



# Turkish Thoracic Journal

Official Journal of the Turkish Thoracic Society

SUPPLEMENT 1 OCTOBER 2016 VOLUME

# 17

## TÜRK TORAKS DERNEĞİ **ASTIM** TANI VE TEDAVİ REHBERİ 2016 Güncellemesi





# Turkish Thoracic Journal

Official journal of the Turkish Thoracic Society

## EDITORS

### Oğuz KILINÇ

Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Dokuz Eylül University, İzmir, Turkey

### Metin AKGÜN

Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Atatürk University, Erzurum, Turkey

## ASSOCIATE EDITORS

### Mehmet BAYRAM

Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Bezmialem Vakıf University, İstanbul, Turkey

### Ufuk ÇAĞIRICI

Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Ege University, İzmir, Turkey

### Zuhal KARAKURT

Respiratory Intensive Care Unit, Süreyyapaşa Chest Diseases and Surgery Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

### Zeynep Pınar ÖNEN

Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Ankara University, Ankara, Turkey

### Özge YILMAZ

Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Celal Bayar University, Manisa, Turkey

## BIOSTATISTICAL CONSULTANT

### Ahmet Uğur DEMİR

Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Hacettepe University, Ankara, Turkey

## PUBLICATION COORDINATOR

### Hasan BAYRAM

Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, University of Gaziantep, Gaziantep, Turkey

Türk Toraks Derneği adına sahibi / Owner on behalf of the Turkish Thoracic Society: Ayşe Arzu Yorgancıoğlu • Sorumlu Yazı İşleri Müdürü / Responsible Manager: Zuhal Karakurt • Yayın türü / Publication Type: Yerel süreli / Local periodical • Basım yeri / Printed at: Korza Yayıncılık Basım San. ve Tic. A.Ş. Büyük Sanayi 1. Cadde No: 95/11 İskitler, Ankara, Turkey (+90 312 384 2003) • Basım tarihi / Printing Date: Ocak 2016 / January 2016 • Türk Toraks Derneği tarafından yayınlanmaktadır / Published by Turkish Thoracic Society, Turan Güneş Bulvarı Koyunlu Sitesi No: 175/19 Oran-Ankara, Turkey (+90 312 490 40 50)

Publishing House

**bilimsel tıp**  
yayınevi

Bilimsel Tıp Yayınevi

Bükreş Sokak No: 3/20

Kavaklıdere-Ankara

Phone : +90 312 426 47 47 • 466 23 11

Fax : +90 312 426 93 93

E-mail : bilimsel@bilimseltipyayinevi.com

Web : www.bilimseltipyayinevi.com

General Coordinator

Pharmacist İbrahim ÇEVİK

Phone (GSM) : +90 532 622 13 23

E-mail : cevik\_ibrahim@hotmail.com



# Turkish Thoracic Journal

Official journal of the Turkish Thoracic Society

## INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

### Ian M. Adcock

Cell and Molecular Biology Airways Disease Section, National Heart and Lung Institute, Imperial College London, United Kingdom

### Piergiuseppe Agostoni

Department of Clinical Sciences and Community Health, Cardiovascular Section, Università di Milano, Milano, Italy

### M. Selim Arcasoy

Pulmonary, Allergy, and Critical Care Division, Department of Medicine, Columbia University New York, USA

### Philippe Astoul

Thoracic Oncology - Pleural Diseases - Interventional Pulmonology, Hôpital Nord - Chemin des Bourrely, Marseille, France

### Ülkü Bayındır

Retired Faculty Member, Faculty of Medicine, Ege University, İzmir, Turkey

### Dominique MA Bullens

Department of Immunology and Microbiology, KU Leuven Laboratory of Pediatric Immunology Division of Pediatrics, Leuven, Belgium

### Richard Casaburi

Rehabilitation Clinical Trials Center, Los Angeles Biomedical Research Institute at Harbor-UCLA Medical Center, Torrance, California, USA

### Turgay Çelikel

Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Marmara University, İstanbul, Turkey

### Tansu Ulukavak Çiftçi

Department of Chest Diseases, Gazi University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey

### Lütfi Çöplü

Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Hacettepe University, Ankara, Turkey

### Çağlar Çuhadaroğlu

Acıbadem Maslak Hospital, İstanbul, Turkey

### Andrew J. Ghio

US Environmental Protection Agency Chapel Hill, North Carolina, USA

### James E. Hansen

St. John's Cardiovascular Research Center, Los Angeles Biomedical Research Institute at Harbor- University of California at Los Angeles, Torrance, CA, USA

### İlhan İnci

University Hospital Zurich, Department of Thoracic Surgery, Zurich, Switzerland

### Oya İtil

Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Dokuz Eylül University, İzmir, Turkey

### A. Fuat Kalyoncu

Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Hacettepe University, Ankara, Turkey

### Fazilet Karakoç

Department of Child Chest Diseases, Marmara University Pendik Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

### Ali Kocabaş

Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Çukurova University, Adana, Turkey

### Emel Kurt

Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Osmangazi University, Eskişehir, Turkey

### Richard Light

Division of Allergy, Pulmonary, Critical Care, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, USA

### Atul Malhotra

Pulmonary and Critical Care, University of California San Diego, La Jolla, California, USA

### Muzaffer Metintaş

Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Osmangazi University, Eskişehir, Turkey

### Zeynep Mısırlıgil

Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Ankara University, Ankara, Turkey

### Nesrin Moğulkoç

Department of Chest Diseases, Ege University Faculty of Medicine, İzmir, Turkey

### Dilşad Mungan

Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Ankara University, Ankara, Turkey

### Gökhan M. Mutlu

Division of Pediatric Critical Care Medicine, Northwestern University, Chicago, USA

### Gül Öngen

Department of Chest Surgery, Cerrahpaşa Faculty of Medicine, İstanbul University, İstanbul, Turkey

### Kent E. Pinkerton

University of California, Davis, Center for Health and the Environment, Davis, USA

### Kannan Ramar

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Center for Sleep Medicine, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA

### Joseph Roca

Instituto de Biología Molecular de Barcelona, CSIC, Baldi Reixac, Barcelona, Spain

### Israel Rubinstein

Section of Pulmonary, Critical Care, Sleep and Allergy Medicine, Department of Medicine, College of Medicine, University of Illinois at Chicago, Chicago, Illinois, USA

### Abdullah Sayiner

Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Ege University, İzmir, Turkey

### Z. Toros Selçuk

Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Hacettepe University, Ankara, Turkey

### Nadja Triller

Department of Pulmonary Medicine, University Pulmonary Clinic Golnik, Golnik, Slovenia

### Haluk Türktaş

Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Gazi University, Ankara, Turkey

### E. Sabri Uçan

Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Dokuz Eylül University, İzmir, Turkey

### Karlman Wasserman

Respiratory and Critical Care Physiology and Medicine, Los Angeles Biomedical Research Institute Harbor-UCLA Medical Center, Torrance, California, USA

### Mark Woodhead

Honorary Clinical Professor of Respiratory Medicine, Department of Respiratory Medicine, Manchester Royal Infirmary, Manchester, England

### Adnan Yılmaz

Department of Chest Diseases, Süreyyapaşa Chest Diseases and Chest Surgery Education and Research Hospital, İstanbul, Turkey



## AIMS AND SCOPE

Turkish Thoracic Journal is the conceptually scientific, open access and official publication of the Turkish Thoracic Society. The publication language is both Turkish and English and it is an international journal based on independent, unbiased, and double-blind peer-review principles.

