eşlik etmektedir (2). Astım şiddeti arttıkça sinüzitin klinik tabloya etkisi ve radyolojik bulgu verme oranı artar. Türkiye'den bildirilen bir çalışmada birliktelik için %46.4 gibi bir oran verilmektedir (9). Hem akut hem kronik sinüzit astım kontrolünü bozabilir.

Klinik olarak sinüzit tanısı zordur bu nedenle gerekli olduğu durumlarda paranazal Bilgisayarlı Tomografi (BT) önerilmektedir (7,10). Tedavide nazal konjesyonu azaltmak için topikal nazal dekonjestan veya nazal veya sistemik kortikosteroid verilmelidir (2,5,7). Kronik rinosinüzit ve astımlı olgularda sinus cerrahisinin sonuçları çelişkilidir. Eşlik eden nazal polipozis ve analjezik intoleransının endoskopik sinüs cerrahi başarısını azaltabileceği ve nüks riskini arttırdığı bilinmektedir (11). Tanı ve tedavide karar Kulak Burun Boğaz uzmanlarıyla ortaklaşa alınmalıdır.

NAZAL POLİP

Astımlı hastalarda görülen nazal polipler sıklıkla ASA duyarlılığı ile birliktedir (12,13). Aspirin duyarlılığı olan hastaların %36-96'sında polip bulunur ve nazal polipi olan hastaların %29-70'inde astım bulunabilir. Nazal polipli çocuklar kistik fibrozis ve immotil silia sendromu açısından değerlendirilmelidir. Nazal polipler topikal kortikosteroidlere oldukça iyi yanıt verir, yanıt vermeyen sınırlı sayıda hasta cerrahiden yarar görebilir (2).

MESLEK ASTIMI

Meslek astımının gerçek sıklığı bilinmemekte ancak yeterli tanı konmaması nedeniyle bildirilen sıklıktan çok daha fazla olduğu düşünülmektedir. Erişkin döneminde ortaya çıkan astımın %9-15'ini oluşturmaktadır. Gelişmiş batı ülkelerinde bildirilen 400'ün üzerinde etkenle en sık görülen endüstriyel akciğer hastalığıdır (Tablo 1b2) (2,3). Türkiye'de 1970'den bu yana resmi kayıtlara girmiştir ve pek çok farklı iş kollarından meslek astımı çalışmaları sunulmuştur (Tablo 4.5.2).

Erişkin döneminde ortaya çıkan veya çocukluk astımının erişkin döneminde yinelediği tüm kişilerde mesleksi maruziyet akla gelmelidir. Ancak astımı olan ve toz veya dumana

Tablo 4.5.1. ARIA Allerjik Rinit Sınıflandırılması (7)

1.İntermittan (IAR)

Semptomlar haftada <4 günden az ya da 4 ardaşık haftadan az

2. Persistent (PAR)

Hafatada 4 günden fazla semptom ya da 4 ardaşık haftadan fazla

3. Hafif

Aşağıdakilerin hiç biri yok

Uykuda bozukluk

Günlük aktiviteler ve sporda etkilenim

İş veya okul etkilenimi

Semptom var ama rahatsız edici değil

4. Orta/Ağır

Aşağıdakilerden 1 veya daha fazlası mevcut

Uykuda bozukluk

Günlük aktiviteler ve sporda etkilenim

İş veya okul etkilenimi

Rahatsız edici semptomlar

bağlı non-spesifik etkilenimi olan kişileri mesleksi maruziyete bağlı astım gelişen kişilerden ayırt etmek gerekir (2-5).

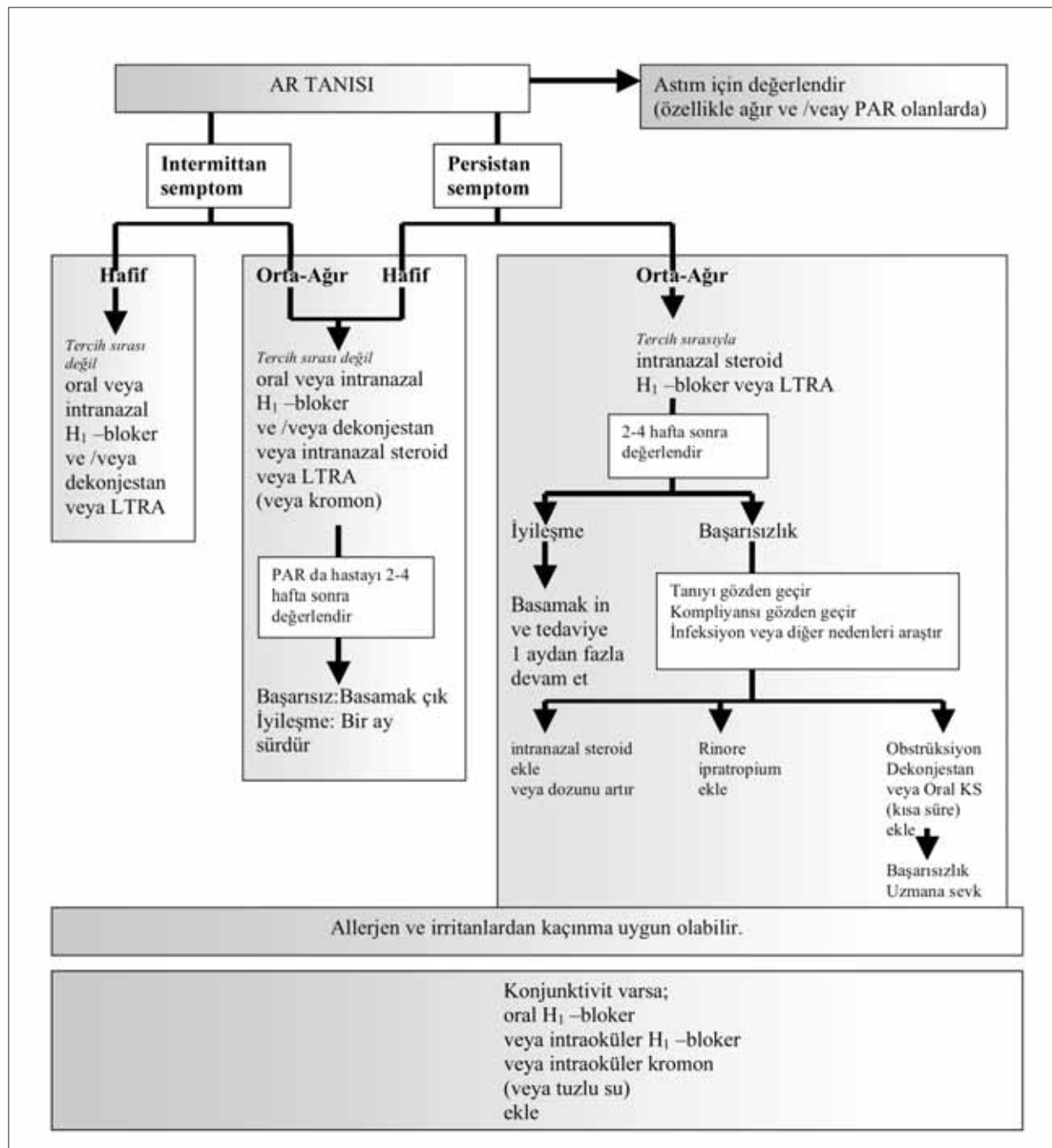
İş yeriyle ilişkili havayolu kısıtlılığı semptomlarının varlığı ve işyeri dışında semptomların düzelmesi kuşkulanan için yeterlidir. Özellikle yüksek riskli iş yerleri belirlenmeli ve buradaki çalışanlar ayrıntılı sorgulanmalı ve incelenmelidir. Riskli iş kollarında çalışıp yeni riniti ortaya çıkan kişiler özellikle yüksek riskli olarak belirtilmektedir. Sigara içimi riski artıran bir faktördür (3-5).

İşyerinde semptomu olan kişiler seri solunum fonksiyon ölçümlerine alınmalıdır. Ancak spirometrinin bu şekilde uygulanması pratik olamayacağı için başlangıç araştırmalarda iş ve iş dışında PEF ölçümleri önerilir. Duyarlılığı

%70- 80 , özgüllüğü %85-90, olan bu yöntemin % 30 yanlış negatiflik verebileceği için meslek astımını dışlamada yetersiz olabileceği bildirilmektedir (3).

Deri prik testi veya serum spesifik IgE tanıyı destekleyebilir ancak bu alanda standardize edilmiş allerjenler çok kısıtlıdır. Non-spesifik bronş provokasyon testi de işyerinde ve iş yeri dışında ayrı yapıldığı koşullarda bile orta derecede duyarlı ve özgüldür. Negatif bir test semptomları çok tipik olan bir kişide tanıyı dışlayamaz. Altın standart spesifik provokasyon olsa da bu test sadece özel merkezlerde yapılabilir ve standardize antijen çok sınırlıdır (3-5).

Tanı alan kişilerde en önemli yaklaşım maruziyeti sonlandırmaktır ancak bu her zaman mümkün olmayabilir. Bu



Şekil 4.5.1 Allerjik Rinitte yaklaşım

durumda çalışanı, maruziyetin az veya nadir olduğu bir bölüme kaydırıp, bir uzman kontrolünde kalması sağlanmalıdır. Maruziyet ne kadar uzun ise prognoz o kadar kötüdür.

Tedavi temel astım tedavisinden farklı değildir. Tanı konduğu anda normale yakın solunum fonksiyonları olan kişilerde yanıt en iyidir. Ancak maruziyet sürüyorsa solunum fonksiyonları giderek bozulur, hatta maruziyet daha sonra ortadan kalksa da semptomlar ve fonksiyonel bozukluk yıllarca sürebilir (3-5).

SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONLARI

Solunum yollarının viral, nadiren bakteriyel enfeksiyonları astımlı hastalarda mevcut semptomları artırabilir ve astım ataklarını tetikleyebilir (44-46). Astımlı hastalarda viral enfeksiyonlar sırasında hastane yatışı, acil polikliniklere başvuru sıklığı, tedavi gereksinimleri ve mortalite hızı astımı olmayan kişilerden daha yüksektir.

Çocukluk çağında akut astım ataklarının %60-80'inde solunum yolu virüsleri rol oynamaktadır. Rinovirüsler yetişkinde ve özellikle geç çocukluk döneminde hisli tıli epizotları ve astım ataklarını tetikleyebilir. Yeni doğanda hisli tıli epizotların %50'sinden, bronşiolitlerin ise %80'inden respiratuvar sinsitial virüsler sorumludur (47-49). Parainfluenza, influenza, adenovirus ve koronavirus gibi diğer solunum yolu virüsleri de çocuklarda hisli tıli epizotları, erişkinde de astım ataklarını tetikleyebilirler (49-51).

Astımlı hastalarda solunum yollarında gelişen viral enfeksiyonlar hava yolu epitel hasarını ve mediatör salınımının artırarak, virusa spesifik IgE antikor üretimini uyurarak ve inhaler antijene geç astmatik yanıtı tetikleyerek hisli tıli epizotlara ve bronş aşırı cevaplılığına sebep olmaktadır. Ancak bu ilişkinin mekanizması henüz anlaşılamamıştır (47,48).

Solunum yollarının viral enfeksiyonlarının tetiklediği astım ataklarının tedavisinde kısa etkili β_2 -agonistler ve oral kortikosteroidlerin tedaviye erken dönemde başlanması veya inhaler kortikosteroid dozunun en az 4 kat artırılması önerilmektedir. Astımlı hastada gelişen viral enfeksiyonlar

sırasında eğer bakteriyel enfeksiyon şüphesi yok ise antibiyotik verilmemelidir. Enfeksiyonun tedavisinden sonra da astım semptomları birkaç hafta devam edebilir. Antiinflatuvar tedavi yeterli kontrol sağlanıncaya kadar sürdürülmelidir (49).

Solunum yollarının bakteriyel enfeksiyonları daha az sıklıkla astım ataklarına sebep olmaktadır. *Streptococcus pneumonia*, *Hemophilus influenzae* ve *Moraxella catarrhalis* enfeksiyonları özellikle sinüziti olan hastalarda astım atakları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (46). Eğer bakteriyel bir solunum yolu enfeksiyon şüphesi varsa tedavi bu organizmalara göre planlanmalıdır.

Mycoplasma pneumoniae ve *Chlamidia pneumoniae* gibi atipik bakteriyel enfeksiyonların astım patogenezi ya da kötüleşmesindeki rolü henüz kesin değildir. (50,51).

GASTROÖZOFAGEAL REFLÜ VE ASTIM

Gastroözofageal reflü (GÖR), hisli tıli solunumu ve öksürüğü provoke edebilir ve astımlı hastalarda semptomları artırabilir. Toplum geneliyle karşılaştırıldığında astım hastalarında GÖR üç kat daha sık görülmektedir (52,53). Bu hastaların bazılarında hiatus hernisi de bulunmaktadır, ayrıca teofilin ve β_2 -agonist kullanımı, alt özefagial sfinkteri gevşeterek semptom görülme olasılığını artırabilir.

Astımı kontrol altına alınamayan ve özellikle noktürnal semptomları olan hastalarda tipik reflü yakınmaları olmasa da reflü düşünülmalıdır. Kesin tanı özefagial pH ve akciğer fonksiyonu eş zamanlı izlenerek konur (54-56). Ancak çocuklarda çoğu zaman klinik bulgular yol göstericidir.

Reflü yakınması olan ve özellikle noktürnal astımı olan hastalara medikal tedavi verilmelidir. Diyet, kilo verme ve yatak başının yükseltilmesi gibi yaşam stiline yönelik öneriler ile birlikte, az miktarda sık aralıklarla yemek yenmesi, yemekler arasında ve özellikle yatmadan en az 3 saat önce katı ve sıvı gıda alınımının kesilmesi ve özellikle yağlı yiyeceklerden, alkol, kafein, teofilin ve beta-agonist kullanımından kaçınması söylenmelidir. Başlangıç tedavisi mutlaka proton pompa inhibitörleri (PPI) veya H2 reseptör antago-

Tablo 4.5.2. Türkiye'deki Meslek Astımı Çalışmaları

İş Kolu	Araştırmacı
Oto ve mobilya boyacıları	Özkurt, Uçgun, Turgut, Çımrın, Yılmaz, Fişekçi (14-19)
Fırıncı	Kılıçaslan, Topçu (20,21)
Poliüretan köpük	Yorgancıoğlu (22)
Kuaförler	Fişekçi, Akpınar, Gülmez (23-25)
Dokuma	Özems, Kılıçaslan, Güven, Görgüner, Şahin, Er, Zencir (26-32)
Orman ürünleri	Erdoğan (33)
Lateks	Çuhadaroğlu (34)
Toz morfin işçileri	Ardıç (35)
Deterjan işçileri	Kılıçaslan (36)
Cam süsleme	Demirel (37)
Çiçek satıcıları	Odabaşı (38)
Seramik işçileri	Şakar (39)
Bisiklet işçileri	Temel (40)
Gül Yetiştiricileri	Demir (41)
Seyisler	Tutluoğlu (42)
Ayçiçeği işçileri	Atış (43)

nistlerini içermelidir. Orta ve şiddetli vakalarda ve reflü epizotları ile astım semptomları eş zamanlı olanlarda PPI tedavisi ile astım kontrolü daha iyi sağlanmaktadır (5). Hastalarda medikal tedavi ile solunum fonksiyonlarında düzelme olmadığı bildirilse de, PPI'nin astım ataklarını ve noktörsal astım semptomlarını azalttığı, yaşam kalitesini artırdığı gösterilmiştir (55, 57-59).

Cerrahi tedavi endikasyonları konusunda halen kesin kriterler mevcut olmamakla birlikte özofajiti biyopsi ile ispatlanmış olan ve medikal tedaviye cevap vermeyen ağır semptomları olan hastalarda cerrahi düşünülmelidir (58-60).

ASPIRİNE BAĞLI ASTIM

Aspirine bağlı astım (ABA), rinosinüzit, nazal polip ve aspirin duyarlılığı ile birliktedir (61). Sıklıkla 3. ve 4. dekatlarda vazomotor rinit semptomları ile başlar. Rinore ataklarının yerini birkaç gün-ay sonra burun tıkanıklığı alır. Aylar içinde; kronik nazal konjesyon, anosmi ve rinore tablosu gelişir. Bu aşamada fizik incelemede nazal polipler saptanabilir. Astım ve aspirine duyarlılık ise genellikle sonradan gelişir. Nazal polipler genellikle 40 yaşın üzerindeki hastalarda görülür. Hastaların %36-96'sında nazal polip vardır, nazal polipli hastaların ise % 29-70'inde astım vardır (2,12,62-65).

Astımlı bir hastada aspirin veya diğer siklooksijenaz-1 inhibitörlerinin alımından sonraki ilk 2 saat içinde akut bir astım atağı gelişebilir. Astım atağına baş ve boyunda hipe-remi, burun akıntısı veya tıkanıklığı ve konjonktival irritasyon da eşlik edebilir. Şiddetli bronkospazm, şok, bilinç kaybı ve hatta solunum aresti gelişebilir (63,66-68).