Turkish Thoracic Journal started its publication life following the mergence of two seperate journals which are published under the titles "Turkish Respiratory Journal" and "Toraks Journal" until 2007. Archives of both journals were passed on to the Turkish Thoracic Journal.

The aim of Turkish Thoracic Journal is to publish pulmonary disease-related clinical, experimental and epidemiologic studies that are scientifically highly qualified. Additionally, reviews, editorials, letters to the editor, and case reports are also accepted. Reports presented in meetings organized by the Turkish Thoracic Society Head Office or national and international consensus reports are published as supplements. The journal is published 4 times annually, in January, April, July and October. The target-groups are chest diseases physicians, thoracic surgeons, internal medicine doctors and practitioners interested in pulmonary diseases.

Turkish Thoracic Journal is indexed in ESCI, EMBASE, Scopus, EBSCO, CINAHL, Gale/Cengage Learning, ProQuest, Index Copernicus, DOAJ and TÜBİTAK ULAKBİM TR Index.

### **Subscription Procedures, Permissions, Advertisement**

Turkish Thoracic Journal is distributed free of charge to chest diseases specialists, academicians and assistants who are working in our country. Abstracts and full texts of the articles published in this journal are issued online at [www.turkishthoracicjournal.com](http://www.turkishthoracicjournal.com). Applications related to subscriptions, print permissions and advertisements should refer to the Turkish Thoracic Society.

Address: Turan Güneş Bulvarı, Koyunlu Sitesi No: 175/19

Oran-Ankara, Turkey

Phone: +90 312 490 40 50

Fax: +90 312 490 41 42

E-mail: [toraks@toraks.org.tr](mailto:toraks@toraks.org.tr)

### **Instructions for Authors**

Instructions for authors are available on journal pages and in the following link: [www.turkishthoracicjournal.com](http://www.turkishthoracicjournal.com)

### **Material Disclaimer**

Any opinion or statement enclosed in the material published by the Turkish Thoracic Journal solely represents the views of the author(s). The Turkish Thoracic Society, Turkish Thoracic Journal, Editor, Editorial Committee and Publisher do not accept any liability.

Acid-free paper is used in our journals.

## INFORMATION FOR THE AUTHORS

1. The Turkish Thoracic Journal is a periodical of the Turkish Thoracic Society and 4 issues are published annually.

2. The aim of the journal is to convey scientific developments in thoracic diseases and surgery, and to create a dynamic discussion platform about pulmonary diseases. With this intent, the journal accepts articles from all related scientific areas that address thoracic diseases and cell biology, epidemiology, immunology, pathophysiology, thoracic imaging, pediatric chest diseases, environmental and occupational disorders, intensive care, sleep disorders and thoracic surgery. Clinical and research articles, reviews, statements of agreement or disagreement on controversial issues, national and international consensus reports, abstracts and comments of important international articles, interesting case reports, puzzling cases, writings related to clinical and practical applications, letters to the editor, and editorials are accepted.

Presentations and reports of meetings organized by Turkish Thoracic Society Head Office and its branches can be published as supplements.

3. The publication language of the journal is English.

4. The Editorial Committee has the right of not publishing a manuscript that is not in compliance with the authors' instructions, request revisions from the authors and reediting. Submitted manuscripts are published following the evaluation by at least two reviewers, and approval of the Publication Committee.

5. The submitted manuscripts should not be submitted for publication or published elsewhere. Studies previously announced in the congresses are accepted if this condition is stated. Those who want to withdraw their manuscripts from the journal due to delays or any other reason should submit a written application. No royalties or remuneration will be provided to the author(s) and the author agrees that all publication rights belong to the Turkish Thoracic Society. Scientific and legal responsibilities of the published manuscripts belong to the authors.

6. Reviews have been written only by experts on the subjects, upon invitation since January 2004.

7. The content of the submitted manuscripts should conform to the criteria stated in *ICMJE-Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals* (updated in December 2014-<http://www.icmje.org/icmpje-recommendations.pdf>).

8. Turkish Thoracic Journal requests the authors to comply with research and publication ethics. The principles outlined in the Declaration of Helsinki should be followed in the absence of formal ethics review committees. For human studies, the means by which informed consent was obtained from participants (oral or written) should be stated in the "Material and Methods" section. Declaration of Helsinki can be found at [www.wma.net/e/policy/pdf/17c.pdf](http://www.wma.net/e/policy/pdf/17c.pdf). In experimental animal studies, ethical considerations within "The guide for the care and use of laboratory animals" ([www.nap.edu/catalog/5140.html](http://www.nap.edu/catalog/5140.html)) should be followed. Copyright informa-

tion required for the figures, pictures and other visuals should be provided by the authors.

9. The authors are asked to declare any financial relations concerning the study. All authors should state that they scientifically contributed to and took responsibility in the study and declare if there is any conflict of interest. The authors should acknowledge and provide information on grants, contracts or other financial support of the study provided by any foundations and institutions or firms.

10. Research articles should not exceed 3500 words and 35 references. Case reports should not exceed 1500 words and 10 references.

11. Simultaneously with the submission of manuscripts, the "Author Agreement Form" signed by all contributing authors should be sent to the Turkish Thoracic Journal Editorial Office via fax or e-mail. Otherwise, submitted manuscripts will not be taken into consideration.

12. In order to proceed without delay, all submitted manuscripts should comply with the instructions specified below:

a. Articles should be typed double-spaced using Times New Roman style and 12 fonts and should have 3 cm margins on the sides, top and bottom of each page. Page numbers should be placed at the mid-bottom of each page.

b. Articles and reviews should be prepared in accordance with the instructions below:

The first page should include the title of the article in English (should not exceed 90 characters) and the running title in English (should not exceed 45 characters).

The second page should include English abstract that do not exceed 250 words. A structured abstract with Objectives, Material and Methods, Results, and Conclusion sections should contain the aim of the study, main results of the study, and a brief conclusion. The above mentioned structure does not apply to the case reports and reviews; a short abstract of no more than 200 words is required.

At least three key words in English should be placed right after the abstract. Key words should comply with the Medical Subject Headings: MeSH. Medical Subject Headings (MeSH) which can be found at [www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html](http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html).

Third page and the subsequent pages should include the main text.

In review articles, subtitles should be used in order to provide a better understanding on the subject. In a review article, it would be beneficial to provide different sections such as the context of the problem, historical information, basic knowledge, methodology, animal and human experiments, discussion, conclusion, suggestions and future studies.

Research articles should include separate sections for Introduction, Material and Methods, Results, Discussion. Pharmaceutical products can be mentioned either with their generic or commercial names (generic names are preferred). Commercial names should be written with capital letters, followed by the company and its city in parenthesis. Acknowledgements, references,

tables and figure legends should follow the main text. Tables should be presented at the end of the text and each on a separate page.

c. The "Acknowledgements" section should be placed at the end of the text before the references and should not exceed one paragraph.

d. References, tables and figures should be placed in the order of appearance in the text. References should be mentioned in brackets and at the end of the sentences. The titles of journals must be abbreviated according to the style used in Index Medicus. Full titles should be used for those that are not cited in Index Medicus. When more than two consecutive references are used, only the first and last reference numbers should be written [such as: 3-9]. When there is more than four authors within the identification of the referred article, only the names of the first three authors should be used followed by "et al.". If an article has four or less authors, all names should be used. Research articles and reviews should not exceed 35 references. Case reports should not exceed 10 references. References should be written according to the Index Medicus and in Vancouver Style as illustrated below.

### Journal Articles

#### Standard Journal Article

Surname of the author(s), first letter of the author's name, title of the article, name of the journal (abbreviated according to Index Medicus), year (:), volume number (:) first and last pages (.)  
Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Transplantation is associated with an increased risk for pancreaticobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996;124:980-3.

#### Supplementary

QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect* 1994;102 (Suppl 1): 2755-82.

#### Summary Format (Letter, Summary and Editorial)

Ennszberger W, Fischer PA. Metronome in Parkinson's disease (Letter). *Lancet* 1996;347:1337.

### Books and Other Monographs

#### Book

Surname of the author(s), first letter of author's name (.), title of the book (.) number of press or volume (.) city that it is published (:) publisher, publication year (:) page (.)

#### With author

Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2<sup>nd</sup> ed. Albany, NY: Delmar, 1996:56.

#### With editor

Norman IJ, Redfern SJ, eds. Mental Health Care for Elderly People. New York: Churchill Livingstone, 1996: 67-9.

#### Book chapter

Surname of the section author(s), the first letter of authors' name (.) the title of the section (.) In (:) the surname of the author(s) of the book, the first letter of authors' name (.) the title of the book (.) city that it is published (:) publisher, publication year (:) first and last pages (.)  
Phillips SJ, Whistant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM; eds. Hypertension: Pathophysiology, diagnosis and management. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Raven Pr, 1995:466-78.



#### Congress Abstract Book

Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992. p. 1561-5.

#### Unpublished Resources (In Press)

Leshner AL. Molecular mechanisms of cocaine addiction. *N Engl J Med*. In press 1997.

#### Congress Presentation

Smith J. New agents for cancer chemotherapy. Presented at the Third Annual Meeting of the American Cancer Society, 13 June 1983, New York.

#### Thesis

Kaplan SJ. Post-hospital home health care: the elderly's access and utilization [Thesis]. St Louis (MO): Washington Univ; 1995.

#### Online Reports

World Medical Association. Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. [www.wma.net/e/policy/pdf/17c.pdf](http://www.wma.net/e/policy/pdf/17c.pdf). Updated September 10, 2004. Accessed July 9, 2008.

For typing of any other type of reference, please go to [www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=citmed.TOC&depth=2](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=citmed.TOC&depth=2).

**e. Tables:** Each table should be typed on a separate page and table's entries should be double-spaced. Tables should be numbered with arabic numeral(s) and cited in the order of appearance in the text. A brief title for the table should be written above the table.

**f. Figures:** All figures should be high-quality (at least 300 dpi resolutions) in .jpeg or .jpg format, and should be provided in black and white. If providing a better understanding of the topic, colored figures will be accepted in limited number. For each manuscript, six figures at most will be accepted. Figures should be numbered with Arabic numeral(s) in order of appearance in the text. The type of the dye that was used, magnification scales, and internal scale bar should be stated for microscopic photographs. A centimetric template should be added for pathologic specimens. Ethical values should be protected in any patient-related photograph or graphs. If the identity of the patient can be revealed by the provided photographs and graphs, a written consent should be requested from the patient. The figures should be cited in parenthesis with their respective numbers within the main text. All figure legends should be on a separate page after references and tables. A written permission is required for reproduced figures.

**g. Video:** Videos submitted for online broadcasting purposes, on the internet site of Turkish Thoracic Journal, are accepted. The video dossier should be maximum 3MB in size and in .mpeg or .vmf format.

**h.** Case reports should contain sections for English title, English running title, English abstract, keywords, Introduction, Case Presentation and Discussion. They should include new cases or imply clear messages. All submitted case reports will be first reviewed by the editorial committee and those that do not include new cases

and/or do not imply clear messages could be rejected without sending it for arbitration.

**i.** In puzzling case reports, a short introduction should be followed by the description of the problem, presentation of clue photos and figures, definite diagnosis, and a discussion section where the diagnosis is discussed and educational messages are emphasized.

**j.** Disagreement/agreement articles should not exceed three pages, and clinical practice articles should not exceed three pages including text, figures, images and references.

**k.** The section for the "Letters to the Editor" should be formatted shortly and concisely, without any summary, and should be restricted in the number of references since it is mainly written to provide support or criticism over previously published articles.

**l.** Abbreviations should be written in the accepted international format and under parenthesis on the first mention and this abbreviation should be used throughout the text.

#### ONLINE SUBMISSION

##### Instructions to Authors

Online submission is a two-part and 10-step process.

##### Part 1

Information such as the type of the article, institutions, authors, title, abstract, keywords, and cover letter is entered in the first eight steps.

**Step-1:** The language is selected (Turkish or English).

**Step-2:** The type and category of the article is selected.

**Step-3:** The institutions of the authors are entered in the relevant fields. If all authors are within the same institution, a single entry is enough. Names of the institutions should be written in full.

**Step-4:** The names, surnames and e-mail addresses of the authors are entered in the relevant fields. The corresponding institutions are selected from those provided in the preceding step. The corresponding author should also be stated in this step. Entering a valid e-mail address for the corresponding author is mandatory. However, this is not obligatory for the other authors. Authors' names should be written in full.

**Step-5:** This is the step where the title is entered. If needed, special characters (such as  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\mu$ ) are available on the table.