ABA, üst ve alt hava yollarında kronik eozinofilik inflamasyon, epitel harabiyeti, sitokin üretiminde ve adezyon moleküllerinde artış ile karakterizedir. Hava yolunda, eozinofillerin birikmesini ve yaşam süresini artıran interlökin-5 (IL5) ekspresyonu da artmıştır. Ayrıca, ABA'lı hastaların yaklaşık %70'inde gösterilen LTC4 sentaz genindeki polimorfizm ile kısmen ilişkili olarak sisteinil lökotrien aktivasyonu da artmıştır. Bununla birlikte aspirinin tam olarak hangi mekanizma üzerinden bronkokonstrüksiyonu tetiklediği halen bilinmemektedir (69-72). Siklooksijenaz inhibitörlerinin hastalığı tetikleyici etkileri hem ilacın siklooksijenaz inhibitörü olarak gücüne hem de hastanın kişisel duyarlılığına bağlıdır.

Tedavide en önemli nokta, astım tedavi prensiplerinin uygulanması ve hastanın duyarlı olduğu ilaçtan sakınması sağlanarak olabilecek tehlikeli atakların önlenmesidir. NSAİ ilaç kullanımının zorunlu olduğu hastalarda siklooksijenaz-2 (COX-2) inhibitörleri bir hekim gözetiminde verilebilir (73-79). Tipik öyküsü olan çocuklara bu grup ilaçlar verilmemelidir Üst hava yolu hastalığı (nazal polipozis) olan astımlı çocukların aileleri NSAİ ilaçlardan uzak durmaları konusunda uyarılmalı, bunun yerine asetaminofen/parasetamol gibi zayıf COX-1 inhibitörü ilaçları kullanmaları önerilmektedir.

Antilökotrien ilaçlar hastaların bir bölümünde yarar sağlayabilir (62,80).

KAYNAKLAR

1. Canadian Asthma Consensus Report, CMAJ 1999;161: 30:11.
2. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Revised edition 2007.
3. British Guideline on Management of Asthma, British Thoracic Society Scottish Intercollegiate Guidelines Network Revised edition 2005.
4. Asthma Management Handbook, The National Asthma Council Australia Revised and updated 2006.
5. Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma Expert Panel Report-3, NIH Publication 2007.
6. Toraks Derneği Ulusal Astım Tanı ve Tedavi Rehberi Toraks Dergisi 2000; Ek 1.
7. J. Bousquet, N. Khaltaev, A. A. Cruz, et al. ZarAllergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 Update, in collaboration with the World Health Organization, GA2LEN* and AllerGen Allergy 2008; 63 (Suppl. 86): 8-160.
8. Mungan D Astım ve Rinit Birlikteliği Poyraz Tıbbi Yayıncılık Ankara 2007;7:3.
9. Karadağ F, Çildağ O, Pirim C ve ark. Astımlı olgularımızda paranazal sinüs patolojisi sıklığı ve serum eozinofil ve Og E düzeyi ile ilişkisi ADÜ Tıp Fakültesi dergisi 2001;2:9-12.
10. Nuhoğlu Y, Işcan M. Nuhoğlu Ç ve ark. Kronik rinit ve rekürren sinüziti olan astımlı çocuklarda nazal ve paranazal sinüs tomografisi bulguları Türkiye Klinikleri Allerji-Astım Dergisi 2001;3:18-22.
11. Pata YS, Bicik E, Aygenç E, ve ark. Endoskopik sinüs cerrahisinin geç dönem sonuçları Türkiye klinikleri K.B.B dergisi 2003;3:9-15.
12. Dursun E, Samim E, Korkmaz H ve ark. Nazal polipozisli olgularda endoskopik sinüs cerrahisi Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi 1998;602:71-80.
13. Özcan M, Altuğ Hİ, Olcay I ve ark. Nazal polipozis tedavisinde oral steroid kullanımı Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi 2000;8:83-8.
14. Özkurt S, Zencir M, Hacıoğlu M ve ark. Oto boyacılarında mesleksi astım sıklığı Solunum dergisi 2003;5:49-53.
15. Uçgun İ, Özdemir N, Metintaş M ve ark. Oto ve mobilya boyacılarında mesleksi astım sıklığı Solunum Hastalıkları dergisi 1999;10:126-30.
16. Turgut T, Taşdemir C, Muz H. ve ark Elazığ merkezinde oto ve mobilya atölyelerinde çalışan boyacı işçilerinde meslek astımı sıklığı Tüberküloz ve Toraks 2005;53:371-8.
17. Çımrın A, Akpınar M. Mobilyacı Astması. (İki Olgu Nedeniyle). Solunum Hastalıkları. 1997;8:99-102.
18. Yılmaz V, Kılıçaslan Z, İlker O ve ark. Oto Boya Çalışanlarında Solunum Parametreleri. Solunum. 1987;12:220-3.
19. Fişekçi F, Kılıçaslan Z. Mobilya Cila ve Boya Atölyelerinde Çalışan İşçilerin Solunum Yakınmaları ve Prick Testi Bulguları. Solunum Hastalıkları. 1998;9:143-53.
20. Kılıçaslan Z, Erkan F, Ece T, ve ark. Modern Bir Ekmek Fabrikasında Fırıncı Astması ve Un Duyarlılığı. Solunum. 1990;15:446-51.
21. Topçu F, Yorgancıoğlu A, Çımrın AH, Çelik P. Fırın çalışanlarında mesleksi astım prevalansının değerlendirilmesi. 25. Yıl Akciğer Günleri Kongre Kitabı 2000;332-41.
22. Yorgancıoğlu A, Şakar A, Keskin T, Dinç G, Çelik P. Respiratory symptoms and occupational asthma in polyurethane foam producers. Turkish Respiratory Journal 2001;3:19-23-Fişekçi F, Özkurt S, Başer S. Bayan Kuaförlerinde Solunum Sistemi Yakınmaları ve Meslek Astması. Toraks Derneği 2. Kongresi Bildiri Özet Kitabı. Antalya: 1998;87.
24. Akpınar M, Çelikten E, Çımrın A. İzmirdeki Kuaförlerde Mesleksi Astma Prevalansı ve Risk Faktörleri. Solunum Hastalıkları. 1998;9:261-8.
25. Gülmez İ, Çetinkaya F, Oymak FS, ve ark. Occupational asthma among Hairdresser's Apprentices. Eur Respir J. 1998;12(Suppl. 28):333s.
26. Özermi M, Aslan H. Halı Dokumacılarında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Solunum. 1984;9:260-5.
27. Kılıçaslan Z, Yılmaz V, Çıkrıkçıoğlu S, ve ark. Pamuklu Tekstil Çalışanlarında Solunum Fonksiyon Bozuklukları. Solunum. 1987;12:242-6.

28. Güven K, Özemesi M, Demir R. Yün Tozu ve Meslek Astması. *Solunum* 1992;17:228-35.
29. Görgüner M, Mirici A, Girgiç M, ve ark. Atatürk Üniversitesi Halıcılık Eğitim Merkezi Çalışanlarında Solunum Semptomları ve Meslek Astması Prevalansı Üzerine Bir Çalışma. *Solunum*. 1995;20:259-65.
30. Şahin Ü, Akkaya A. Pamuk İpliği Fabrikasında Çalışan İşçilerde Solunum Sistemi Semptomları ve Solunum Fonksiyon Testlerinin Araştırılması. *Solunum Hastalıkları* 1998;9:129-42.
31. Er M, Emri S, Karakoca Y, Barış Yİ. Jüt İpliği Fabrikasında Çalışan İşçilerde Bisinozis ve KOAH Prevalansı. *Toraks Derneği 2. Kongresi Bildiri Özet Kitabı*. Antalya: 1998; 85.
32. Zencir M, Elci OC, Uçku R, Çımrın AH. Prevalence of Bysiosis Among Textile Workers. *Eur Respir J*. 1996;9(Suppl. 23):178s
33. Erdoğan S, Gülmez İ, Ünlühırcı K, ve ark. Odun Tozuna Maruz Kalan İşçilerde Solunum Fonksiyonları ve Meslek Astması Prevalansı. *Solunum*. 1995; 19: 127-34.
34. Çuhadaroglu Ç, Kılıçaslan Z, Alzafer S, ve ark. İstanbul Tıp Fakültesi Çalışanlarında Lateks Eldiven Allerjisi. *Solunum*. 1995;19:147-50.
35. Ardıç S, Özdemir N, Cingi M, ve ark. Toz Morfine Bağlı Yeni Bir Mesleki Astma. *Solunum Hastalıkları* 1990; 1: 37-50.
36. Kılıçaslan Z, Yaşa M. Bronchial Asthma associated with detergent enzyme. *European Respiratory Journal*. 1992;5(suppl 15):405s.
37. Demirel M, Gülmez İ, Oymak S, Demir R, Özemesi M. Cam işçilerinde mesleki astma. *Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği XXV. Ulusal Kongresi, İstanbul. Özet Kitabı: SB 044*.
38. Odabaşı A, Akpınar M, Çelikten E, Elçi Ö, Perim K, Büyüksirin M. Çiçek satıcılarında mesleki astma prevalansı. *Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği XXV. Ulusal Kongresi, İstanbul. Özet Kitabı: P 007*.
39. Şakar A, Kaya E, Çelik P, Gencer N, Temel O, Yaman N, Sepit L, Yıldırım ÇA, Dağyıldız L, Coşkun E, Dinç G, Yorgancıoğlu A, Çımrın AH. Seramik fabrikası işçilerinde silikozis. *Tüberküloz ve Toraks* 2005;53:148-55.
40. Temel O, Şakar Coşkun A, Yaman N, Sarioğlu N, Alkaç Ç, Konyar I, Gülcü A, Çelik P, Özyurt BC, Keskin E, Yorgancıoğlu A. Occupational asthma in welders and painters. *World asthma Meeting 2007 İstanbul, Abstract*, 64.
41. Demir AU, Karakaya G, Kalyoncu AF. Allergy symptoms and IgE immune response to rose: an occupational and an environmental disease. *Allergy*. 2002;57:936-9.
42. Tutluoglu B, Atiş, Anakkaya AN, Altug E, Tosun GA, Yaman M. Sensitization to horse hair, symptoms and lung function in grooms. *Clin Exp Allergy*. 2002;32:1170-3.
43. Atis S, Tutluoglu B, Sahin K, Yaman M, Küçükusta AR, Oktay I. Sensitization to sunflower pollen and lung functions in sunflower processing workers. *Allergy*. 2002;57:35-9.
44. Gem JE, Lemanske RF. Infectious triggers of pediatric asthma. *Pediatr Clin North Am* 2003;50:555- 75.
45. Johnston SL. Viruses and asthma. *Allergy* 1998;53:922- 32.
46. Kraft M. The role of bacterial infections in asthma. *Clin Chest Med* 2000;21:301-13.
47. Weiss ST, Tager IB, Munoz A, Speizer FE. The relation of respiratory infections in early in early childhood to the occurrence of increased levels of bronchial responsiveness and atopy.
48. Buse WW. Respiratory infections: their role in airway responsiveness and pathogenesis of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:671-83.
49. Edwards MR, Kabadze T, Johnson MW, Ohston SL. New treatment regimes for virus induced exacerbation of asthma. *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics* 2006; 19:320-34.
50. Richeldi L, Ferrara G, Fabbri LM, Lasserson TJ, Gibson PG. Macrolides for chronic asthma . *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005;Issue 4.
51. Johnston SL, Blasi F, Black PN, Martin RJ, Farrell DJ, Nieman RB; TELICAST Investigators. The effect of telithromycin in acute exacerbations of asthma. *N Eng J Med* 2006;354:1589-600.
52. Harding SM. Acid reflux and asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2003;9:42-5.
53. Sontag SJ. Why do the published data fail to clarify the relation between gastroesophageal reflux and asthma? *Am J Med* 2000;108:159-69S.
54. Diette GB, Krishnan JA, Dominici F, Haponik E, Skinner EA, Steinwachs D, Wu AW. Asthma in older patients. Factors associated with hospitalization. *Arch Intern Med* 2002; 162:1123-32.
55. Kiljendar TO, Salomoa ER, Hietanen EK, Terho EO. Gastroesophageal reflux in asthmatics. A double blind, placebo controlled crossover study with omeprazole. *Chest* 1999;116:1257-64.
56. Irwin RS, Zawacki JK, Curley FJ, French CL, Hoffman PJ. Chronic cough as the sole manifestation of gastroesophageal reflux. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:1294-300.
57. Gibson PG, Henry RL, Coughlan JL. Gastro-oesophageal reflux treatment for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;2:CD0011496.
58. Litne MR, Leung WF, Ballard ED, Huang B, Sarma NK. Effect of 24 weeks of lansoprazole therapy on asthma symptoms, exacerbations, quality of life, and pulmonary function in adult asthmatic patients with acid reflux symptoms. *Chest* 2005;128:1128-35.
59. E. Harmanci E. Entok, M. Metintas, E. Vardareli, O. Elbek . Gastroesophageal reflux in the patients with asthma. *Allergol Immunopathol* 2001;29:123-8)
60. Nelson HS. Is gastroesophageal reflux worsening your patients with asthma. *Am J Respir Dis* 1990;11:827-44.
61. Samter M, Beers FR. Intolerance to aspirin. Clinical studies and consideration of its pathogenesis. *Ann Intern Med* 1968;68:975-63.
62. Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin induced asthma: advance in pathogenesis, diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:913-21.
63. Jenkins C, Costello J, Hodge L. Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice. *BMJ* 2004;328:434.
64. Kalyoncu AF, Karakoca Y, Demir AU, Alpar R, Shehu V, Cöplü L, Sahin AA, Baris YI. Prevalance of asthma and allergic disease in Turkish university students. *Allergol Immunopathol* 1996; 24:152-7.
65. Çelik G, Mungan D, Ozer F, Ediger D, Bıvbek S, Sin B, Demirel YS, Mısırlıgil YZ. Clinical feature and atopy profile in Turkish subjects with analgesic intolerance. *J Asthma* 2002;39:101-6.
66. Szczeklik A, Nizankowskka E, Duplaga M. Natural history of aspirin induced asthma. *AIANE Investigators. European Network on Aspirin-Induced Asthma. Eur Respir J* 2000;16:432-6.
67. Szczeklik A, Sanak M, Nizankowska-Mogilnicka E, Kielbasa B. Aspirin intolerance and the cyclooxygenase-leukotriene pathways. *Curr Opin Pulm Med* 2004;10:51-6.

68. Stevenson DD. Diagnosis, prevention, and treatment of adverse reactions to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Allergy Clin Immunol* 1984;74:617-22.
69. Nasser SM, Phister R, Christie PE, Sousa AR, Barker J, Schimitz-Schumann M, Lee TH. Inflammatory cell population in bronchial biopsies from aspirin-sensitive asthmatic subjects. *Am Respir Crit Care Med* 1996;153:90-6.
70. Sampson AP, Cowburn AS, Sladek K, Adamek L, Nizankowska E, Szczeklik A, et al. Profound overexpression of leukotriene C4 synthase in bronchial biopsies from aspirin-intolerant asthmatic patients. *Int Arch Allergy Immunol* 1997;113:355-7.
71. Szczeklik A, Sanak M. Genetic mechanisms in aspirin-induced asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:142-65.
72. Celik G, Bavbek S, Misirligil Z, Melli M. Release of cysteinyl leukotrienes with aspirin stimulation and the effect of prostaglandin E(2) on this release from peripheral blood leucocytes in aspirin-induced asthmatic patients. *Clin Exp Allergy*. 2001;31:1615-22.
73. Dahlen SE, Malstrom K, Nizankowska E, Dahlen B, Kuna P, Kowalski M, Lumry WR, Picado C, Stevenson DD, Bousquet J, Pauwels R, Holgate ST, Shahane A, Zhang J, Reiss TF, Szczeklik A. Improvement of aspirin-intolerant asthma by montelukast, a leukotriene antagonist: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:9-.
74. Bavbek S, Çelik G, Pasaoglu G, Misirligil Z. Rofecoxib, as a safe alternative for acetyl salicylic acid/nonsteroidal anti-inflammatory drug-intolerant patients. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2006;16:57-62.
75. Bavbek S, Çelik G, Ediger D, Mungan D, Demirel YS, Misirligil Z. The use of nimesulide in patients with acetylsalicylic acid and nonsteroid anti-inflammatory drug intolerance. *J Asthma* 1999;36:657-63.
76. Bavbek S, Celik G, Ozer F, Mungan D, Misirligil Z. Safety of selective COX-2 inhibitors in aspirin/nonsteroidal anti-inflammatory drug-intolerant patients: comparison of nimesulide, meloxicam, and rofecoxib. *J Asthma*. 2004;41:67-75.
77. Celik G, Pasaoglu G, Bavbek S, Abadoglu O, Dursun B, Mungan D, Misirligil Z. Tolerability of selective cyclooxygenase inhibitor, celecoxib, in patients with analgesic intolerance. *J Asthma*. 2005;42:127-31.
78. Bavbek S, Dursun AB, Dursun E, Eryilmaz A, Misirligil Z. Safety of meloxicam in Aspirin-Hypersensitive Patients with Asthma and/or Nasal polyps. A Challenge-Proven Study. *Int Arch Allergy Immunol*. 2006;142:64-9.
79. Celik G, Erkokal FO, Bavbek S, Dursun B, Misirligil Z. Long term use and tolerability of cyclooxygenase-2 inhibitors in patients with analgesic intolerance. *Ann Allergy asthma Immunol* 2005;95:33-7.
80. Drazen JM. Asthma therapy with agents preventing leukotriene synthesis or action. *Proc Assoc Am Physicians* 1999;111:547-59.
81. Kingston HG, Hirshman CA. Perioperative management of the patient with asthma. *Anesth Analg*. 1984;63:844-55.