**Step-6:** This is the step where the abstract is entered. Abstract should not exceed 200 words for case reports and reviews, and 250 words for research articles. Abstracts for research articles should include the following sections: Introduction, Material and Methods, Results and Conclusion.

**Step-7:** This is the step where the keywords are entered. English keywords should be selected by connecting the MeSH link provided in this window.

**Step-8:** This is the step where information regarding the manuscript's publication in another journal or its presentation in a congress is entered.

#### Part 2

**Step-9:** From hereon, the identification of the manuscript has been completed. The main text, video and figures of the article should be submitted in this step. There should be no figures within the text file, except for the tables. For instance, three files should be submitted in this step for a manuscript containing one figure and one graph in the body (a file for text, a file for figure, and a file for graph). Figure and video files should be uploaded first. No figures should be placed in the text file. All images, graphs, and other figures within the manuscript should be uploaded with the names used in the manuscript (such as Fig 1 or Graph 1).

Any of the writing editors can be used for the text file (such as Microsoft Word, Notepad, and WordPad). However, MS Word will be necessary if the text contains a table. **Since all identification details were provided in former steps, the authors' names, institutions, and correspondence address are not required herein.**

##### Manuscript Checklist:

- Title (English)
- Running title (English)
- Abstract (English)
- Keywords (English)
- Main text
- References
- Tables with titles
- Figure legends (Captions).

The names of the submitted files should not evoke the name of the author(s) or institution. Submitted text files are made visually compatible through conversion to PDF format one minute following the submission. Therefore, there is no access to the file size information and connection within this short period.

**Step-10:** A control panel, showing the details of the article and including the checklist, appears after submission. It is possible to return to the previous screen by clicking on the "previous" button and make corrections and/or modifications till this step. The submission process can be quitted at any stage and can be resumed. After clicking on the button "Submit manuscript", which appears on the last and 10th step, the manuscript is sent to the journal's management. It is transferred from the section of "Unsubmitted manuscripts" to the section of "Submitted manuscripts". At this stage, there is no possibility of any modification in the manuscript. Authors can view the stage of the submitted manuscript during the editorial review process. If the journal editor requests revision, the manuscript is transferred from the "Submitted manuscripts" section to the "Manuscripts requiring revision" section. In this section, the authors are allowed to make the necessary modifications on the manuscript.



# **TÜRK TORAKS DERNEĞİ ASTIM TANI VE TEDAVİ REHBERİ**

**2016**

**HAZIRLAYANLAR**  
(soyadına göre alfabetik)

TÜRK TORAKS DERNEĞİ ASTIM ALLERJİ ÇALIŞMA GRUBU YÜRÜTME KURULU (2014-2016) adına

Ferda Erkekol

Gül Karakaya

## **REHBER HAZIRLAMA KOMİTESİ**

Öznur Abadoğlu  
İlknur Başyigit  
Sevim Bavbek  
Ülkü Bayındır  
Hasan Bayram  
Gülbin Bingöl  
Bülent Bozkurt  
İsmet Bulut  
Berrin Ceyhan  
Gülfem Çelik  
Serhat Çelikel  
Arif Çımrın

Haluk Çokuğraş  
Elif Dağlı  
A. Berna Dursun  
Dane Ediger  
Münevver Erdinç  
Feyza Erkan  
Ferda Öner Erkekol  
Refika Ersu  
Bilun Gemicioğlu  
Özlem Göksel  
Nermin Güler  
Yavuz Havlucu

S. Rana Işık  
Fusun Kalpaklıoğlu  
Fuat Kalyoncu  
Bülent Karadağ  
Gül Karakaya  
Güliden Paşaoğlu Karakış  
Emel Kurt  
Zeynep Mısırlıgil  
Dilşad Mungan  
İ. Kıvılcım Oğuzülgen  
Sedat Öktem  
Ayşe Bilge Öztürk

Leyla Pur Özyiğit  
Cansın Saçkesen  
Necla Songür  
E. Bülent Şekerel  
Remziye Tanaç  
Ayfer Tuncer  
Haluk Türктаş  
İpek Türктаş  
Fusun Yıldız  
Arzu Yorgancıoğlu  
Hasan Yüksel

## **DANIŞMAN KİŞİ VE KURULUŞLAR**

Yavuz Demirel  
Gülfem Çelik  
Ayten P. Uyan  
T.C. Sağlık Bakanlığı  
Türk Tabipler Birliği  
Türkiye Klinik Allerji ve İmmünoloji Derneği  
Halk Sağlığı Uzmanları Derneği  
Pratisyen Hekimlik Derneği  
Türkiye Aile Hekimleri Uzmanlık Derneği  
Sosyal Güvenlik Kurumu



## YAZARLAR

### Öznur Abadoğlu

Göğüs Hastalıkları ve İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları Uzmanı, İstanbul

### Ömür Aydın

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı

### İlknur Başyiğit

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

### Sevim Bavbek

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı

### Ülkü Bayındır

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Emekli Öğretim Üyesi

### Hasan Bayram

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

### Gülbin Bingöl

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı

### Bülent Bozkurt

Göğüs Hastalıkları ve İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları Uzmanı, Ankara

### İsmet Bulut

İstanbul Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi

### Berrin Ceyhan

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

### Gülfem Çelik

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı

### Serhat Çelikel

İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı

### Arif Çımrın

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

### Haluk Çokuğraş

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

### Elif Dağlı

Cemil Topuzlu Caddesi No: 16 D: 1 Selamiçeşme, İstanbul

### Yavuz Demirel

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı

### A. Berna Dursun

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı

### Dane Ediger

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı

### Münevver Erdinç

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

### Feyza Erkan

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

### Ferda Öner Erkekol

Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Allerji ve İmmünoloji Kliniği

### Refika Ersu

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

### Bilun Gemicioğlu

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

### Özlem Göksel

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

### Nermin Güler

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Emekli Öğretim Üyesi

### Yavuz Havlucu

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

## YAZARLAR

### **S. Rana Işık**

Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim  
Araştırma Hastanesi İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları Kliniği

### **Fusun Kalpaklıoğlu**

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim  
Dalı, İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı

### **A. Fuat Kalyoncu**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları  
Anabilim Dalı, İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı

### **Bülent Karadağ**

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları  
Anabilim Dalı

### **Gül Karakaya**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim  
Dalı, İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı

### **Emel Kurt**

Eskişehir Osman Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs  
Hastalıkları Anabilim Dalı

### **Zeynep Mısırlıgil**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim  
Dalı, İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı

### **Dilşad Mungan**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim  
Dalı, İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı

### **İ. Kıvılcım Oğuzülgen**

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

### **Sedat Öktem**

İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve  
Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

### **Ayşe Bilge Öztürk**

Koç Üniversitesi Hastanesi, Allerji ve İmmünoloji Bölümü

### **Güliden Paşaoğlu Karakış**

Göğüs Hastalıkları ve İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları Uzmanı,  
İstanbul

### **Leyla Pur Özyiğit**

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Allerji ve İmmünoloji Bölümü

### **Cansın Saçkesen**

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları  
Anabilim Dalı, Pediatrik Allerji Bilim Dalı

### **Necla Songür**

Memorial Şişli Hastanesi Göğüs Hastalıkları Bölümü

### **E. Bülent Şekerel**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve  
Hastalıkları Anabilim Dalı

### **Remziye Tanaç**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları  
Anabilim Dalı, Emekli Öğretim Üyesi

### **Ayfer Tuncer**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve  
Hastalıkları Anabilim Dalı, Emekli Öğretim Üyesi

### **Haluk Türктаş**

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

### **İpek Türктаş**

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları  
Anabilim Dalı

### **Ayten P. Uyan**

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve  
Hastalıkları Anabilim Dalı

### **Fusun Yıldız**

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları  
Anabilim Dalı

### **Arzu Yorgancıoğlu**

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları  
Anabilim Dalı

### **Hasan Yüksel**

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve  
Hastalıkları Anabilim Dalı

## İÇİNDEKİLER

|    |                                                             |
|----|-------------------------------------------------------------|
| 1  | 1. Tanım ve Genel Bakış                                     |
| 1  | 1.1 Astım Tanım ve Epidemiyolojisi                          |
| 6  | 1.2 Risk Faktörleri                                         |
| 12 | 1.3 Patogenez                                               |
| 15 | 2. Sınıflama ve Tanı Yöntemleri                             |
| 23 | 3. Astım İlaçları                                           |
| 32 | 4. Astım Tedavisi ve Korunma                                |
| 32 | 4.1 Hasta-Hekim İşbirliği, Hasta Eğitimi                    |
| 38 | 4.2 Korunma                                                 |
| 42 | 4.3 Astımın Değerlendirilmesi, Tedavisi ve İzlemi           |
| 56 | 4.4 Astım Kötüleşmesi ve Astım Atağı                        |
| 66 | 4.5 Özel Durumlar                                           |
| 75 | 5. Astım Rehberlerinin Sağlık Sistemine İmplantasyonu       |
| 78 | 6. Çocukluk Çağı Astımı                                     |
| 78 | 6.1 Beş Yaş ve Altı Çocuklarda Astım Tanı ve Ayırıcı Tanısı |
| 82 | 6.2 Beş Yaş ve Altı Çocuklarda Astım Tedavisi ve İzlemi     |
| 87 | 6.3 Beş Yaş ve Altı Çocuklarda Astım Atak Tedavisi          |
| 93 | 7. Astım-KOAH Overlap Sendromu Tanı ve Tedavisi             |

## ÖNSÖZ

Kronik hastalıkların tedavisinde hekimlere yol göstermek amacıyla tanı ve tedavi rehberleri bütün dünyada değişik kuruluşlar tarafından yayınlanmakta ve yayınlanmış olanların bir kısmı da güncellenmektedir. Türk Toraks Derneği (TTD) Astım Allerji Çalışma Grubu ilk astım raporunu 1996 yılında yayınlamış ve bu raporun ulusal düzeyde yaygın olarak uygulanabilmesi için 1997 yılında yapılan iki toplantıda 26 kuruluşun da katılımıyla eksiklikler tartışılmıştır. Bu sürecin sonunda çalışma grubunun üç yıllık özveriyle çalışması sonunda 2000 yılında TTD'nin ilk Astım Tanı ve Tedavi Rehberi yayınlanmıştır. Daha sonra 2009, 2010 ve 2014 yıllarında güncellemeler yapılmış, ancak rehber henüz 2014 yılında güncellenmişken astım alanında literatürdeki önemli yenilikler nedeniyle 2015 yılında da güncellenme ihtiyacı hissedilmiştir. 2015 yılı sonunda başlanan güncelleme çalışmaları Temmuz 2016 tarihinde tamamlanmıştır. Her bölüm ülkemiz ve dünya verileri ışığında güncellenmiş ve gerekli görülen yerlere bazı eklemeler yapılmıştır. Buna göre;

*"Tanım ve Genel Bakış" bölümünde tanıma bazı fenotipler eklenip bunlarla ilgili kısa bilgi verildi. Kişisel risk faktörlerine epigenetik eklendi; çevresel risk faktörlerine ise son yıllarda astım gelişiminde mikrobiomun etkisi ile ilgili verilerin artması nedeniyle mikropolar eklendi.*

*"Sınıflama ve Tanı" bölümüne tanı kriterleri 6-11 yaş arası çocuklar da eklenerek tekrar düzenlendi ve bunun için bir tablo oluşturuldu. Ayrıca, ayırıcı tanı için de yaş gruplarına göre yeni bir tablo eklendi.*

*"Astım İlaçları" bölümünde inhaler steroidlerin eş değer dozları tablosuna flutikazon furoat ve kombine preparatlara flutikazon furoat/vilanterol kombinasyonu; biyolojik ajanlara mepolizumab, ilaç dışı tedavilere ise bariatrik cerrahi eklendi.*

*"Hasta-Hekim İşbirliği" bölümüne sağlık çalışanları için iletişim stratejileri tablosu ve astımlı hastaların eğitiminde sağlık okur yazarlığı eklendi. Astımlı hastaların eğitim programında verilmesi gereken bilgilere eğitim programının bileşenleriyle ilgili tablo eklendi. Yazılı astım eylem planı detaylandırıldı.*

*"Korunma" bölümüne primer korunma ile ilgili açıklayıcı bir tablo eklendi.*

*"Astımın Değerlendirilmesi, Tedavisi ve İzlemi" bölümüne astımın değerlendirilmesi ile ilgili tablo eklendi. Semptom kontrol düzeyi ile ilgili tablo düzenlenerek buradan solunum fonksiyonları ve alevlenmeler ile ilgili kriterler çıkarıldı. Atak riskini artıran durumlarla ilgili tablo eklendi. Astımın ağırlığının son değişikliklere göre yeniden tanımı verildi. Astım ağırlığının astım kontrolünü sağlayan tedavi düzeyine bakılarak retrospektif olarak değerlendirilmesi önerildi. Kontrol temelli tedavi hastada "astım kontrol düzeyinin belirlenmesi-buna göre tedavinin düzenlenmesi-tedaviye yanıtın izlenmesi" ile giden kesintisiz aktif bir döngü olarak verildi. Dördüncü ve beşinci basamak tedaviye 12 yaş ve üstü çocuklar ve erişkinler için tiotropium eklendi. Ayrıca basamak inme seçenekleri, atak sayısını azaltmaya yönelik risk faktörlerinin düzeltilmesi ve ilaç dışı girişimler/tedaviler ile ilgili tablolar eklendi.*