BÖLÜM 5

ASTIM REHBERLERİNİN SAĞLIK SİSTEMİNE İMPLANTASYONU

Rehberler, en güncel kanıtlara dayalı bilimsel bilgiyi hastalıkların önlenmesine, tanısına ve tedavisine uygulamak amacıyla hazırlanır. Ayrıca ülkedeki klinik bakım standartlarını belirlemeye yardımcı olur, denetleme ve ödeme için temel oluşturabilir, sağlık çalışanlarının ve hastaların eğitiminde başlangıç noktası olarak işlev görür (1). Rehber, hastalık kontrol programı araçlarından sadece bir tanesidir. Kronik solunum hastalıklarının kontrolü, sağlık sisteminde bir çok faktörün eş zamanlı reorganizasyonuna bağlıdır (2,3).

SAĞLIK HİZMETİNİN ULAŞILABİLİRLİĞİ VE SEVK ZİNCİRİ

Bir toplumdaki astımlıların belirlenmesi ve kontrolü için sağlık hizmetinin tüm vatandaşlarca, sosyoekonomik durumuna veya yerleşim konumuna bakılmaksızın ulaşılabilir olması gereklidir. Astım tanısı 1. basamakta koyulmalı, sadece tanı güçlüğü çekilen hastalar sevk edilmelidir. 2. basamakta tanı konulan hastalar tekrar 1. basamakta takip ve tedavi edilebilir. 1. basamak sağlık hizmetlerinin ulaşılabilirliği ve kalitesi tanı konulan hastaların sayısını arttıracak, 2. basamak hastanelerin ve uzmanların yükünü hafifleterek tedavi ve takipte iyileşme sağlayacaktır.

SAĞLIK HİZMETİNİN DONANIMI VE KALİTESİ

Sağlık hizmetlerinde hasta başına düşen uygun nitelikli hekim sayısı en önemli göstergedir. Ülkemizde sağlık hizmetinin büyük bölümünü yüklenen kamuda, hekim sayısı, dolaylı olarak hastaya ayrılan süre yetersizdir. Astımlı hastanın anamnezi, risk faktörlerinin sorgulanması, tedavinin ve inhalasyon tekniklerinin açıklanması, hastalık yönetim planı verilmesi, izlemde astım kontrol testinin uygulanması en azından 30 dakika süreye ihtiyaç gösterir. Bu sorunun çözümü için acil stratejiler geliştirilmesi gereklidir. Hekim açığı kapatılana kadar anamnez, kontrol testi, inhalasyon teknikleri eğitimi gibi konularda yardımcı sağlık personeli sağlanabilir ve rehberler doğrultusunda eğitilebilir. Ayrıca astım konusunda uzmanlaşmış özgün polikliniklere gereksinim vardır. Bu poliklinikler ve tüm acil servisler astımın ağırlık derecesinin belirlenmesi için spirometre, pefmetre ve pulse oksimetresi ile donatılmalıdır (4).

REHBERLERİN DAĞITIMI VE EĞİTİMİ

Rehberler 1. ve 2. basamak hekimler, hastalar ve diğer gerekli ilgili gruplar için ayrı ayrı hazırlanmalıdır. Bugüne kadar yapılan çalışmalar rehberlerin sadece dağıtılmış olmasının, hekimlerin davranışlarını değiştirmekte yetersiz kaldığını göstermiştir (5-8). İnteraktif ve küçük grup atölye çalışmaları gibi erişkin eğitimi teknikleriyle hekimlerin astım konusunda bilgi, beceri, davranış ve tutum düzeylerinde iyileşme sağlanması hedeflenmelidir (9). Rehberlerin dağıtımı ve eğitimi konusunda Sağlık Bakanlığı, Türk Tabipleri Birliği ve diğer uzmanlık dernekleriyle işbirliği yapılması, belirli bir program çerçevesinde tüm ülke hekimlerine ulaşılması gereklidir.

ASTIM KONTROL PROGRAMI

Ulusal bazda uygulanması gereken astım kontrol programları, net hedefler belirlemekte, rehberlerin dağıtım, eğitimi, sağlık sisteminin reorganizasyonu, insangücü, cihaz ve ekipmanla donanımı risk faktörlerinin eliminasyonu gibi ülkeye özgü stratejiler geliştirmektedir. Bu stratejilerin uygulamaya konmasından önce ve sonra yapılan ölçümlerle hedeflere ulaşıp ulaşılmadığını denetlemek gereklidir. Finlandiya’da uygulanan astım kontrol programının 1994’den 2004’e kadar çok büyük başarı sağladığı, mortaliteyi, atak sayılarını ve hastane yatış günlerini azalttığı gösterilmiştir (2,3). Ayrıca hükümet, sivil toplum örgütleri, özel sektör, hasta dernekleri gibi geniş toplum kesimini seferber eden stratejiler Avustralya Ulusal Astım Kampanyası (www.nationalasthma.org.au) ve ABD’de Ulusal Astım Eğitim ve Önleme Kampanyası (www.nhlbi.nih.gov) olarak uygulamaya konulmuştur. Bu konuda uluslararası dayanışma için “Kronik Solunum yolu Hastalıklarına Karşı Küresel İşbirliği” (Global Alliance Against Chronic Respiratory Diseases: GARD) çalışmaları başlatılmıştır.

İZLEM PARAMETRELERİ

Prevalans ve Mortalite

Ülke çapında, ayrıca bölgesel olarak toplum bazlı astım prevalansı ve mortalitesi izlenmelidir. Ülkemizde çok sayıda çalışmada bölgesel astım sıklığı ve risk faktörleri belirlenmiştir. Polen, küf mantarı, hava kirliliği gibi faktörler için yerel otoritelerle birlikte önlemler programlanabilir.

Diğer Parametreler

Başlangıçta pilot olarak seçilen bazı merkezlerde, daha sonra kademeli şekilde arttırılarak tüm ülkede şu parametreler izlenmelidir.

1. Astım tanısı alan hastaların sayısı ve demografik verileri.
2. Bu hastaların, kesit bir zamanda son dört haftada tam kontrolde / kısmi kontrolde / kötü kontrolde olan yüzdeleri.
3. Hasta başına son yılda acile başvuru / planlanmamış hekim başvurusu sıklığı.
4. Hasta başına son bir yılda hastaneye yatış sayısı ve yatış günleri toplamı.
5. Hasta başına son bir yılda uygulanan sistemik steroid kürü sayısı.
6. Astım yönetim planı kullanan hastaların yüzdesi.
7. Kontrolsüz hastalarda ortak risk faktörleri.
8. Astımlı hastaya ayrılan hekim muayene süresi.
9. Her astımlı hastaya verilen eğitimin sıklığı ve süresi.
10. Düzenli izlem altında olan hastaların yüzdesi.
11. Hastaların tanı ve tedavi masrafları

2006 yılında yapılan bir çalışmada ülkemizde tam kontrol altında olan astımlı hasta oranının %1.3 olduğu, sigara ve pasif içicilik gibi önlenemez risk faktörlerinin yüksek oranda sorun oluşturduğu gösterilmiştir (10). Az gelişmiş ülkelerde yapılan bir yıllık izlem çalışmasında ise hasta uyumunun astım kontrolünde önemi vurgulanmış, bu konuda özgün stratejiler geliştirilmesi önerilmiştir (11).

MALİYET-ETKİNLİK

Astımın bireye ve topluma dolaylı ve dolaysız bir mali yükü vardır. Dolaysız maliyet, hastane veya muayenehane ücretini, spirometre vs. gibi tetkik ücretlerini ve tedavi masraflarını kapsar. Dünyada ve ülkemizde yapılan çalışmalarda astımın ağırlık derecesiyle maliyetin arttığı, bu nedenle kontrol altında tutulan astım hastalığının her türlü harcamaya karşın sonuçta maliyet-etkin olduğu belirlenmiştir (12). Bu çalışmada ayrıca tedavi maliyetinin, dolaysız maliyetin en büyük kısmını oluşturduğu gösterilmiştir. Tüm gelişmekte olan ülkelerde yüksek ilaç fiyatları astım tedavisinin önünde engel oluşturmaktadır (13). Bu nedenle inhaler steroid yerine oral düşük doz oral prednisolon, uzun etkili inhaler beta2 agonist inhaler yerine oral teofilin kullanımı önerilmektedir (14). Hastaların eğitimi ve sorumluluk almasının en maliyet-etkin yöntemlerden biri olduğu birçok çalışmada kanıtlanmıştır (15-18). Bu amaçla kişisel eylem planı olan "Astım Yönetim Planı" kullanılmalıdır. Astımın dolaylı maliyeti ise sağlık hizmetine ulaşım süresi, bekleme süresi, hastalık nedeniyle iş günü veya okul günü kayıpları gibi birçok başka faktörden oluşmaktadır, ve toplam hastalık yükünün %50'sine neden olmaktadır (19). Ülkenin sağlık sistemi içinde yapılacak makro değerlendirmelerde "Kaliteye göre düzeltilmiş yaşam yılları" (QALY: Quality Adjusted Life Years) ölçüm formülü kullanılmaktadır. Bu kavram hem mortalitenin önlenmesi, hem de astımın tam kontrolüyle hastalara kaliteli bir yaşam sağlanması hedeflerini birleştirmektedir.

Sonuç olarak, her durumda astımı önlemek veya kontrol altına almak için yapılan girişimler toplum için daha kârlı olacaktır. Bireysel planda ise, daha kaliteli ve daha uzun yaşam her türlü maliyet hesabının ötesinde büyük bir değerdir.

KAYNAKLAR

1. Bero LA, Grili R, Grimshaw JM, et al. Closing the gap between research and practice: an overview of systematic reviews of interventions to promote the implementation of research findings. The Cochrane Effective Practice and Organization of Care Review Group. *BMJ* 1998;317:465-8.
2. Haahtela T, Klaukka T, Koskela K, Erhola M, Laitinen LA. Astma programme in Finland: a community problem needs community solutions. *Thorax* 2001;56:806-14.
3. Haahtela T, Tuomisto LE, Pietinalho A, et al. A 10 year asthma programme in Finland: major change for the better. *Thorax* 2006;61:663-70.
4. Akoğlu S, Topacoğlu H, Karcioğlu O, Cimrin AH. Do the residents in the emergency department appropriately manage patients with acute asthma attack? A study of self-criticism. *Adv Ther* 2004;21:348-56.
5. Civelek E, Soyer OU, Gemicioğlu B, Şekerel BE. Turkish physicians' perception of allergic rhinitis and its impact on asthma. *Allergy*. 2006;61:1454-8.
6. Oneş U, Akçay A, Tamay Z, et al. Asthma knowledge level of primary schoolteachers in Istanbul, Turkey. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2006;24:9-15.
7. Ait-Khaled N, Enarson DA, Bencharif N, et al. Implementation of asthma guidelines in health centres of several developing countries. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10:104-9.
8. Civelek E, Şekerel BE. Management of childhood asthma: physicians' perspective in Turkey. *Pediatr Allergy Immunol*. 2004;15:372-5.
9. Partridge MR, Hill SR. Enhancing care for people with asthma: the role of communication, education, training and selfmanagement. 1998 World Asthma Meeting Education and Delivery of Care Working Group. *Eur Respir J*. 2000;16:333-48.
10. Şekerel BE, Gemicioğlu B, Soriano JB. Asthma insights and reality in Turkey (AIRET) study. *Respir Med*. 2006;100:1850-4.
11. Ait-Khaled N, Enarson DA, Benchaif N, et al. Treatment outcome of asthma one year follow-up in health centres of several developing countries. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10:911-6.
12. Celik GE, Bavbek S, Paşaoğlu G, et al. Direct medical cost of asthma in Ankara, Turkey. *Respiration* 2004;71:587-93.
13. Ait Khaled N, Enarson DA, Bencharif N et al. Affordability of inhaled corticosteroids as a potential barrier to treatment of asthma in some developing countries. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2000;4:268-71.
14. IUATLD-Management of Asthma A Guide to the Essentials of Good Clinical Practice. Second Edition. Paris 2005.
15. Powell H, Gibson PG. Options for self-management education for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(3):CD004107.
16. Gibson PG, Powell H, Coughlan J, Wilson AJ, Abramson M, Haywood P, et al. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1):CD001117.
17. Haby MM, Waters E, Robertson CF, Gibson PG, Ducharme FM. Interventions for educating children who have attended the emergency room for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;1.
18. Gibson PG, Powell H, Coughlan J, Wilson AJ, Hensley MJ, Abramson M, et al. Limited (information only) patient education programs for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(2):CD001005.
19. Global initiative for asthma (GINA). Global strategy for Asthma management and prevention. NHLBI/WHO workshop report. National Institute of Health. National heart, Lung and Blood institute. Revised 2007.

BÖLÜM 6.1

ÇOCUK ASTIMI TANI VE TEDAVİ

Öykü

Astım solunum yollarında birçok hücre ve mediatörün katıldığı kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Kronik inflamasyon tekrarlayan hışıltı, öksürük, nefes darlığı ve göğüs ağrısı epizodlarıyla karakterize solunum yollarının aşırı duyarlılığına neden olur. Bu epizodlar sırasında akciğerde bronşlarda farklı şiddette daralmalar olur. Allerjenle karşılaşma sonrası nefes darlığı bulgularının ortaya çıkması, semptomların sıklığı ve şiddetinin mevsimlere göre değişiklik göstermesi, ailede astım veya atopik allerjik hastalıkların olması tanı rehberlerinde başlıca yararlanılan bulgulardır. Bunların yanında sigara, duman, kokular veya egzersiz gibi non-spesifik tetikleyiciler ile semptomların artışı, geceleri bronş darlığı şiddetinin artışı, astım tedavilerine yanıt verilmesi de tanıda yararlanılan diğer faktörlerdir.

Astım tanısı koyarken yanıtlarından yararlanılacak sorular vardır:

- Hastanın hiç hışıltı/vizing atağı oldu mu? Eğer evet ise kaç kez hışıltısı oldu?
- Hastanın geceleri şiddetli öksürüğü oluyor mu?
- Hastanın egzersiz yaptıktan sonra vizing veya öksürüğü oluyor mu?
- Aeroallerjenler (polenler, ev tozu akarı, mantarlar) veya hava kirliliği ile karşılaştığında hastanın hışıltı/vizing, nefes darlığı, öksürük gibi semptomları oluyor mu?
- Hastanın geçirdiği soğuk algınlığı akciğerlerine iniyor mu? Veya soğuk algınlığının geçmesi 10 günden uzun sürüyor mu?
- Semptomlar astım tedavisi verildiğinde geçiyor mu?

Öksürükle seyreden astım (Öksürük variant astım)

Bu hastalarda başlıca yakınma nefes darlığı veya vizingden ziyade öksürüktür. Daha sıklıkla çocuklarda rastlanır ve tipik özelliklerinden biri de öksürüğün özellikle geceleri artıyor olmasıdır. Gündüz yapılan tetkiklerde bronş obstrüksiyonu gösterilemeyebilir. Bu hastalarda solunum fonksiyonlarındaki değişkenliğin/variabilitenin veya solunum yollarının aşırı duyarlılığının gösterilmesi, balgamda eozinofil araştırılması gerekir. Eozinofik bronşitte de öksürük eşlik eder ve balgamda eozinofil vardır, ancak solunum fonksiyon testleri ve hava yolları aşırı duyarlılığını araştırılan testler normaldir. Öksürük ayırıcı tanısında gastroözefageal reflü, postnasal drip, kronik sinüzit, vokal kord disfonksiyonu ve çocuklarda çok rastlanmamakla beraber ACE inhibitörleri kullanımı araştırılmalıdır.

Egzersize bağlı bronkokonstriksiyon

Fiziksel aktivite astımlıların bir çoğunda var olan yakınmaları artıran bir etken iken bazılarında ise semptomları başlatan tek nedendir. Egzersize bağlı bronkospazm tipik olarak egzersiz tamamlandıktan 5 ile 10 dakika sonra başlar. Nadiren egzersiz sırasında da ortaya çıkabilir. Her türlü hava koşulunda egzersiz bronkospazma neden olabilirken en sık ve en şiddetli bulgular kuru ve soğuk hava solurken yapılan koşular sırasında görülür. İnhaler β_2 -mimetin

egzersiz sonrası alımının oluşan semptomları gidermesi veya egzersiz öncesi alımının semptomların oluşmasını önlemesi tanıya yardımcı olur. Kesin tanıda egzersiz testinden yararlanılır ve temel prensip altı-sekiz dakika süren koşu protokolü sonrasında solunum fonksiyon testlerinde düşmenin olup olmadığının izlenmesine dayanır.

Fizik İnceleme

Astım semptomları hem zaman içinde değişkenlik gösterdiğinden hem de epizodlar şeklinde belirebildiğinden fizik inceleme tamamen normal olabilir. Vizing en sık saptanan bulgudur ve hemen her zaman bronş obstrüksiyonuna işaret eder. Ağır astım ataklarında olduğu gibi havayolunun tama yakın daralması, nadiren vizingin eşlik etmediği nefes darlığına neden olabilir. Astım düşünülen hastaların fizik incelemede siyanoz, taşikardi, akciğerlerde hava hapsinin artışı, yardımcı solunum kaslarının kullanımı, interkostal/suprasternal/subkostal çekilmeler, konuşmada güçlük gibi bulgular yönünden dikkatle incelenmeleri gerekir. Genellikle bu bulgulara ataklar sırasında rastlanır. Akciğerlerde hava hapsinin artışına bronş obstrüksiyonunda eşlik ediyorsa nefes alıp-verme büyük efor gerektirir. Bu hastalar çok yakından izlenmeli ve hemen tedaviye başlanmalıdır.

TANI VE İZLEM TESTLERİ

-Solunum fonksiyon testleri:

Çocuk ile etkin bir iletişim kurulabilen yaştan itibaren, hastalığın tanısı ve izlemi/kontrolü hakkında önemli bilgiler veren bir testtir. Özellikle havayollarındaki obstrüksiyonu yeterince hissedemeyen "dispne algılaması" düşük hastalarda astım şiddetinin belirlenmesinde çok daha kıymetlidir. Astım tanısında hikayenin ve fizik incelemenin yeri büyüktür; ancak solunum fonksiyon testleri hekime bronşlarda daralmanın göstergesi olan değişkenliği/variabiliteyi, havayolları aşırı duyarlılığını ve reversibilitateyi somut olarak gösterir ve astım tanısını doğrular veya tanı koydurur. Genel kabul gören yöntem spirometre ile zorlu ekspiratuvar birinci saniye hacmi (FEV₁), zorlu vital kapasite (FVC) ve zirve akım hızı (PEF) ölçümüdür.

Reversibilite FEV₁ veya PEF'deki hızlı düzelmeyi ifade eder. Kısa etkili inhaler β_2 -agonist (salbutamol 200-400 mg) alımının hemen sonrasında veya inhaler kortikosteroid gibi etkili astım ilaçları kullanımı ile günler veya haftalar içinde FEV₁ veya PEF'deki artışa bakılarak yapılan bir değerlendirmedir.

Değişkenlik/variabilite bir gün içinde veya günler, haftalar ya da aylar içindeki değişimi araştırmak amacıyla PEF kayıtlarının tutulması ile araştırılır. Havayollarında değişen oranlarda obstrüksiyon varlığına işaret ettiğinden astım tanısında oldukça değerli bir kriteridir.

Spirometre astım tanısı ve izleminde kullanılan solunum fonksiyon testlerini ölçen bir araçtır. Bronkodilatör alımı sonrasında FEV₁'de %12 (veya >200ml) artış reversibilitateyi gösterir. Birçok astımlı hastada spirometrede reversibilite gösterilemeyebilir, bu nedenle farklı zamanlarda tekrar ölçümlerle reversibilite varlığı araştırılmalıdır.

Birçok hastalıkta azalmış FEV₁ değerleri ölçüldüğünden astıma ait hava yolu darlığını göstermede en güvenilir

ölçüm FEV1/FVC oranıdır. Bu oran sağlıklı çocuklarda genellikle >0.90 , erişkinlerde ise >0.75 'dir. Daha düşük olması havayollarında obstrüksiyona işaret eder.

PEF spirometre cihazına gerek olmadan da ölçülebilir. PEFmetre cihazları hem pratik, ucuz ve kolay kullanılmaları hem de küçük boyutlu olmaları ile tercih edilmelidir. Astımlı hastaların evdeki takip ve tedavilerinde PEF ölçümlerinden yararlanılır. Ancak farklı PEF metre cihazları ile ölçümlerde çok değişken sonuçlar elde edilebildiğinden referans değerlerinin sınırları çok geniştir. Bu nedenle PEF ölçümlerinde en uygun yöntem, hastanın semptomlu dönemlerdeki ölçüm değerlerini gene kendine ait en iyi ölçüm değerleri ile kıyaslamaktır. Hastanın semptomsuz iyi bir döneminde elde edilen ölçümleri kaydedilir ve daha sonra karşılaştırma için "en iyi" ölçüm değerlerinden yararlanılır. PEF genelde günde iki kez ölçülür. Genellikle sabah (herhangi bir ilaç almadan) ve akşam PEF ölçümü yapılması yeterli olur. Çoğunlukla sabahları en düşük, akşam ise en yüksek değerler kaydedilir. Gün içinde PEF değişkenliği hesaplanırken en yüksek, en düşük ve ortalama PEF değerlerinden yararlanılır.

PEF variabilite/değişkenlik: (en yüksek PEF-en düşük PEF) x100
Ortalama PEF

Klinik uygulamalarda solunum yolları labilesini gösteren en iyi yöntemin bir hafta boyunca sabah bronkodilatör öncesi yapılan en düşük PEF ölçümünün en yakın zamanda ve en iyi PEF ölçümüne oranlanarak elde edilen PEF indeksi olduğu belirtilmektedir. Bu uygulamada günde tek ölçüm yapıldığı için PEF variabilitesine göre daha kolay bir metoddur.

Astım tanısında reversibilitayı göstermede en iyi yöntem spirometre olsa da PEFmetrede bronkodilatör sonrası 60 L/dak (veya bronkodilatör öncesi ölçüme göre %20 artış) veya gün içi variabilitenin/değişkenliğin $>20\%$ olması astım tanısı koydurur.

Özellikle nefes darlığı semptomlarını algılaması düşük hastaların havayolu obstrüksiyonunu kendi kendilerine izlemelerine ve bu sayede erken dönemde atak tedavisine başlamalarına olanak tanınması açısından en yararlı yöntemin PEFmetre ile PEF ölçümleri olduğu kabul edilir.

Havayolu aşırı duyarlılığını göstermek için uygulanan testlerde metakolin, histamin, mannitol ve ezgersiz gibi nonspesifik veya allerjen gibi spesifik uyaranlar kullanılır. Klinik pratikte daha çok, astım benzeri semptom tanımlamasına karşın solunum fonksiyon testleri normal olan hastalarda havayolu aşırı duyarlılığını göstermek için kullanılırlar. Havayolu duyarlılığını ölçen testler astım semptomlarından sorumlu olabilecek tetikleyicilerle karşılaştığında hava yollarının verdiği bronkospazm yanıtını ölçer. Bu testlerin sonucunda genellikle FEV₁'de %20 düşmeye neden olan metakolin veya başka bir uyaranın dozu (PD20) veya konsantrasyonu (PC20) belirlenmiş olur ve bu değer ne kadar düşükse, havayolu aşırı duyarlılığı o kadar fazla anlamı taşır. Bu testlerin negatif olması, eğer hasta kortikosteroid tedavisi almıyorsa, astım tanısından uzaklaştırır. Ancak testin pozitif olması her zaman astım varlığına işaret etmez. Çünkü havayolu aşırı duyarlılığı astım dışında allerjik rinit, kistik fibrozis, bronşiektazi ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi başka hastalıklarda eşlik edebilir.

Solunum yolu inflamasyonunu gösteren noninvaziv testler ve belirtiçer de astım tanısında kullanılabilir. Astımda inflamasyon akciğerlerde özellikle de bronşlarda kendini gösterir. Hastalardan gerek kendiliğinden gerekse hipertonic tuzlu su ile toplanan balgamda eozinofilik ve nötrofilik inflamasyon araştırılabilir. Ayrıca astımlı hastalardan toplanan yoğunlaştırılmış nefes havasında ekshale nitrik oksid (FeNO), karbonmonoksit (FeCO) ve allerjik inflamasyonda rol alan sitokin, lökotrien, kemokinlerin ölçümü yapılabilmektedir.

Atopinin araştırılması tanı için büyük değer taşır. Allerjik rinit ve atopik dermatit sıklıkla astıma eşlik ettiğinden, bu hastalıklar yönünden sorgulama yapmak ve beraberinde allerjik duyarlılığı dolayısıyla Th2 ağırlıklı allerjik inflamasyona neden olan allerjen spesifik IgE yanıtını, deri prik testleri veya serumda IgE ölçümleri ile araştırmak gerekir. Çocukluk çağında görülen astımın yaklaşık %70-80'i allerjen spesifik IgE beraberliğinde gelişen allerjik/atopik astımdır. Astımlı çocukların bazılarında bebeklik döneminden itibaren besin allerjisi (sıklıkla inek sütü ve/veya yumurta akı spesifik IgE pozitif yanıt), atopik dermatit, eozinofili, tekrarlayan vizing, ailede atopik allerjik hastalık gibi özelliklerin pozitif olduğu dikkati çekecektir. Deri prik testleri veya serumda spesifik IgE ölçümlerinin pozitif olması astım veya allerjik hastalık tanısı koydurmaz, çünkü bazı bireylerin testleri pozitif olmakla beraber allerjik hastalıkları yoktur. Bu kişilerde tolerans mekanizmalarının kişiyi allerjik hastalıklardan koruduğu düşünülebilir. Deri prik testleri kolay uygulanmaları, ucuz olmaları ve yüksek sensitivitesi/duyarlılığı nedeniyle serum spesifik IgE'ye kıyasla daha üstündürler. Yaygın yanlış inanışın aksine, deri prik testleri birkaç aylık bebeklerde dahi uygun teknikle yapıldığında doğru sonuçlar verir. Serum spesifik IgE ölçümleri ise maliyetinin yüksek olması ve düşük sensitivite nedeniyle deri prik testlerinden sonra düşünülmelidir. Ayrıca serum total IgE değerlerinin allerjik hastalıklarda tanı koydurucu bir test olmadığı akılda tutmak gerekir.

Çocuk astımında ayırıcı tanı

Astımda ayırıcı tanıda gözden geçirilmesi gereken hastalıklar hastanın yaşına göre farklı özellikler taşır: bebekler, çocuklar, genç erişkinler ve yaşlılar. Çocukluk yaş grubu değerlendirildiğinde:

<5 yaş çocuklar

Erken çocukluk döneminde astım tanısı ağırlıklı olarak klinik değerlendirme ve fizik inceleme üzerine kuruludur. En sık berirlenen bulgular öksürük ve hışıltı/vizingdir. Hışıltılı çocuklarda tekrarlayan ve persistan hışıltıya sebep olan astım dışı nedenlerin mutlaka araştırılması gerekir. Beş yaş altı çocuklarda hışıltının karakterine göre çocuklar gruplandırılarak incelendiğinde gelecekte astım gelişmesi ile ilgili bazı ipuçları yakalamak mümkün olabilir.

- i. Geçici erken vizing:** İlk üç yaşta ortaya çıkıp kaybolan vizing genellikle prematürite ve ebeveyn sigara içimi ile ilgili bulunmuş.
- ii. Persistan erken başlangıçlı vizing (<3 yaş):** Bu çocuklarda genellikle akut üst solunum yolları ile ilgili tekrarlayan vizing olup beraberinde sıklıkla atopi

ve ailede allerjik hastalık hikayesine rastlanmaz. Semptomlar genellikle okul çağında da devam eder, bazılarında semptomlar 12 yaşında da devam etmektedir. İki yaş altı çocuklarda sıklıkla respiratuvar sinsiyal virus daha büyüklerde ise rinovirus başta olmak üzere diğer viral etkenlerle vizing gelişir.

iii. Geç başlangıçlı vizing/astım: Üç yaş sonrası başlayan semptomlar sıklıkla çocukluk ve erişkin çağıda da devam eder. Genelde özgeçmişlerinde atopi, sıklıkla atopik dermatit, ve ailede allerjik hastalık hikayesi vardır. Solunum yollarındaki patoloji astım ile uyumludur.

Bu kategoriler incelendiğinde sık tekrarlayan vizing atakları, aktivite ile artan vizing ve/veya öksürük, viral enfeksiyonların eşlik etmediği gece öksürükleri, vizingde mevsim değişkenliklerin olmaması ve semptomların üç yaş sonrasında da devam etmesi astımı kuvvetle düşündüren faktörlerdir. Klinik pratikte geliştirilmiş bir indeksten yararlanılabilir. Bu indekste major ve minor kriterler vardır ve tekrarlayan vizingi olan üç yaş öncesi bir bebekte bir major risk veya iki minor risk varlığı bu bebekte astım semptomlarının 6 yaş sonrasında devam edebileceğine işaret eder.

Major risk faktörleri

- Ebeveynde astım
- Atopik dermatit
- Aeroallerjen duyarlılığı

Minor risk faktörleri

- Eozinofili (>%4)
- Soğuk algınlığı olmadan vizing
- Allerjik rinit

Bu indeksi pozitif yani yüksek risk grubundaki çocukların inhaler kortikosteroidler ile tedavileri semptom sıklığını azaltsa da gelecekte astım gelişimi üzerine koruyucu bir etki sağlamamaktadır.

Tekrarlayan vizingli çocuklarda aşağıda belirtilen nedenlerin mutlaka akılda tutulması gerekir:

- Kronik rinosinüzit
- Gasroözefageal reflü
- Tekrarlayan viral alt solunum yolları enfeksiyonları
- Kistik fibrosis
- Bronkopulmoner displazi
- Tüberküloz
- İntratorasik havayollarının daralmasına neden olan konjenital malformasyonlar
- Yabancı cisim aspirasyonu
- Pirimer silier diskinezi sendromu
- İmmün yetmezlikler
- Konjenital kalp hastalıkları

Semptomların yenidoğan döneminde başlaması ve büyüme geriliğinin eşlik etmesi, yakınmaların kusma ile beraber olması, fokal akciğer veya kardiyovasküler bulgular varlığında mutlaka alternatif tanıların değerlendirilerek ek testlerin yapılması gerekir.

Beş yaş altı küçük çocuklarda astım tanısında yararlanılan bir başka yöntem ise kısa etkili inhaler β_2 -agonist veya kortikosteroid alımı ile semptomların kısa zamanda düzelmesi, tedaviye ara verildiğinde semptomların kötüleşmesidir. Küçük çocuklarda spirometrik testler, PEFmetre ölçümleri veya havayolu aşırı duyarlılığını gösteren testlerin uygulanması çoğunlukla güvenilir sonuçlar vermediğinden tedaviye verilen yanıt tanıda yararlanılan en önemli kriterdir.

>5 yaş üzeri çocuklar ve genç erişkinler de

Dikkatli bir sorgulama ve fizik inceleme eşliğinde solunum fonksiyon testleri ile reversibilite, değişkenlik/variabilite veya hava yolları aşırı duyarlılığının gösterilmesi ile astım tanısı konur. Ancak aşağıdaki alternatif tanıların göz önünde bulundurulması önerilir.

- Hiperventilasyon sendromu ve panik ataklar
- Üst solunum yolu obstrüksiyonu ve yabancı cisim inhalasyonu
- Vokal kord disfonksiyonu
- Diğer obstrüksiyon ile seyreden akciğer hastalıkları: KOAH
- Obstrüksiyon ile seyretmeyen akciğer hastalıkları: difüz parenkimal akciğer has.
- Akciğer dışı nedenler: sol kalp yetmezliği

Astım sık görülen bir hastalık olduğundan tek başına görülebildiği gibi yukarda söz edilen diğer hastalıklar beraberinde de olabilir. Başka hastalıkların eşlik etmesi astım tanı, izlem ve kontrolünü zorlaştırır. Hem astım, hem de komorbid hastalığın tedavisi ile semptomlar kontrol altına alınabilir.

Astım sınıflandırması

Önceden astım sınıflandırması şiddeti temel alınarak yapılmış ve semptomların sıklığı, bronkospazmın derecesi ve solunum fonksiyon testlerine göre intermitan, hafif persistan, orta persistan ve ağır persistan olarak sınıflandırılmıştır. Hasta ilk kez değerlendirildiğinde tedavi planlanmasında astım şiddeti yol göstericidir. Ancak unutulmamalıdır ki uygun tedavi alan bir astımlıda semptom sıklıkları çok azalmış veya tamamen kaybolmuş olabilir. Astım şiddet derecesi hastalarda değişmez sabit bir bulgu değildir. Şiddet aynı hastada farklı zamanlarda farklı nedenlere bağlı olarak değişkenlikler gösterebilir. Bu sebeple astım şiddeti hem altta yatan hastalığın şiddetini hem de hastanın tedaviye verdiği yanıtı kapsamalıdır. Tablo 6.1.1'de kullanılan sınıflama kortikosteroid tedavisi almayan hastalarda veya bir çalışmaya dahil edilecek olan hastaların astım şiddetini belirlemede tercih edilmelidir.