*"Atak Tedavisi" bölümünde birinci basamakta atak tedavisi için ayrı bir akış şeması verildi. İlaçlar ve dozları tablosuna ipratropium bromür ve fenoterol kombinasyonu eklendi.*

*"Özel Durumlarda Astım" bölümüne egzersize bağlı astım, yaşlılarda astım ve ergenlik döneminde astım eklendi.*

*"Çocukluk Çağı Astımı" bölümünde sadece beş yaş altı çocuklar ele alındı ve buraya hışıltı fenotipleri eklendi. Beş yaş ve altında semptom kontrolü ve bu yaş grubunda gelecek risklerini azaltmak için bir tablo eklenirken atak tedavisi ve uzun dönem izlemde uygulanacak yaklaşım birinci ve ikinci basamak hekimlere yönelik olarak yeniden ele alındı. Beş yaş üstü yaş grubu ilk kez bu rehberde yetişkin astımı ile birlikte ele alındı ve genel olarak aynı ilkeler doğrultusunda tedavi edilmesi önerildi. Ancak var olan farklılıklar uygun bölümlerde vurgulandı.*

*Son yıllarda verilerin artması nedeniyle rehber "KOA Overlap Sendromu (AKOS) Tanı ve Tedavisi" bölümü eklendi.*

Rehberin güncellenmesinde özveri ile çalışan tüm hocalarımıza, meslektaşlarımıza değerli katkıları için teşekkür ederiz. Astım hastalığının tanı ve tedavisine gönül vermiş tüm meslektaşlarımıza faydalı olması dileğiyle...

Türk Toraks Derneği 2014-2016 Astım Allerji Çalışma Grubu Yürütme Kurulu adına

Ferda Erkeköl, Gül Karakaya

## BÖLÜM 1

## TANIM ve GENEL BAKIŞ

## BÖLÜM 1.1

## ASTIM TANIM ve EPİDEMİYOLOJİSİ

## ANAHTAR NOKTALAR

- Astım; vücuttaki birçok hücre ve hücre ürününün rol oynadığı, hava yollarında kronik inflamasyonun olduğu heterojen bir hastalıktır. Kronik hava yolu inflamasyonu ve ilişkili bronş aşırı duyarlılığı özellikle gece yarısı veya sabaha karşı hışıltılı solunum, nefes darlığı, göğüste sıkışıklık ve/veya öksürük nöbetlerine yol açar. Bu semptomlar genellikle değişen derecede hava yolu obstrüksiyonu ile birlikte olup, klinik tablo ve semptomların yoğunluğu zaman içinde değişkenlik gösterebilir. Semptomlar ve hava akımı kısıtlılığı, sıklıkla tedaviyle veya kendiliğinden düzelmektedir.
- Hastalık kişiye özgü değişken klinik tablolar ve dereceler gösterebilir. Astımın demografik, klinik ve/veya patofizyolojik özelliklerine göre tanımlanan kümelerine “astım fenotipleri” denilmekle birlikte, fenotiplerin özel patolojik süreçler veya tedavi yanıtı ile güçlü bir korelasyonu yoktur.
- Astım tanısı karakteristik astım belirtileri ve değişken hava akımı kısıtlılığı varlığına dayalı olmalıdır. Değişken hava akımı kısıtlılığı, bronkodilatör reverzibilite testi veya diğer testlerle belgelenmelidir.
- Astım genellikle hava yolu aşırı duyarlılığı ve hava yolu inflamasyonu ile ilişkilidir, ancak bu, tanı için tek başına gerekli ya da yeterli değildir.
- Daha sonra tanıyı doğrulamak genellikle daha zor olduğu için, mümkünse kontrol edici tedavi başlamadan önce astım tanısını doğrulamak gerekir.
- Yaşlılar gibi bazı özel popülasyonlarda astım tanısını doğrulamak için ek testler gerekli olabilir.
- 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.
- Astımın gelişiminde rolü olan birçok kişisel (genetik) ve çevresel faktörler tanımlanmıştır.

## TANIM

Astım doğrudan ya da dolaylı uyarılara karşı gelişen hava yolu aşırı duyarlılığı ile ilişkili kronik hava yolu inflamasyonu ile karakterize heterojen bir hastalıktır [1]. Hırıltı, nefes darlığı, göğüste sıkışma ve/veya öksürük gibi solunum

semptomları ve ekspiratuar hava akımı kısıtlılığı ile birlikte tanımlanır [1]. Semptomlarla birlikte hava akımı kısıtlılığı ve yoğunluğu da karakteristik olarak zaman içinde değişkenlik gösterir. Bu varyasyonlar genellikle allerji veya iritanlar, egzersiz, hava değişimi veya solunum enfeksiyonları gibi çeşitli faktörlerle tetiklenir.

Semptomlar ve hava akımı kısıtlılığı, sıklıkla tedaviyle veya kendiliğinden düzelerek haftalarca veya aylarca olmayaabilir. Diğer yandan, hastalarda epizodik alevlenmeler görülebilir. Bu alevlenmeler hayatı tehdit edici olabilir ve hastalar ve toplum için önemli bir yük oluşturabilir. Kronik inflamasyon semptomlar olmadığında veya solunum fonksiyonları normal olduğunda da devam etse de tedavi ile düzelebilir.

Astım oluşumunda genetik ve çevresel faktörlerin birlikte rol aldıkları bilinmesine karşın etyopatogenezi henüz tam açıklığa kavuşmamıştır. Astım, alta yatan farklı hastalık süreçleri ile heterojen bir hastalık olduğu için tanımı büyük ölçüde hastalık özelliklerini tarif edici niteliktedir. Hastalık kişiye özgü değişken klinik tablolar ve dereceler gösterebilir. Astımın demografik, klinik ve/veya patofizyolojik özelliklerine göre tanımlanan kümelerine “astım fenotipleri” denir [2-4]. Daha ağır astımı olan hastalarda, fenotipe özgü bazı tedavi yaklaşımları mevcuttur [5]. Ancak bugüne kadar astıma yönelik tanımlanan patolojik özellikler ve belirli klinik paternler veya tedavi yanıtları arasında güçlü bir ilişki gösterilememiştir [1]. Astımda fenotipik sınıflamanın klinik yararını anlamak için daha pek çok yeni klinik araştırmaya ihtiyaç vardır. Şu ana kadar birçok astım fenotipi tanımlanmıştır [2-5]. Bunlardan bazıları şöyledir:

**Allerjik astım:** En kolay tanınan astım fenotipidir. Genellikle çocukluk çağında başlar. Hastaların büyük çoğunluğunda egzama, allerjik rinit ya da gıda veya ilaç allerjisi gibi allerjik hastalıklara yönelik geçmiş ve/veya aile öyküsü mevcuttur. Bu hastaların tedavi öncesi uyarılmış balgam incelenmesi genellikle eozinofilik hava yolu inflamasyonunu gösterir. Bu astım fenotipine sahip hastaların çoğunluğu inhale kortikosteroidlere iyi yanıt verir.