Astım kontrolü

Astım kontrolü alevlenmelerin önlenmesi ve iyileşme anlamına gelir. İdeal astım kontrolünde semptomlar ve akciğerdeki inflamasyon değerlendirilmelidir. Ancak solunum yollarındaki inflamasyonun belirlenmesinde kullanılan balgamda eozinofil, ekzhale nitrik oksid ve endobronşiyal biyopsi gibi yöntemler hem zorlukları, hem de maliyetleri nedeniyle pratikte henüz yer almamaktadırlar. Bu nedenlerle astım kontrol şemasında hedeflenen noktalar hastanın klinik bulgularının ve solunum fonksiyon testlerinin izlemidir (Tablo 6.1.2). Astım hastalarının izleminde hazırlanmış olan astım kontrol testlerinden yararlanılabilir (www.asthmacontrol.com). Bu soru formları araştırma yapmak amaçlı değil astım kontrolünün ne derecede başarılı ya da başarısız olduğunu gösteren objektif araçlardır.

Tablo 6.1.1. Tedavi Öncesinde Klinik Bulgulara Göre Astım Şiddetinin Belirlenmesi**İntermitan**

Semptomlar <1 kez/hafta

Kısa alevlenmeler

Gece semptomları ≤2 kez/ay

FEV1 veya PEF ≥%80

PEF veya FEV1 değişkenliği/variabilitesi < %20

Hafif Persistan

Semptomlar >1 kez/hafta ama <1 kez/gün

Alevlenmeler aktivite ve uykuyu etkileyebilir

Gece semptomları >2 kez/ay

FEV1 veya PEF ≥%80

PEF veya FEV1 değişkenliği/variabilitesi <%20-30

Orta Persistan

Semptomlar hergün var

Alevlenmeler aktivite ve uykuyu etkileyebilir

Gece semptomları >1 kez/hafta

Günlük kısa etkili inhaler β2-agonist kullanımı var

FEV1 veya PEF %60-80 arasında

PEF veya FEV1 değişkenliği/variabilitesi >%30

Ağır Persistan

Semptomlar hergün var

Sık alevlenmeler var

Sık gece semptomları var

Günlük aktivitelerde kısıtlanma var

FEV1 veya PEF ≤%60

PEF veya FEV1 değişkenliği/variabilitesi >%30

Tablo 6.1.2. Astım kontrol seviyeleri

Özellikler	Kontrol altında (Aşağıdakilerin tümü)	Kısmen kontrol altında (Bulgulardan birinin olması yeterli)	Kontrol altında değil
Gün içi semptom	Yok (Haftada iki veya daha az)	>2 kez/hafta	Kısmen kontrol altındaki bulgulardan üç veya daha fazlasının varlığı
Aktivite kısıtlanma	Yok	Var	
Gece semptomu/Uyanma	Yok	Var	
Kurtarıcı/Rahatlatıcı tedavi kullanımı	Yok (Haftada iki veya daha az)	>2 kez/hafta	
Solunum Fonksiyon Testleri (PEF veya FEV ₁) [‡]	Normal	< %80	
Alevlenme	Yok	≥ 1/yıl*	Haftada bir [†]

*Herhangi bir atak durumunda idame tedavi gözden geçirilmelidir

[†]Herhangi bir haftada bir kez atak olursa o hafta için astım kontrol altında değildir[‡]Solunum fonksiyon testleri beş yaş altında güvenilir değildir

BÖLÜM 6.2

ÇOCUKLARDA ASTIM İLAÇLARI VE TEDAVİSİ

Çocukluk çağı astımında tedavinin amacı; semptomların kontrolü ve kontrolün devaının sağlanması, atakların önlenmesi, yaşam kalitesinin bozulmasının önlenmesidir.

ASTIM İLAÇLARI

İnhaler tedaviler tüm yaşlardaki çocuklarda astım tedavisinin temel taşıdır. Tüm çocuklara inhaler tedaviyi etkin bir şekilde uygulamaları öğretilir. İnhalasyon yöntemi seçilirken etkinliği, maliyeti, güvenliği, kullanım kolaylığı, uygunluğu ve hastanın yaşı dikkate alınmalıdır (1-3). Ölçülü doz inhaler (ÖDİ) aracı tüp ile kullanımı daha kolay, ilacın akciğere ulaşımı daha fazla, yan etkileri ve maliyeti daha düşük olduğu için nebulizasyon tedavisine tercih edilmelidir. Çocuklarda inhaler seçimi için genel yaklaşım Tablo 6.2.1’de verilmiştir.

Aracı tüpler normalde orofarenksde birikecek partikülleri tutarak oral ve GIS emilimini azaltarak ilacın istenmeyen sistemik etkilerini engellemektedir. Ticari olarak üretilen ve ilaç çıkış özellikleri iyi tanımlanmış aracı tüpler kullanılmalıdır. Temin edilemediği durumlarda ev yapımı, örn. 500 ml’lik plastik bir içecek şişesinden yapılan bir aracı tüp kullanılabilir (4). Aracı tüp ayda bir deterjanla yıkanarak temizlenmeli ve kendiliğinden kurumaya bırakılmalıdır.

Nebulizerlerin iletlediği doz çok değişken olabilmektedir. Ayrıca hem ilaç hem de cihaz fiyatı yüksektir ve kullanımı zaman alıcıdır. Esas olarak diğer inhaler cihazları kullanamayan çocuklar için uygundur. Hafif-orta atakta aracı tüp ile ÖDİ kullanımı nebulizer kullanımına eşdeğer etkinlikte iken ağır ataklarda nebulizer kullanımı tercih edilmelidir (5).

Kontrol edici ilaçlar

Çocuklarda kullanılan kontrol edici ilaçlar, inhaler ve sistemik steroidler, lökotrien modifiye edici ilaçlar, uzun etkili inhaler β_2 -agonistler, teofilin, kromonlar ve yavaş salımlı oral β_2 -agonistlerdir.

İnhaler steroidler:

Tedavideki yeri: İnhaler steroidler en etkili kontrol sağlayıcı ilaçlardır, bu nedenle her yaşta astımlı ilk tercih edilmesi önerilen tedavidir. Farklı inhalasyon cihazları aracılığıyla uygulanan çeşitli inhaler steroidlerin yaklaşık eşdeğer dozları Tablo 6.2.2’te gösterilmiştir.

İnhaler steroid tedavisi, hastalarda astım semptomlarını kontrol eder, atak sıklığını ve acil başvurularını azaltır, yaşam kalitesini, solunum fonksiyon testlerini, bronş aşırı duyarlılığını düzeltir (7,8). Semptom kontrolü ve solunum fonksiyonlarındaki düzelme 1-2 haftada kısa sürede görülürken, havayolu aşırı duyarlılığının azaltılabilmesi için aylar gerekebilir (8). Tedavi kesildiğinde haftalar, aylar içinde astım kontrolü bozulabilir (8). Hastaların çoğu düşük dozlarla kontrol altına alınabilmektedir (7). Bazı hastalar astım kontrolü ve etkin koruma için 400 mcg gibi daha yüksek dozlar gerekir. Hastaların çok azında yüksek doz inhaler steroide gereksinim duyulur (9,10). Beş yaş altındaki çocuklardaki klinik yanıt daha büyük çocuklardakine benzerdir, ancak doz-yanıt ilişkisi iyi çalışmamıştır. İnhaler

Tablo 6.2.1. Astımlı çocuklarda yaşa göre önerilen inhalasyon yöntemi

Yaş	1. tercih	2. Tercih
0-3	ÖDİ+Yüz maskeli aracı Tüp	Nebülizer
4-6	ÖDİ+Aracı tüp Nebülizer	
6-12	ÖDİ+Aracı tüp veya yapabiliyorsa KTI	Nebülizer
>12	Kuru toz inhaler (KTI)	ÖDİ+Aracı tüp

Tablo 6.2.2. Çocuklarda inhaler steroidlerin tahmini eşdeğer dozları (6)

İlaç	Düşük günlük doz (mcg)	Orta günlük doz (mcg)	Yüksek günlük doz (mcg)
Beklometazon dipropiyonat	100-250	>250-500	>500
Budesonid	100-200	>200-400	>400
Flutikazon propiyonat	50-100	>100-250	>250
Siklesonid	80-160	>160-320	>320

steroidlere yanıt, seçilen inhalere ve çocuğun inhaleri doğru kullanmasına bağlı olarak değişmektedir.

Viral infeksiyonlarla tetiklenen wheezing olan çocuklarda atak döneminde verilen sistemik veya inhaler steroidlerin klinik yararlılığı konusunda çelişkili veriler vardır (11). Geçici erken wheezing önlenmesinde düşük doz inhaler steroid kullanımını destekleyecek bir kanıt yoktur (11,12).

Yan etkileri: İnhaler steroidlerin sistemik etkilerini değerlendiren çalışmaların çoğunluğu 5 yaşından büyük çocuklarda yapılmıştır.

Büyüme: İnhaler steroidlerin astımlı çocuklarda büyüme üzerine etkilerini değerlendirirken bazı özellikler gözönünde tutulmalıdır. Örneğin, astımlı çocukların çoğunda ilk dekadın sonunda büyüme hızında azalma görülmektedir (13). Büyüme hızındaki bu azalma ergenliğin ortalarına kadar devam etmekte ve ergenliğin başlamasındaki gecikmeyle ilişkili görülmektedir. Ergenlik öncesi büyüme hızındaki azalma büyüme geriliğini taklit eder. Ancak, pubertedeki gecikme iskelet gelişimiyle uyumlu olduğu için çocuğun kemik yaşı boyuyla uyumlu olmaktadır (13,14). Sonunda erişkin boyu azalmamakta, ancak normalden daha geç bu boya ulaşılmaktadır. Astımı kontrol etmek için günde 400 mcg inhaler budesonid kullanımının boy üzerindeki etkisi düşük sosyoekonomik durumdan daha azdır (14). Ayrıca kontrol altında olmayan astımın büyümeyi olumsuz etkilediği de unutulmamalıdır. Günlük olarak 100-200 mcg inhaler steroidle büyüme üzerine olumsuz etki bildirilmemiştir. Büyüme geriliği doza bağımlı olup, çeşitli inhalerler arasında farklılıklar bulunmaktadır. Adolesanlara göre 4-10 yaş grubu çocuklar büyüme geriliğine daha yakın olup, tedavinin birinci yılındaki etkiler genellikle geçicidir.

Kemikler: İnhaler steroidlerin çocuklar üzerindeki potansiyel yan etkileri osteoporoz ve kırıklardır (7,8,15-17). Uzun dönem çalışmalarında inhaler steroid tedavisinin kemik dansitesine genel olarak olumsuz etkisi bulunmamıştır ve kırık riskini arttırdığı gösterilememiştir. Ancak en az 4 kez oral steroid kürü kullanılan hastalarda kırık riski % 32 artmaktadır.

Hipotalamo-hipofizo-adrenal (HPA) aks: İnhalerler arasında farklılık olmakla beraber 200 mcg ve daha

düşük dozlardaki budesonid ile HPA aks üzerine herhangi bir baskılanma görülmemiştir (8). Daha yüksek dozlarda, HPA aksında küçük değişiklikler saptanmaktadır (17). Klinik çalışmalarda çocuklarda inhaler steroid kullanımı ile hiç adrenal kriz bildirilmemiştir, ancak yüksek dozlarda inhaler steroidlerle tedavi edilen çocuklarda olgu sunumu şeklinde adrenal kriz bildirilmiştir (18).

Obezite: Inhaler steroid kullanımı çocuklarda obeziteye neden olmaz.

Katarakt: Inhaler steroid kullanımı çocuklarda katarakt gelişimine neden olmamaktadır (8).

Santral sinir sistemi etkileri: Inhaler steroid kullanımında hiperaktif davranış, saldırganlık, uykusuzluk, konsantrasyon bozukluğu görülmüş olmakla beraber, geniş hasta gruplarında yapılan iki uzun dönem çalışmada böyle bir etki gözlenmemiştir (7,8).

Oral kandidiyazis: Nadir görülen bir problemdir. Aracı tüp kullanımı oral kandidiyazisi azaltır (19). Bu yan etki daha çok birlikte antibiyotik kullanımı, yüksek doz veya aracı tüp olmaksızın inhaler steroid kullanımı ile ilişkilidir. Korunmada ağız çalkalamak faydalıdır (20). Budesonid tedavisi sırasında seste kalınlaşma veya değişiklik görülme sıklığı plaseboyla aynıdır (21).

Diş sağlığı: Inhaler steroid tedavisi diş çürüğüne neden olmaz. Ancak, astımlı çocuklarda dental erozyon daha sık görülmektedir, bu durum β_2 -agonist inhalasyonunun neden olduğu oral pH'daki azalmaya bağlı olabilir (22,23).

Lökotrien modifiye edici ilaçlar: 2008 yılı itibarıyla ülkemizde sadece lökotrien reseptör antagonistleri mevcuttur. Lökotrien reseptör antagonistleri beş yaş üstündeki çocuklarda her ağırlık derecesinde klinik yarar sağlamaktadır, ancak bu yarar genel olarak düşük doz inhaler steroidlerden daha azdır (24-26). Lökotrien reseptör antagonistleri, saatler öncesinde alındığında egzersize bağlı bronkokonstrüksiyona karşı kısmi koruma sağlamaktadır. Düşük doz inhaler steroidlerle astımı kontrol edilemeyen çocuklarda lökotrien reseptör antagonistlerinin tedaviye eklenmesi klinik düzelme ve atakların azalmasını sağlamaktadır (27).

Aralıklı astımı olan 2-5 yaş arasındaki çocuklarda lökotrien reseptör antagonistleri viral enfeksiyonla tetiklenen astım alevlenmelerini hafif-orta düzeyde azaltabilmektedir (28).

Yan etkileri: Çocuklarda kullanımına ilişkin güvenlik problemi bulunmamaktadır. Ancak özellikle duygulanım değişiklikleri yapabildiğine dair olgu sunumları mevcuttur.

Uzun etkili inhaler β_2 -agonistler

Tedavideki yeri: Uzun etkili inhaler β_2 -agonistler, beş yaş üstündeki astımlı çocuklarda düşük doz inhaler steroidle kontrol sağlanamadığında ek tedavide ilk seçenek olarak kullanılması önerilmektedir. Tedavide tek başına kullanılmamalıdır (29). Birçok çalışmada, solunum fonksiyon testlerinde belirgin düzelme sağladıkları gösterilmiştir (30-32). Ancak semptomlar ve rahatlatıcı ilaç ihtiyacı gibi diğer parametreler üzerindeki etkileri o kadar net değildir. Uzun etkili β_2 -agonistin tedaviye eklendiği hastalarda atak sıklığının azalmadığı bildirilmiştir (33). Tek doz uzun etkili β_2 -agonist inhalasyonu egzersizle indüklenen bronkokonstrüksiyonun birkaç saat engellemektedir (34). Günlük tedaviye geçildiğinde koruma

süresi azalmakta, fakat yine de kısa etkili β_2 -agonistlerden daha uzun olmaktadır (34).

Yan etkiler: Uzun etkili β_2 -agonistler, beş yaşın üstündeki çocuklarda iyi bir şekilde tolere edilir. Uzun etkili β_2 -agonist kullanımının mortalite ve ağır astım ataklarında artışa neden olduğu bildirilmişse de bunun daha çok inhaler steroidlerle birlikte kullanılmamasından kaynaklandığı öne sürülmüştür. Bu nedenle uzun dönemde kullanılacaklarsa mutlaka inhaler steroid ile birlikte kullanılmalıdırlar.

Teofilin:

Tedavideki Yeri: Beş yaşından büyük çocuklarda teofilinin tek başına ve inhaler steroidlere ek olarak etkili olduğu gösterilmiştir. Semptomların kontrolü ve solunum fonksiyon testlerinin düzelmesinde plasebodan daha etkilidir (35). Sürekli tedavi egzersize bağlı bronkokonstrüksiyona karşı ancak sınırdan bir koruyucu etki sağlamaktadır (36). Ağır astımlı ve inhaler steroid ile tedavi edilen hastalarda teofilin eklenmesi astım kontrolünü arttırmakta ve steroid ihtiyacını azaltmaktadır (37). Beş yaş ve daha küçük çocuklardaki birkaç çalışmada teofilinin bazı klinik etkileri gösterilmiştir. Ancak teofilinin etkinliği düşük doz inhaler steroidlerden daha azdır ve yan etkilerinden dolayı kullanımı sınırlıdır.

Çocuklarda teofilin kullanımının etkinliğini gösteren çalışmalarda plazma teofilin seviyeleri 55-110 mmol/L'lik terapötik aralıkta seyretmiştir. Ancak daha düşük seviyelerde de etkili olabileceğini gösteren çalışmalar vardır (10 mg/kg/günlük dozlarda). Uzun dönem tedavide yavaş salınımlı preparatlar, günde iki dozda verilebildikleri için tercih edilir. Gıda alımından bağımsız olarak güvenilir emilim profili ve tam biyoyararlanımı olan ürünler önerilir.

Teofilin metabolizmasında kişiler arasında on katı varan farklılıklar bulunmaktadır. Günlük dozların 10 mg/kg'ın altında olduğu hastalarda plazma teofilin seviyesinin izlenmesine gerek yoktur. Daha yüksek dozlar kullanıldığında veya teofilinle etkileşen ilaçların birlikte kullanımında, üç günden sonra sabit duruma gelinceye dek plazma teofilin seviyeleri bir sonraki dozdan iki saat önce bakılmalıdır.

Yan etkileri: Teofilini en sık yan etkileri, iştahsızlık, bulantı, kusma ve baş ağrısıdır (38). Ayrıca hafif merkezi sinir sistemi stimülasyonu, çarpıntılar, taşikardi, aritmiler, karın ağrısı, ishal ve nadiren mide kanaması da görülebilir. Bu yan etkiler genellikle 10 mg/kg/günün üstündeki dozlarda görülür. Tedaviye 5 mg/kg/g ile başlayıp yavaşça 10 mg/kg/g'e çıktığında yan etki riski azalmaktadır. Yüksek doz alımında teofilin ölümüne neden olabilmektedir.

Diğer kontrol sağlayıcı ilaçlar: Yavaş salınımlı oral β_2 -agonistlerin kullanımı gece semptomlarını azaltmıştır (39). Ancak kardiyovasküler stimülasyon, anksiyete ve iskelet kası tremoru gibi potansiyel yan etkiler nedeniyle kullanımları önerilmez, çocuklarda güvenliğine dair yeterli veri yoktur.

Sodyum kromoglikat ve nedokromilin kullanımına ilişkin az sayıda çalışma vardır ve sonuçlar genellikle zayıf etkili olduğunu göstermektedir, günde 3-4 sefer kullanım gerekliliği ve ülkemizde bulunmaması kullanımını sınırlandırmaktadır.

Oral steroidler ise uzun dönem kullanımındaki yan etkilerden dolayı sadece ağır hastaların tedavisinde ve şiddetli akut alevlenmeler (virüslere ya da diğer nedenlere bağlı) ile sınırlandırılmalıdır.

Rahatlatıcı ilaçlar**Kısa etkili inhaler β_2 -agonistler**

Tedavideki yeri: Kısa etkili inhaler β_2 -agonistler en etkili bronkodilatörlerdir ve bu nedenle tüm yaş gruplarındaki çocuklar için akut astımın tedavisinde tercih edilen tedavi yöntemidir. Inhaler yolla alındığında oral veya intravenöz alıma göre daha düşük dozlarda daha hızlı şekilde etki eder (40). Ayrıca inhaler yolla alındığında egzersize bağlı bronkokonstriksiyona karşı 0.5-2 saat korurken, sistemik yolla bu etki görülmez (41). Oral tedavi sadece inhaler tedavi alamayan küçük çocuklarda denenebilir.

Yan etkileri: İskelet kasında tremor, baş ağrısı, taşikardi, hipokalemi ve ajitasyon yüksek doz β_2 -agonist kullanımında karşılaşılabilecek şikayetlerdir.

Uzun etkili β_2 -agonistler: Etkisi hızlı başladığı için formoterolün erişkinlerde rahatlatıcı olarak kullanılabilmesi bildirilmişse de çocuklarda halen etkinlik ve güvenlik açısından yeterli veri bulunmamaktadır.

Antikolinergikler: Inhaler antikolinergikler çocuk astımında uzun süreli tedavide önerilmemektedir (42).

Sistemik steroidler: Orta ve ağır astım ataklarında kısa süreli kullanımları atağın hızlı düzelmesini sağlarken relapsları da engellemektedir.

ASTIM TEDAVİSİ, KONTROLÜ VE KORUNMA

Yenilenen astım rehberlerinde hasta takibinin hastalığın kontrol düzeyine göre yapılması önerilmektedir (6,43). Astım kontrolü, hastalığın klinik belirtilerinin kontrolü demektir. Son önerilen şema, kontrol altında, kısmen kontrolde ve kontrol edilemeyen astım şeklindedir. Tedaviyle hedeflenen kontrol, hastaların uzun dönemde yan etki olmaksızın normal yaşamlarını sürdürebilmesidir (Tablo 6.2.3).

Astımlı hastada kontrolü sağlamak ve sürdürmek için çeşitli bileşenler vardır (Tablo 6.2.4).

Tablo 6.2.4. Astımlı hastada kontrolü sağlamada önemli bileşenler

1. Hasta/ Anne-baba/ Bakıcı/ Doktor işbirliğinin sağlanması
2. Risk faktörlerine maruziyeti saptamak ve azaltmak
3. Astımın değerlendirilmesi, tedavisi ve izlemi
4. Astım Ataklarının Tedavisi

1. Hasta / Anne-baba / Bakıcı / Doktor işbirliğinin sağlanması

Hastayı takip eden doktor ve sağlık görevlileriyle hastaların tüm ilişkisinde eğitim önemli bir yer tutmalıdır. Küçük çocuklarda eğitimin esas odağı anne-baba ve bakıcılar olurken, üç yaşındaki çocuklara bile basit astım tedavi becerilerinin öğretilebileceği unutulmamalıdır. Çocuklarda bu şekilde takiple astım morbiditesinin azaltıldığı gösterilmiştir (44).

2. Risk faktörlerine maruziyeti saptamak ve azaltmak

Astımlı hastaların ilaç tedavisi, semptom kontrolü ve yaşam kalitesinin artırılması için risk faktörlerinin saptanması ve başta sigara dumanı olmak üzere maruziyetlerin azaltılması gerekir. Ailelere sigara dumanının zararı hakkında verilecek eğitimin sigara içme davranışı üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir.

3. Astımın değerlendirilmesi, tedavisi ve izlemi

Astım tedavisinin amacı, klinik kontrolü sağlamak ve sürdürmektir. Hastaların çoğunda bu hedefe ulaşılabilir. Astım ağırlığı, tedavi almayan olgularda semptomlara ve hava akımındaki kısıtlanmanın düzeyine göre dört grupta değerlendirilir (Tablo 6.2.5.1 ve 5.2) (6). Daha önce hiç tedavi almamış hastada ilk kez başlanacak olan tedavi astımın ağırlığına göre ayarlanır (6). Beş yaş altındaki çocuklarda tedaviye başlama kriterleri de gözönünde tutulmalıdır (Tablo 6.2.6) (45). Astımlı olgularda tedavide kullanılan basamak sistemi Tablo 6.2.7.1 ve 7.2’de verilmiştir. Daha önce tedavi almamış olgular astım ağırlığı açısından değerlendirilmeli, hasta intermittan ise başlangıç tedavi 1. basamaktan, hafif persistan ise 2. basamaktan, orta persistan ise 3. basamaktan, şiddetli persistan ise 4-5. basamaktan tedavi başlanmalıdır. Yeni tedavi başlanan astımlılar 4 haftada bir değerlendirilerek tedavinin yeterli astım kontrolü sağlayıp sağlamadığına bakılmalı, kontrol sağlanana kadar tedavi her vizitte basamak yükseltılarak (Tablo 6.2.7.1 ve 7.2) tekrar düzenlenmelidir (43).

Tablo 6.2.3. Astımda Kontrol Düzeyleri (43)

	Kontrol altında	Kısmen kontrol altında	Kontrol altında değil
Gündüz Semptomları	Haftada ≤ 2 kez veya yok	Haftada 2 kezden fazla	Bir haftada kısmen kontrol altında
Aktivitelerin kısıtlanması	Yok	Varsa	olan astım özelliklerinden 3 veya
Gece semptomları/uyanmaları	Yok	Varsa	daha fazlasının bulunması
Rahatlatıcı ilaç gereksinimi	Haftada ≤ 2 kez veya yok	Haftada 2 kezden fazla	
Solunum fonksiyonları (PEF ya da FEV ₁)	Normal	Beklenen veya biliniyorsa en iyi kişisel değerin <80 ’i	
Ataklar	Yok	Yılda bir kez veya daha fazla	Haftada 1 kez

Tablo 6.2.5.1. Tedavi öncesinde astımın ağırlığının derecelendirilmesi (0-4 yaş)

	İntermittan	Hafif persistan	Orta persistan	Şiddetli Persistan
Semptomlar	Haftada ≤ 2 gün	Haftada >2 gün	Her gün	Gün boyunca
Gece uyanması	Yok	Ayda 1-2 kez	Ayda 3-4 kez	Haftada 1’den fazla
Hızlı etkili beta-2 agonist kullanımı	Haftada ≤ 2 gün	Haftada >2 gün	Her gün	Günde birkaç kez
Aktivite kısıtlanması	Yok	Hafif	Biraz	İleri derecede
Steroid gerektiren atak	Yılda 0-1	Son 6 ayda ≥ 2 atak, veya yılda >1 gün süren ≥ 4 wheezing ve persistan astım için risk faktörleri olması		

Tablo 6.2.5.2. Tedavi öncesinde astımın ağırlığının derecelendirilmesi (>5 yaş)

	İntermittan	Hafif persistan	Orta persistan	Şiddetli Persistan
Semptomlar	Haftada ≤2 gün	Haftada >2 gün	Her gün	Gün boyunca
Gece uyanması	Ayda 2'den az	Ayda 3-4 kez	Haftada birden fazla	Günde 1 kez
Hızlı etkili beta-2 agonist kullanımı	Haftada ≤2 gün	Haftada >2 gün	Her gün	Günde birkaç kez
Aktivite kısıtlanması	Yok	Hafif	Biraz	İleri derecede
Solunum fonksiyonları (Beklenen değerin %'si)	FEV ₁ >%80, FEV ₁ /FVC >%85	FEV ₁ ≥%80, FEV ₁ /FVC >%80	FEV ₁ %60-80, FEV ₁ /FVC %75-80	FEV ₁ < %60, FEV ₁ /FVC <%75
Steroid gerektiren atak	Yılda 0-1	Yılda ≥2 atak		

Tablo 6.2.6. Beş yaş altındaki çocuklarda tedavi başlama kriterleri

- >3 / yıl wheezing epizodu VE
En az bir (Major) risk faktörü
 - Parental astım öyküsü
 - Atopik egzema
 - Aeroallerjen duyarlılığı veya en az iki (Minör) risk faktörü
 - Eozinofili
 - Besin allerjisi
 - Soğuk algınlığı dışı nedenlerle tetiklenen wheezing
- Sık tedavi gerektiren çocuk (Son bir ayda >2 gün / hafta)
- Son 6 ayda >1 sistemik steroid gerektiren atak
- Önceden kötüleşme görüldüğü mevsim boyunca

5 Yaş Altı Çocuklarda Astım Tedavisi

Astımda altta yatan patojenik ve inflamatuvar mekanizmalar ortak olduğu için tüm yaş gruplarında benzer tedavi yaklaşımları hedeflenmektedir. Çocuklardaki öneriler de 5 yaş altı ve üstü olarak ikiye ayrılmaktadır (Tablo 6.2.7.1 ve 7.2).

Özellikle 5 yaş altı çocuklarda, tanı güçlüğü, ilaçların, verilme yöntemlerinin etkinliği, güvenliği ve yeni tedavi yöntemlerine ilişkin veri azlığı astım tedavisini zorlaştırmaktadır. Beş yaşın altındaki çocuklarda astım benzeri semptomların çoğu kendiliğinden düzelir. Bu nedenle bu yaş grubundaki çocukların tedavisinin en az yılda iki kez değerlendirilmesi gerekmektedir.

1. Basamak: gerektiğinde rahatlatıcı tedavi

Aralıklı şikayetleri olan hastalarda semptomatik dönemlerde hızlı etkili inhaler β₂-agonist tedavisi önerilir (46).

2. Basamak: kontrol sağlayıcı tedavi

Sürekli tedavi gereksinimi olan hastalarda ilk seçenek düşük doz inhaler steroidlerdir, alternatif olarak lökotrien reseptör antagonistleri verilebilir (47).

3. Basamak: kontrol sağlayıcı tedavi (bir veya iki ilaç)

Hastada astım kontrol sağlanamıyorsa ilaç kullanma tekniğinin ve uyumun kontrolü gerekir. Uyum ve teknikte sorun yoksa iki tedavi yaklaşımından biri tercih edilmelidir. Düşük doz inhaler steroide lökotrien reseptör antagonisti eklenmesi veya inhaler steroid dozunun artırılması önerilir. Orta doz inhaler steroidler kullanılacaksa hastanın bir astım uzmanına gönderilmesi önerilir.

4. Basamak: kontrol sağlayıcı tedavi (iki veya daha fazla)

Bu basamakta tedavi gerektiren hastalar mutlaka bu konuda uzmanlaşmış merkezlere gönderilmelidir. İlk tercih edilecek tedavi orta-yüksek doz inhaler steroidle lökotrien reseptör antagonisti eklenmesidir. Alternatif olarak LTRA yerine uzun etkili β₂-agonist eklenebilir.

5 yaş altındaki çocuklarda ise uzun etkili inhaler β₂ agonistlerin içinde bulunduğu kombinasyon tedavilerinin kullanımı ile ilgili yeterli veri bulunmadığından ilk seçenek orta doz İKS'ler olmalıdır. Ancak ulusal ve uluslararası sağlık otoriteleri uzun süreli orta doz İKS kullananak hastaların birinci basamak yerine astım uzmanlarının denetimindeki merkezlerde izlemine önermektedirler. Bu nedenle birinci basamakta düşük doz İKS+LTRA kombinasyonu öncelikli olarak denenebilir. Literatür incelendiğinde orta doz İKS'lerin düşük doz İKS+LTRA ile kombinasyonundan daha etkili olduğu görülmektedir (48,49). Ancak güvenlik ve etkinlik dengesi nedeniyle ulusal sağlık otoriteleri böyle bir yaklaşımı önermektedirler.

5. Basamak: kontrol sağlayıcı tedavilerin çoklu kombinasyonu

Inhaler steroid dozu 800 mcg/gün'ün üzerine çıkılmadan önce hasta ayrıntılı değerlendirilmelidir. Diğer tedavi ajanlarına ek olarak oral steroidler etkili olabilir, ancak yan etkilerinden dolayı kontrolün sağlanmadığı ağır hastalarda düşünülmelidir.

5 Yaşın Üzerindeki Çocuklarda Astım Tedavisi

1. Basamak: gerektiğinde rahatlatıcı tedavi

Nadiren öksürük, hırıltı, dispne şikayetleri olan hastalarda semptomatik dönemlerde kısa etkili inhaler β₂-agonist tedavisi önerilir (46). Bu hastalarda gece uykudan uyandıran şikayetlerinin olmaması ve semptomlar arasında hiç şikayetlerinin olmamasına dikkat edilmelidir. Şikayetler sıklaşırsa kontrol sağlayıcı bir ilaç tedavisine başlanmalıdır (50). Egzersize bağlı bronkonstriksiyon olan hastalarda egzersiz öncesi kısa etkili β₂-agonist almaları önerilir, lökotrien reseptör antagonistleri de alternatif olarak kullanılabilir (51,52).

2. Basamak: kontrol sağlayıcı tedavi

Bu yaş gruplarında astımda kontrol edici en iyi ilaçlar inhaler steroidlerdir ve 2.Basamak'ta ilk seçenek kontrol edici ilaç olarak düşük doz bir inhaler steroid (çocuklarda 200 mcg/gün) kullanılması önerilir (53). Inhaler steroid kullanamayan veya kullanmak istemeyen hastalarda alternatif olarak lökotrien reseptör antagonistleri verilebilir (47).