**Non-allerjik astım:** Bazı yetişkinlerde allerji ile ilişkili olmayan astım vardır. Bu hastaların balgam hücre profili nötrofi-

lik veya eozinofilik olabilir ya da sadece birkaç inflamatuvar hücre (pauci-granülositik; hafif granülositik) içerebilir. Allerjik olmayan astımı olan hastalar genellikle inhale kortikosteroidlere daha az yanıt verirler.

**Geç başlangıçlı astım:** Bazı yetişkinler, özellikle kadınlar erişkin yaşta astım tanısı alırlar. Bu hastalar non-allerjik olma eğilimindedir ve genellikle yüksek dozlarda inhale kortikosteroid gerektiren veya kortikosteroidlere nispeten dirençli astımları vardır.

**Fiks hava akımı kısıtlılığı ile birlikte olan astım:** Uzun süreli astımı olan bazı hastalarda hava yolu yeniden yapılanmasına bağlı olduğu düşünülen sabit bir hava akımı kısıtlılığı vardır. Fiks hava akımı kısıtlılığı ile birlikte olan astım hastaları kendi içinde çok farklı klinik özelliklere sahiptir.

**Obeziteyle ilişkili astım:** Bazı obez astımlılarda daha belirgin solunum semptomları ve daha az belirgin eozinofilik hava yolu inflamasyonu vardır. Bu hastalar, kortikosteroidlere nispeten dirençli astıma sahiptirler.

Hava yolu inflamasyonunun yol açtığı fonksiyonel değişikliklere göre yapılan astım tanımı şöyledir:

*Astım genellikle kronik hava yolu inflamasyonu ile karakterize heterojen bir hastalıktır. Kronik inflamasyon, özellikle gece veya sabahın erken saatlerinde meydana gelen tekrarlayıcı hırıltılı solunum, nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi ve/veya öksürük semptomları ve değişken ekspiratuvar hava akımı kısıtlılığı ile birlikte tanımlanır. Semptomlar ve hava akımı kısıtlılığı, sıklıkla tedaviyle veya kendiliğinden düzeltilmektedir. Hastalık kişiye özgü değişken klinik tablolar ve dereceler gösterebilir.*

## ASTIM EPİDEMİYOLOJİSİ

Astımın dünyada yaklaşık 300 milyon kişiyi etkilediği düşünülmektedir [1]. Dünyanın farklı bölgelerinden bildirilen çok sayıda araştırma sonuçları, prevalans oranlarında büyük farklılıklar göstermektedir. Çocuk ve erişkinler için nispeten standardize ve karşılaştırılabilir yöntemlerle yapılan araştırmalarda, bu rakamların farklı ülkelerde %1-18 arasında değiştiği bulunmuştur [1]. Astım son yıllarda hem çocuklarda hem yetişkinlerde yaygın hale gelmiştir [6]. Dünyada astım prevalansındaki artış atopik duyarlılık artışı ile ilişkilendirilmekte ve astım sıklığındaki artış allerjik rinit ve egzama gibi diğer allerjik hastalıklardaki artış ile paralellik göstermektedir [6]. Batılı yaşam tarzının artmasıyla birlikte astım oranlarında da bir artış olacağı düşünülmektedir [6]. 2025 yılında mevcut astımlılara 100 milyon yeni astımlı ilave olacağı tahmin edilmektedir [6]. 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 [6]. Dünya çapında gerçekleşen her 250 ölümden birinin astım nedeniyle olduğu ve astımdan dolayı dünyada yılda yaklaşık 250.000 kişinin öldüğü tahmin edilmektedir [6]. Prevalans ve mortalite rakamları arasında net bir ilişki gösterilmemiştir [6]. Astıma bağlı ölümlerin çoğunluğu önlenemez nedenlere bağlıdır. Ülkemizde 2000 yılında yürütülmüş olan Ulusal Hastalık Yüklü Çalışması'nda hastalık yükü

sıralamasında astımın %1.3 ile kentsel alanda on dördüncü sırada, kırsal alanda ise %1.1 ile dokuzuncu sırada yer aldığı saptanmıştır [7].

Çocukluk dönemi astım epidemiyolojisi araştırmaları temelinde üç farklı yöntem kullanılarak yapılmıştır. Bunlar; "International Study for Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)" anketi, Amerikan Toraks Derneği'nin uyarlanan anketi ve Aberg anket yöntemleridir. Erişkinlerdeki araştırmaların hemen tamamı ise "European Community Respiratory Health Survey (ECRHS)" anketidir. Ülkemizdeki bölgesel prevalans çalışmaları sonuçlarına göre astım prevalansı çocuklarda %2-16 arasında bir dağılım göstermektedir [8-17]. Ulusal düzeyde yapılan çalışmalarda ise çocuklarda astım prevalansı %6-15 arasında değişmektedir [18-26]. Bazı çocukluk dönemi çalışmalarında elde edilen yüksek prevalans değerleri astım prevalansının yaşla azaldığını düşündürmektedir. Ancak bu yüksek değerler çocukluk döneminde bazı hırıltı/hışıltı ile seyreden hastalıkların yanlışlıkla astım olarak tanı aldığı gerçeğine de bağlı olabilir.

Astım prevalansı erişkinlerde bölgesel prevalans sonuçlarına dayalı olarak %2-17 arasında değişmektedir [27-31]. Çok merkezli PARFAIT çalışmasında kırsal alanlarda kadınlarda ve erkeklerde astım görülme sıklığı sırasıyla %11.2 ve %8.5 olarak bildirilmiştir. Kentsel alanlarda bu oran kadınlarda %7.5, erkeklerde ise %6.2'dir [32]. 2011 verilerine göre ülkemizde doktor tarafından tanı konmuş yaşa standardize astım sıklığı erkeklerde %2.8, kadınlarda %6.2'dir [33]. 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 ise kadınlarda biraz daha sıktır. Ailede atopi öyküsü, ev içi küf varlığı ve biomass maruziyeti gibi pek çok faktör astım riski ile ilişkili bulunmuştur [32]. Türkiye'de çocuk ve erişkinlerde yapılan bölgesel prevalans çalışmaları ve risk faktörleri Tablo 1.1.1'de, ulusal düzeyde yapılan çalışmalar ise Tablo 1.1.2'de özetlenmiştir.