Tablo 6.2.7.1. Astım tedavisinin basamakları ve 5 yaş altındaki çocuklarda tedavi

Kontrol düzeyi	Tedavi
Kontrol altında	Kontrolü sağlayan en düşük basamağa* ulaşarak kontrolü sürdür
Kısmen kontrol altında	Kontrolü sağlamak için basamak* arttırmayı düşün
Kontrol altında değil	Kontrol sağlanıncaya kadar basamak* arttır
Atak	Atak tedavisi uygula

*Astım tedavisinin basamakları

AZALT ← Kontrolü sağlamak için → ARTTIR

1. Basamak	2. Basamak	3. Basamak	4. Basamak**	5. Basamak
Hasta eğitimi Çevresel Kontrol				
Gerektiğinde hızlı etkili β_2 -agonist				
Kontrol edici tedaviye gerek yok	İlk seçenek kontrol edici tedavi			
	Düşük doz İKS*	Düşük doz İKS + LTRA	Orta/yüksek doz İKS + LTRA	Yüksek doz İKS + LTRA ve/veya LABA
	Alternatif tedavi	veya	Alternatif tedavi	Veya
	Lökotrien reseptör antagonisti (LTRA)	Orta doz İKS**	Orta - yüksek doz İKS + uzun etkili β_2 -agonist (LABA)	+ Oral steroid (en düşük doz)

*İKS: İnhaler kortikosteroidler

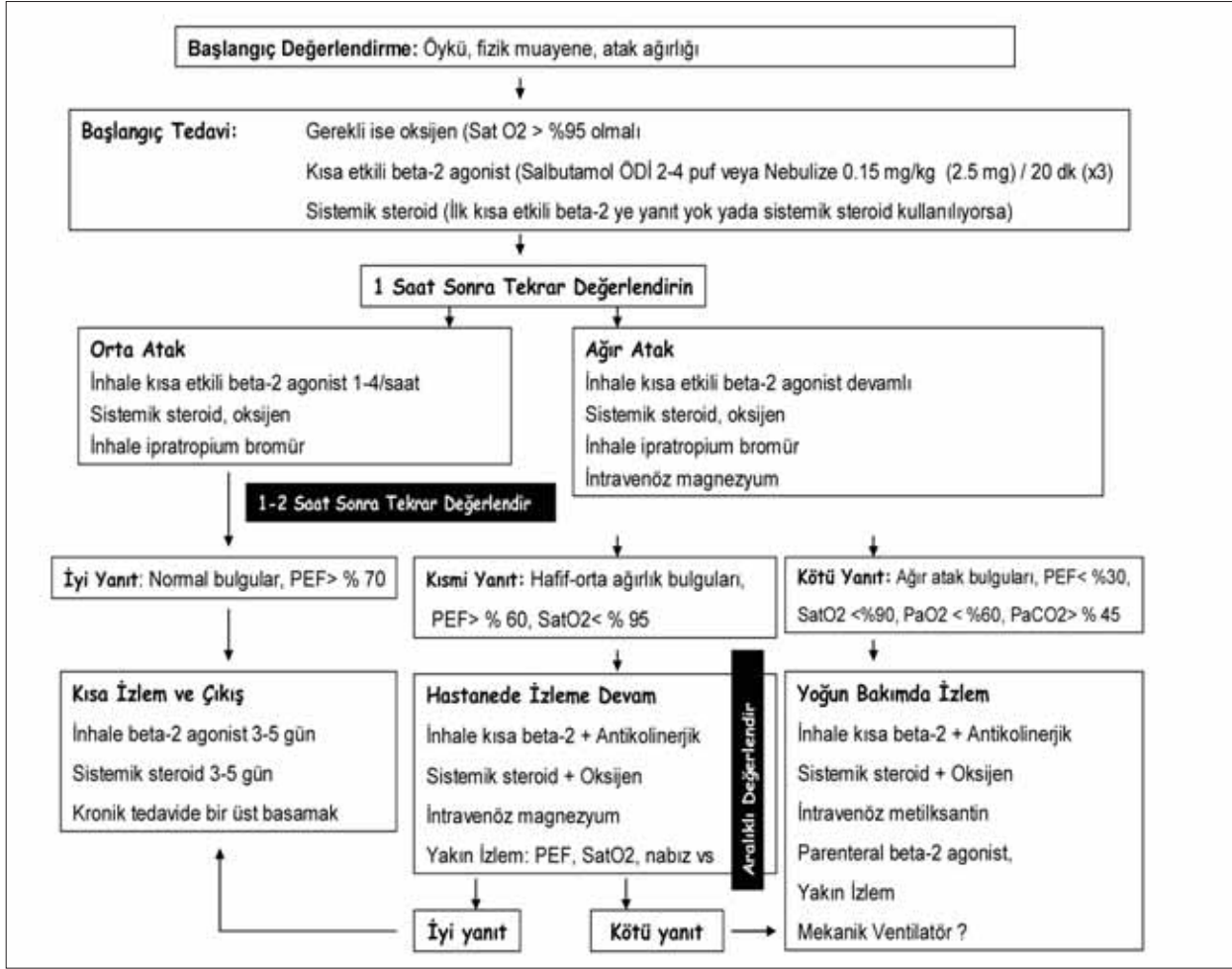
**Üçüncü basamak sağlık kuruluşuna gönderilmesi önerilir.

Not: 4-6 hafta içinde klinik düzelme görülmediyse hasta uyumunu ve çevre koşullarını gözden geçirin.

3. Basamak: Kontrol sağlayıcı tedavi (bir veya iki ilaç)

Semptomlar inhaler steroidlerin düşük dozları ile kontrol altına alınamıyorsa öncelikli olarak ilaç kullanma tekniğinin ve uyumun kontrolü gerekir. Burada bir sorun yoksa öncelikle tercih edilmesi gereken yaklaşım düşük doz inha-

ler steroide uzun etkili β_2 -agonist eklenmesidir (54). Kontrollü çalışmalar bu tedavinin bir kombinasyon inhale-ri yardımıyla uygulanmasının bu ilaçların ayrı ayrı verilmesi kadar etkili olduğunu göstermiştir (54). Sabit kombinasyon içeren inhaleler hastaların kullanımına daha uygun



Şekil 6.2.1. Acil serviste astım atağı tedavisi

Tablo 6.2.7.2. 5 yaş üstü astımlı çocuklarda tedavi şeması

	1. Basamak	2. Basamak	3. Basamak	4. Basamak*	5. Basamak
Hasta eğitimi					
Çevresel Kontrol					
Gerektiğinde hızlı etkili β_2 -agonist					
Kontrol edici tedaviye gerek yok		İlk seçenek kontrol edici tedavi			
		Düşük doz İKS	Düşük doz İKS +LABA	Orta-yüksek doz İKS +LABA	Yüksek doz İKS + LABA+LTRA
		Alternatif tedavi	Alternatif tedavi	Alternatif tedavi	4. basamak tedavisine eklenebilecekler
		LTRA	Düşük doz İKS+LTRA veya Orta doz İKS	Orta-yüksek doz İKS+LTRA veya Orta - yüksek doz İKS+ teofilin	Teofilin ve/veya Oral steroid (en düşük doz) ve/veya Anti-IgE**
			veya Düşük doz İKS + teofilin		

*Üçüncü basamak sağlık kuruluşuna gönderilmesi önerilir.
 ** 12 yaş üstü ve uygun koşullar sağlandığında verilebilir.
 Notlar: a) 4-6 hafta içinde klinik düzelme görülmediyse hasta uyumunu ve çevre koşullarını gözden geçirin

olup, tedaviye uyumu arttırabilmekte ve uzun etkili β_2 -agoniste daima bir glukokortikosteroidin eşlik etmesini sağlamaktadır (55). Alternatif seçenekler ise daha az etkili olmalarına rağmen düşük doz İKS'in LTRA'lar veya yavaş salımlı teofilinin ile kombine edilmesi veya orta doz İKS

kullanılmasıdır (25,56,57). Ancak orta doz İKS'lerin uzun vadedeki potansiyel yan etkileri nedeniyle bu hastaların astım merkezlerinde izlemi gerekir.

Erişkinlerde çalışmaların sonuçları formoterol içeren bir İKS kombinasyonu tercih edilmişse bu tedavinin hem

kurtarıcı hem de koruyucu tedavi olarak kullanılabilceğini belirtilmektedir. Erişkin yaş grubunda bu yaklaşımın atakları azaltıcı ve kontrolü arttırıcı etkisinin olduğu gösterilmiştir. Ancak bu yaklaşımın çocuk yaş grubunda kullanılabilmesi için etkinlik ve güvenilirliğini gösterecek ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

4. Basamak: kontrol sağlayıcı tedavi (iki veya daha fazla)

Bu basamakta tedavi gerektiren hastalar mutlaka bu konuda uzmanlaşmış merkezlere gönderilmelidir. İlk tercih edilecek tedavi orta-yüksek doz inhaler steroide uzun etkili β_2 -agonist eklenmesidir (56). Hastaların çoğunda inhaler steroid dozunun ortadan yükseğe artırılmasından ek fayda görülmemektedir (56) ve ancak 3-6 ay süreyle uzun etkili β_2 -agonist veya lökotrien reseptör antagonistleriyle birlikte orta doz inhaler steroid tedavisi sonrasında yüksek doza geçilmesi (çocuklarda 800 mcg/gün) önerilmektedir (58). Uzun etkili β_2 -agonistler kadar olmasa da lökotrien reseptör antagonistlerinin de orta-yüksek doz inhaler steroidlere eklenmesi fayda sağlamaktadır (58). Teofilin de ek kontrol sağlayıcı ajan olarak düşünülmelidir (59).

5. Basamak: kontrol sağlayıcı tedavilerin çoklu kombinasyonu

Inhaler steroid dozu 800 mcg/gün'ün üzerine çıkılmadan önce hasta ayrıntılı değerlendirilmelidir. Diğer tedavi ajanlarına ek olarak oral steroidler etkili olabilir, ancak yan etkilerinden dolayı kontrolün sağlanamadığı ağır hastalarda düşünülmelidir. Ayrıca, anti-IgE tedavisinin bu aşamadaki hastalarda astım kontrolünde yardımcı oldukları gösterilmiştir (60).

Beş yaş ve altındaki çocukların önemli bir bölümünde astım benzeri semptomlar kendiliğinden remisyona girer.

Bu nedenle söz konusu yaş grubunda astım tedavisini sürdürme gereksinimi yılda en az iki kez değerlendirilmelidir.

Her tedavi basamağında, şikayetlerin giderilmesi için bir rahatlatıcı ilaç (çabuk etkili bronkodilatör, kısa ya da uzun etkili) verilmelidir. Bununla birlikte, rahatlatıcı ilaçların sık kullanılması kontrol altında olmayan astımı tanımlayan öğelerden biridir ve kontrol edici tedavinin artırılması gereğini gösterir. Buna göre, rahatlatıcı tedavi gereksinimini azaltmak ya da ortadan kaldırmak hem önemli bir hedef hem de tedavi başarısının bir ölçüsüdür.

Tedavi, tüm yaş gruplarında hastalığın kontrol durumuna göre ayarlanmalıdır (Tablo 6.2.3). Bunun yanı sıra ülkemizde de kontrolün değerlendirilmesi için çeşitli ölçekler vardır (Astım kontrol testi, Astım kontrol anketi gibi). Bu ölçeklerin hekim değerlendirmesi ve solunum fonksiyon testi ile beraber değerlendirilmesi önerilir. Hastanın astımı almakta olduğu tedaviyle kontrol altında değilse bir basamak yukarıya çıkılmalıdır. Hasta en az üç aydır kontrol altındaysa tedavi bir basamak inilebilir.

4. Astım Ataklarının Tedavisi

Nefes darlığında artış, öksürük, hışıltılı solunum, göğüste sıkışma hissi veya bu semptomların birlikte bulunması astım atağı veya akut astım olarak adlandırılmaktadır. Hastalara uygun tedavi verilebilmesi için atağın ağırlığının belirlenmesi gerekir (Tablo 6.2.8). Ağır ataklar potansiyel olarak yaşamı tehdit eder ve hastanın yakından gözetim altında tutulmasını gerektirir. Ağır atak geçiren hastaların derhal bir sağlık kurumuna başvurmaları gerekir.

Değerlendirme: Akciğer anatomisi ve fizyolojisindeki bazı özellikler nedeniyle çocuklarda solunum yetmezliği çabuk gelişebilmektedir. Buna rağmen bebeklik çağında

Tablo 6.2.8. Astım Atağının Şiddeti*

	Hafif	Orta	Ağır
Nefes darlığı	Yürürken (Bebekte kısa ağlama)	Konuşurken (Bebek beslenmeyi keser)	Dinlenmede
Konuşma	Cümleler	Kısa cümleler	Kelimeler
Bilinç	Huzursuz olabilir	Çoğunlukla huzursuz	Uykulu, konfüzyonu var
Solunum hızı	Artmış Uyanık çocukta normal solunum hızları: Yaş Normal hız <2 ay <60/dak 2-12 ay <50/dak 1-5 yaş <40/dak 6-8 yaş <30/dak	Artmış	> 30/dak
Yardımcı solunum kaslarının katılımı	Genellikle yok	Genellikle var	Genellikle var
Wheezing	Genellikle ekspiryum sonunda	Belirgin	Belirgin
Nabız	<100	100-120	>120
PEF	>%80	%60-80	<%60
Bronkodilatör alımı sonrasında beklenenin %'si			
PaO ₂ (havayla) ve/veya	Normal	>60 mm Hg	< 60 mm Hg
PaCO ₂	<45 mm Hg	<45 mm Hg	> 45 mm Hg
%SaO ₂ (havayla)†	>%95	%91-95	< %90

* Dikkat: Birkaç parametrenin bulunması (ancak hepsinin bulunması gerekmez) alevlenmenin genel sınıflanmasını gösterir

solunum yetersizliği nadirdir. Birden fazla parametre (PEF dışındaki) kullanılarak, yakından izleme oldukça kesin bir değerlendirme yapılmasına olanak sağlayacaktır. Beslenmeyi engelleyecek düzeyde bir nefes darlığının olması, yaklaşan solunum yetersizliğinin en önemli belirtisidir. Sağlıklı çocuklarda pulse oksimetri ile ölçülen oksijen satürasyonu %95'in üzerindedir. Oksijen tedavisi almakta bulunan durumları kötüleşen ve oksijen satürasyonu %90'ın altına inen çocuklarda arteriyel kan gazı ölçümünün yapılması gerekir. Rutin olarak akciğer grafisi çekilmesi önerilmemektedir.

Atak Tedavisi:

a) Evde

Şiddetli astım alevlenmeleri olan hastaların çoğu, hava yolu obstrüksiyonunun, oksijen satürasyonunun ve kardiyak fonksiyonların izlenebileceği bir acil serviste tedavi edilmelidir. Daha hafif ataklar (zirve akımda %20'den daha az düşme, gece uyanma ve hızlı etkili β_2 -agonist kullanımında artma şeklinde tanımlanır) genellikle hastane dışında tedavi edilebilir. Hasta ilk birkaç dozdan sonra inhaler bronkodilatör tedaviye yanıt verirse, acil servise sevk gerekmez; ancak bir birinci basamak hekiminin gözetiminde steroid verilmesi gerekebilir. Ayrıca, hastaya eğitim verilerek idame tedavisi gözden geçirilmelidir.

Bronkodilatörler: Hafif-orta şiddette ataklar için, hızlı etkili inhaler β_2 -agonistlerin tekrar tekrar uygulanması (ilk bir saat için her 20 dakikada 2-4 püskürtme) önerilir. Birinci saatten sonra, gereken β_2 -agonist dozu atağın şiddetine bağlıdır. Hafif alevlenmeler her 3-4 saatte bir 2-4 püskürtmeye yanıt verir; orta şiddette ataklar her 1 ya da 2 saatte bir 6 -10 püskürtme gerektirir. Tedavi ayrıca hastanın bireysel yanıtına bağlı olarak da ayarlanmalıdır ve yanıt yoksa ya da hastanın nasıl yanıt verdiğiyle ilgili başka kaygılar varsa, hasta bir acil servise sevk edilmelidir.

Aracı tüp ile ölçülü doz inhaler (ÖDİ) verilerek hafif-orta ataklarda en az nebülizere eşdeğer düzelle sağlanmaktadır (5). Hastalar ÖDİ kullanabiliyorsa, bu uygulama yolu en maliyet-etkin yoldur (61). Hızlı etkili inhaler β_2 -agonist tam bir yanıt sağlarsa (PEF değerinin beklenenin ya da kişinin en iyi değerinin %80'inin üzerine çıkması) ek ilaca gerek yoktur ve yanıt 3-4 saat sürer.

Steroidler: Oral steroidler (0.5-2 mg/kg/gün prednizolon ya da eşdeğeri, maksimum 60 mg) atakların tedavisinde, özellikle de kısa etkili inhaler β_2 -agonistlere yanıt alınmadığında kullanılmalıdır. Hasta bronkodilatör tedaviye yanıt vermiyorsa, hava yolu obstrüksiyonu devam ediyorsa, özellikle de yüksek riskli bir gruptaysa, vakit kaybetmeden bir acil servise nakil tavsiye edilir (Tablo 6.2.9).

b) Acil serviste

Astım atakları şiddetli olduğunda hayatı tehdit edici ve tedavisi acil serviste yürütülmelidir (Şekil 6.2.1). Atak tedavisi sırasında sık yapılan hatalar Tablo 6.2.10'da gösterilmiştir.

Değerlendirme (Tablo 6.2.8)

Hızla tedavi başlatılırken, aynı zamanda atağa ilişkin kısa bir öykü alınmalı ve fizik muayene yapılmalıdır. Öyküde; semptomların şiddeti ve süresi (egzersiz kısıtlan-

Tablo 6.2.9. Ağır astım atağı için risk faktörleri

- o Entübasyon ve mekanik ventilasyon gerektirmiş ağır astım atağı geçirme öyküsü,
- o Son bir yılda astım nedeni ile acil servise başvuru ya da hastaneye yatırılma ihtiyacı,
- o Oral kortikosteroidlerin halen kullanılması ya da kullanımın yeni bırakılmış olması,
- o Aşırı β_2 agonist kullanımı (özellikle bir ayda 1 kutudan fazla salbutamol inhaler),
- o Yoğun ikili ya da üçlü astım ilaçları kullanımı,
- o Sedatif kullanımı,
- o Psikiyatrik hastalık ya da psikososyal bozukluk,
- o Tedaviye uyumsuzluk

Tablo 6.2.10. Atak tedavisinde sık yapılan hatalar

- Tedavi süresince bronkospazmı ağırlaştırabileceği için, göğüs fizyoterapisi veya bronkolavaj önerilmez.
- Her hastaya antibiyotik başlamak doğru değildir.
- Sedatif verilmez.
- Inhaler mukolitik ilaçlar, öksürük ve dispneyi arttırabileceği için verilmez.
- Antihistaminiklerin olumlu bir etkisi gösterilmediği için önerilmez.
- Aşırı miktarda sıvı ile hidrasyon doğru değildir.

ması ve uyku bozukluğu dahil); halen kullanılan bütün ilaçlar (reçete edilen doz ve cihaz, genellikle alınan doz, kötüleşme durumunda alınan doz ve hastanın bu tedaviye yanıtı dahil), şimdiki atağın ortaya çıkma zamanı ve nedeni, astıma bağlı ölüm açısından risk faktörleri sorulmalıdır.

Tek başına fizik muayene alevlenmenin şiddetini, özellikle de hipokseminin derecesini tam olarak ortaya koyamayabileceğinden, PEF ya da FEV₁ gibi fonksiyonel değerlendirmeler ve arteriyel oksijen satürasyonu ölçümleri kuvvetle tavsiye edilmektedir. Ardışık değerlendirmeler tedaviye yanıtı izlemede önemlidir.

Başlangıç tedavisi

Oksijen: Çocuklarda solunum fonksiyon testleri çoğunlukla yapılamadığından nabız oksimetresi ile izlem özellikle önemlidir. Oksijen satürasyonunu 95'in üzerinde tutacak şekilde nasal kanül, maske veya hoodla oksijen verilmelidir, 92'nin altında bir satürasyonun da hospitalizasyon için iyi bir belirteç olduğu unutulmamalıdır (60). Arteriyel kan gazı ölçümleri, rutin olarak gerekli olmamakla birlikte, PEF değeri beklenenin %60'ın altında olan hastalarda, başlangıç tedavisine yanıt vermeyenlerde ya da kötüleşmeyle ilgili kaygı duyulduğunda yapılmalıdır.

Hızlı etkili inhaler β_2 -agonistler: Hızlı etkili β_2 -agonistler atakta düzenli aralıklarla verilmelidir (61). Çocuklarda β_2 -agonistlerle ipratropiyum bromürün birlikte kullanımı ilaçların etkinliğini artırırken hastane yatışlarını azaltır (61). Ancak astımlı çocuklar acilde yoğun tedaviye rağmen hastaneye yatırılmak zorunda kalırsa, nebulize β_2 -agonist ve sistemik steroidlere ek olarak ipratropiyum bromid eklenmesinin bir faydası görülmektedir (62). Hafif-orta ataklarda β_2 -agonistlerin nebulizer yerine ÖDİ+aracı tüp ile verilmesi önerilir (5).

Sistemik Steroidler: Astımlı çocuklardaki ataklarda genellikle günde 0.5-2 mg/kg dozda oral steroidin 3-5 günlük kullanımı yeterlidir (63). Kürün sonunda steroid dozu azaltılmadan kesilebilir. Bazı çalışmalarda yüksek doz inhaler steroid kullanımı da etkin bulunmuş olmakla

beraber maliyeti de düşünüldüğünde bu stratejinin önerilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (64).

Teofilin: Hızlı etkili β_2 -agonistlerin etkinliği düşünüldüğünde, teofilinin akut atakta pek yeri yoktur (65). Ancak çok ağır astım atağındaki çocuklarda yapılan bir çalışmada, İV teofilinin ek fayda sağladığı gösterilmiştir (66). Bu ilaç, özellikle yavaş salınımlı teofilin ile uzun süreli tedavi uygulanan bireylerde, ciddi yan etkiler yaratabilmektedir ve bronkodilatör etkisi de β_2 -agonistlerinkinden daha azdır.

Magnezyum: İntravenöz magnezyum sülfat atak tedavisinde rutin olarak önerilmemekle birlikte tedaviye yanıt vermeyen çocuklarda hastane yatış oranlarını azaltmada yardımcı olduğu gösterilmiştir (67). Magnezyum sülfatın beş yaş altındaki çocuklardaki etkinliği araştırılmamıştır.

Heliox: Helyum ve oksijen karışımının etkisinin tek başına helyuma karşı değerlendirildiği çalışmaların sistematik incelemesi, bu girişimin rutin bir rolü olmadığını düşündürmektedir. Bu ilaçların standart atak tedavisinde kullanımı için daha fazla veriye gereksinim vardır (68).

Hastaneye Yatış ve Acil Servisten Taburcu Olma ve Ölçütleri

Tedavi öncesinde FEV₁ ya da PEF değerleri beklenenin ya da kişinin en iyi değerinin %25'inin altında olan hastalar, ya da tedavi sonrası FEV₁ ya da PEF değerleri beklenenin ya da kişinin en iyi değerinin %40'ının altında olanların genellikle hastaneye yatırılması gerekir. Tedavi sonrası akciğer fonksiyonu beklenenin %40-60'ı olan hastalar, hastane dışında yakından izlenmesi ve uyumun sağlanması koşuluyla taburcu edilebilirler. Tedavi sonrası akciğer fonksiyonu beklenenin %60'ı olan hastalar taburcu edilebilirler. Kısa etkili β_2 -agonistlere 3-4 saatten daha uzun aralıklarla gereksinim olmaması, SaO₂ > %95 olması (oda havasında), fizik muayenenin normal ya da normale yakın olması, PEF veya FEV₁ değerinin %70'in üzerinde olması (kısa etkili β_2 agonistten sonra), hastanın taburcu olabileceğinin göstergeleridir. Acil servisten taburcu edilen hastalar için 3-5 gün süreli oral steroid kürü reçete edilmeli, bu sırada bronkodilatör tedavisine devam edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Bisgaard H. Delivery of inhaled medication to children. *J Asthma* 1997;34:443-67.
2. Pedersen S. Inhalers and nebulizers: which to choose and why. *Respir Med* 1996;90:69-77.
3. Dolovich MB, Ahrens HC, Hess DR, et al. Device selection and outcomes of aerosol therapy: Evidence-based guidelines: American College of Chest Physicians/American College of Asthma, Allergy, and Immunology. *Chest* 2005;127:335-71.
4. Zar HJ, Weinberg EG, Binns HJ, Gallie F, Mann MD. Lung deposition of aerosol-a comparison of different spacers. *Arch Dis Child* 2000;82:495-8.
5. Cates CJ, Crilly JA, Rowe BH. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD000052.
6. Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Full Report 2007. National Asthma Education and Prevention Program. National Heart, Lung, and Blood Institute pp 1-415.
7. Pauwels RA, Pedersen S, Busse VW, et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2003;361:1071-6.
8. The Childhood Asthma Management Program Research Group. Long term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med* 2000;343:1054-63.
9. Adams NP, Bestall JC, Jones PW, Lasserson TJ, Griffiths B, Cates C. Inhaled fluticasone at different dose for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD003534.
10. Powell H, Gibson PG. High dose versus low dose inhaled corticosteroids as initial starting dose for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD004109.
11. Bisgaard H, Hermansen MN, Lohland L, Halkjaer LB, Buchvald F. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. *N Engl J Med* 2006;354:1998-2005.
12. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med* 2006;354:1985-97.
13. Pedersen S. Do inhaled corticosteroids inhibit growth in children? *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:521-35.
14. Agertoft L, Pedersen S. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. *N Engl J Med* 2000;343:1064-9.
15. Agertoft L, Pedersen S. Bone mineral density in children with asthma receiving long-term treatment with inhaled budesonide. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:178-83.
16. Schlienger RG, Jick SS, Meier CR. Inhaled corticosteroids and the risk of fractures in children and adolescents. *Pediatrics* 2004;114:469-73.
17. Kemp JP, Osur S, Shrewsbury SB, et al. Potential effects of fluticasone propionate on bone mineral density in patients with asthma: a 2-year randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2004;79:458-66.
18. Todd G, Dunlop K, McNaboe J, Ryan MF, Carson D, Shields MD. Growth and adrenal suppression in asthmatic children treated with high-dose fluticasone propionate. *Lancet* 1996;348:27-9.
19. Selroos O, Backman R, Forsen KO, et al. Local side-effects during 4-year treatment with inhaled corticosteroids - a comparison between pressurized metered-dose inhalers and Turbuhaler. *Allergy* 1994;49:888-90.
20. Randell TL, Donaghue KC, Ambler GR, Cowell CT, Fitzgerald DA, van Asperen PP. Safety of the newer inhaled corticosteroids in childhood asthma. *Paediatr Drugs* 2003;5:481-504.
21. Agertoft L, Larsen FE, Pedersen S. Posterior subcapsular cataracts, bruises and hoarseness in children with asthma receiving long-term treatment with inhaled budesonide. *Eur Respir J* 1998;12:130-5.
22. Shaw L, al-Dlaigan YH, Smith A. Childhood asthma and dental erosion. *ASDC J Dent Child* 2000;67:102-6, 82.
23. Kargul B, Tanboga I, Ergeneli S, Karakoc F, Dagli E. Inhaler medicament effects on saliva and plaque pH in asthmatic children. *J Clin Pediatr Dent* 1998;22:137-40.
24. Szefer SJ, Phillips BR, Martinez FD, et al. Characterization of within-subject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:233-42.
25. Ostrom NK, Decotiis BA, Lincourt WR, et al. Comparative efficacy and safety of low-dose fluticasone propionate and montelukast in children with persistent asthma. *J Pediatr* 2005;147:213-20.
26. Ng D, Salvio F, Hicks G. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD002314.
27. Simons FE, Villa JR, Lee BW, et al. Montelukast added to budesonide in children with persistent asthma: a randomized, double-blind, crossover study. *J Pediatr* 2001;138:694-8.
28. Bisgaard H, Zielen S, Garcia-Garcia ML, et al. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:315-22.
29. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, Yancey SW, Dorinsky PM. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest* 2006;129:15-26.

30. Malone R, LaForce C, Nimmagadda S, et al. The safety of twice-daily treatment with fluticasone propionate and salmeterol in pediatric patients with persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;95:66-71.
31. Zimmerman B, D'Urzo A, Berube D. Efficacy and safety of formoterol Turbuhaler when added to inhaled corticosteroid treatment in children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2004;37:122-7.
32. Bisgaard H. Long-acting beta(2)-agonists in management of childhood asthma: A critical review of the literature. *Pediatr Pulmonol* 2000;29:221-34.
33. Bisgaard H. Effect of long-acting beta2 agonists on exacerbation rates of asthma in children. *Pediatr Pulmonol* 2003;36:391-8.
34. Simons FE, Gerstner TV, Cheang MS. Tolerance to the bronchoprotective effect of salmeterol in adolescents with exercise-induced asthma using concurrent inhaled glucocorticoid treatment. *Pediatrics* 1997;99:655-9.
35. Pedersen S. Treatment of nocturnal asthma in children with a single dose of sustained-release theophylline taken after supper. *Clin Allergy* 1985;15:79-85.
36. Magnussen H, Reuss G, Jorres R. Methylxanthines inhibit exercise-induced bronchoconstriction at low serum theophylline concentration and in a dose-dependent fashion. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81:531-7.
37. Brenner M, Berkowitz R, Marshall N, Strunk RC. Need for theophylline in severe steroid-requiring asthmatics. *Clin Allergy* 1988;18:143-50.
38. Ellis EF. Theophylline toxicity. *J Allergy Clin Immunol* 1985;76:297-301.
39. Zarkovic JP, Marenk M, Valovirta E, et al. One-year safety study with bambuterol once daily and terbutaline three times daily in 2-12-year-old children with asthma. The Bambuterol Multicentre Study Group. *Pediatr Pulmonol* 2000;29:424-9.
40. Williams SJ, Winner SJ, Clark TJ. Comparison of inhaled and intravenous terbutaline in acute severe asthma. *Thorax* 1981;36:629-32.
41. Dinh Xuan AT, Lebeau C, Roche R, Ferriere A, Chaussain M. Inhaled terbutaline administered via a spacer fully prevents exercise-induced asthma in young asthmatic subjects: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Int Med Res* 1989;17:506-13.
42. McDonald NJ, Bara AI. Anticholinergic therapy for chronic asthma in children over two years of age. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD003535.
43. Global initiative for asthma (GINA). Global strategy for Asthma management and prevention. NHLBI/WHO workshop report. National Institute of Health. National heart, Lung and Blood Institute. www.ginasthma.org. Revised 2006.
44. Guevara JP, Wolf FM, Grum CM, Clark NM. Effects of educational interventions for self management of asthma in children and adolescents: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;326:1308-9.
45. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1403-6.
46. Using beta 2-stimulants in asthma. *Drug Ther Bull* 1997;35:1-4.
47. Drazen JM, Israel E, O'Byrne PM. Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway. *N Engl J Med* 1999;340:197-206.
48. Bisgaard H. Long-acting beta(2)-agonists in management of childhood asthma: A critical review of the literature. *Pediatr Pulmonol* 2000;29:221-34.
49. Bisgaard H. Effect of long-acting beta2 agonists on exacerbation rates of asthma in children. *Pediatr Pulmonol* 2003;36:391-8.
50. Pauwels RA, Pedersen, Busse WW, et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2003;361:1071-6.
51. Godfrey S, Bar-Yishay E. Exercised-induced asthma revisited. *Respir Med* 1993;87:331-44.
52. Leff JA, Busse WW, Pearlman D, et al. Montelukast, a leukotriene-receptor antagonist, for the treatment of mild asthma and exercise induced bronchoconstriction. *N Engl J Med* 1998;339:147-52.
53. Adams NP, Bestall JB, Malouf R, Lasserson TJ, Jones PW. Inhaled beclomethasone versus placebo for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD002738.
54. Lemanske RF, Jr., Sorkness CA, Mauger EA, et al. Inhaled corticosteroid reduction and elimination in patients with persistent asthma receiving salmeterol: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:2594-603.
55. Stolf SW, Stempel DA, Meyer J, Stanford RH, Carranza Rosenzweig JR. Improved refill persistence with fluticasone propionate and salmeterol in a single inhaler compared with other controller therapies. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:245-51.
56. Pauwels RA, Lofdahl CG, Postma DS, et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:1405-11.
57. Bjermer L, Bisgaard H, Bousquet J, Fabbri LM, Greening AP, Haahtela T, et al. Montelukast and fluticasone compared with salmeterol and fluticasone in protecting against asthma exacerbation in adults: one year, double blind, randomised, comparative trial. *BMJ* 2003;327(7420):891.
58. Virchow JC, Prasse A, Naya I, Summerton L, Harris A. Zafirlukast improves asthma control in patients receiving high-dose inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:578-85.
59. Evans DJ, Taylor DA, Zetterstrom O, Chung KF, O'Connor BJ, Barnes PJ. A comparison of low-dose inhaled budesonide plus theophylline and high-dose inhaled budesonide for moderate asthma. *N Engl J Med* 1997;337:1412-8.
60. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hebert J, Bousquet J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005;60:309-16.
61. Plotnick LH, Ducharme FM. Should inhaled anticholinergics be added to beta2 agonists for treating acute childhood and adolescent asthma? A systematic review. *BMJ* 1998;317:971-7.
62. Goggin N, Macarthur C, Parkin PC. Randomized trial of the addition of ipratropium bromide to albuterol and corticosteroid therapy in children hospitalized because of an acute asthma exacerbation. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001;155:1329-34.
63. Kayani S, Shannon DC. Adverse behavioral effects of treatment for acute exacerbation of asthma in children: a comparison of two doses of oral steroids. *Chest* 2002;122:624-8.
64. Edmonds ML, Camargo CA, Saunders LD, Brenner BE, Rowe BH. Inhaled steroids in acute asthma following emergency department discharge (Cochrane review). *Cochrane Database Syst Rev* 2000;3.
65. Parameswaran K, Belda J, Rowe BH. Addition of intravenous aminophylline to beta2-agonists in adults with acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;4.
66. Ream RS, Loftis LL, Albers GM, Becker BA, Lynch RE, Mink RB. Efficacy of IV theophylline in children with severe status asthmaticus. *Chest* 2001; 119:1480-8.
67. Rowe BH, Bretzlaff JA, Bourdon C, Bota GW, Camargo CA, Jr. Magnesium sulfate for treating exacerbations of acute asthma in the emergency department. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2.
68. Rodrigo GJ, Rodrigo C, Pollack CV, Rowe B. Use of helium-oxygen mixtures in the treatment of acute asthma: a systematic review. *Chest* 2003;123:891-6.