Birçok araştırmada bulunan semptom prevalansı ve astım tedavisi kullanım oranları, doktor teşhisine dayalı rakamlar ile uyumamaktadır. Bazı büyük metropollerimizde benzer yöntemlerle yapılan kontrol araştırmaları, prevalansın bazı bölgelerde artış eğiliminde olduğunu bildirmektedir [34-39]. Ülke çapında morbidite, mortalite ve maliyete ilişkin net bilgiler yoktur. Farklı ülkelerde son 30 yılda yapılan araştırmalar astım prevalansında artış olduğunu göstermekte iken, yakın dönemdeki araştırmalar ise bu artışın durduğunu, kimi yerlerde tersine döndüğünü göstermiştir [40-43]. Türkiye'de 1992-2004 yılları arasında çocukluk çağı hırıltı/hışıltı semptomlarını değerlendiren bir çalışmada, hırıltı/hışıltı semptomunda yıllar içinde artış eğilimi olduğu görülmüştür (Tablo 1.1.3) [42].

## SOSYAL ve EKONOMİK MALİYETİ

Astım hastalığı toplumu sadece ekonomik anlamda değil sosyal anlamda da etkilemektedir. Tüm dünyada önemli bir okul ve iş gücü kaybı nedenidir. Bu nedenle astımın topluma maliyeti hesaplanırken sadece hastane ve tedavi giderleri değil iş gücü kaybı (hasta ve yakınlarının) ile astıma bağlı



**Tablo 1.1.1 Çocuk ve erişkinlerde yapılan bölgesel prevalans sonuçları**

| Şehir            | Çocuk/Erişkin          | Prevalans                                                                                | Yıl       | Yöntem | Risk faktörleri                                                                                                                                                                                                             |
|------------------|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ankara [34]      | Çocuk                  | Şimdiki %6.4                                                                             | 2004      | Aberg  | Süt ve et tüketimi                                                                                                                                                                                                          |
| Ankara [17]      | Çocuk                  | Son 1 yıl %8.3                                                                           | 1992      |        | Çocuk                                                                                                                                                                                                                       |
| Ankara [31]      | Erişkin                | Son 1 yıl %3                                                                             | 1999      | ECRHS  | Atopi                                                                                                                                                                                                                       |
| Adana [43]       | Çocuk                  | Şimdiki %12.6                                                                            | 1997      | ISAAC  | Hayvan, toz, ailede atopi ve sık sinüzit                                                                                                                                                                                    |
| Afyon [12]       | Çocuk                  | Kümülatif %7.5                                                                           | 2000-1    | ECRHS  | Sigara içimi                                                                                                                                                                                                                |
| Antalya [27]     | Erişkin                | Şimdiki %9.4                                                                             | 2004      | ECRHS  |                                                                                                                                                                                                                             |
| Bursa [13]       | Çocuk                  | Kümülatif hırıltı %27.5<br>Şimdiki hırıltı %14.8                                         | 2006      | ISAAC  | Erkek cinsiyet, düşük sosyoekonomik durum, 2 aydan önce ek gıda başlama, prematürite, gebelikte annenin sigara içmesi, ev içi küf, allerjik egzama varlığı, anne veya kardeşlerde atopi öyküsü, krup veya sık ÜSYİ geçirmek |
| Diyarbakır [8]   | Çocuk                  | Kümülatif %14.1                                                                          | 2001      | ISAAC  | Ailede atopi                                                                                                                                                                                                                |
| Edirne [9]       | Çocuk                  | Kümülatif %16.4<br>Şimdiki %5.6                                                          | 1997      | Aberg  | Çeşitli                                                                                                                                                                                                                     |
| Edirne[46]       | Çocuk                  | Son 1 yıl 1994 yılı<br>kırsal %5.2<br>şehir %5.8<br>2004 yılı kırsal %8.6<br>şehir %12.1 | 1994-2004 |        | Şehir yaşamı, ailesel atopi, pasif sigara içimi, anne sütü ile beslenmeme                                                                                                                                                   |
| Elazığ [28]      | Erişkin                | Doktor tanısı ile şehir<br>%5.5 ve kırsal %3.1                                           | 2002      | ECRHS  |                                                                                                                                                                                                                             |
| Eskişehir [44]   | Üniversite öğrencileri | Astım benzeri %17                                                                        | 1997-8    | ECRHS  |                                                                                                                                                                                                                             |
| İstanbul [10]    | Çocuk                  |                                                                                          | 1996-7    | ISAAC  |                                                                                                                                                                                                                             |
| İstanbul [48]    | Çocuk                  | Doktor tanısı ile %11.8                                                                  | 2004-2005 | ISAAC  | Ailesel atopi, tonsillektomi, adenektomi hikayesi, fermente gıdaların tüketimi                                                                                                                                              |
| İzmir [14]       | Çocuk                  | Doktor tanısı %4.8                                                                       | 2006      | ISAAC  | Şehir/sahil                                                                                                                                                                                                                 |
| Konya [47]       | Çocuk                  | Son 1 yıl %11.5                                                                          | 2007      | ISAAC  | Ailesel atopi                                                                                                                                                                                                               |
| Manisa [29]      | Erişkin                | Şimdiki %1.2<br>Kümülatif %1                                                             | 2006      | ECRHS  | Yaş, cinsiyet, sigara, ev durumu                                                                                                                                                                                            |
| Samsun [15]      | Çocuk                  | Doktor tanısı %2.3                                                                       | 2006      | ISAAC  | Şehir/sahil                                                                                                                                                                                                                 |
| Sivas [30]       | Erişkin                | Son 1 yıl %4.5                                                                           | 2003      | ECRHS  | Aile öyküsü                                                                                                                                                                                                                 |
| Urfa [45]        | Çocuk                  | Doktor tanısı %1.9                                                                       | 2006      | ISAAC  | Şehir, ailede atopi ekonomik durum                                                                                                                                                                                          |
| Zonguldak [16]   | Çocuk                  | Doktor tanısı %4.9                                                                       | 2006      | ISAAC  | Aile öyküsü cinsiyet, allerjik rinit                                                                                                                                                                                        |
| Ege bölgesi [18] | Çocuk                  | %6.4                                                                                     | 2006      | ISAAC  |                                                                                                                                                                                                                             |

ÜSYİ: Üst solunum yolu enfeksiyonu.

**Tablo 1.1.2. Çok merkezli ulusal boyutta olan araştırmalar**

| Araştırma    | Çocuk/Erişkin | Prevalans     | Yıl  |
|--------------|---------------|---------------|------|
| PARFAIT [22] | Çocuk         | Şimdiki %13.3 | 2007 |
| PARFAIT [32] | Erişkin       | Şimdiki %8.1  | 2009 |

erken ölümler de göz önüne alınmalıdır. Ülkemizde bu konuda önemli boyutta veri eksikliği vardır. Astım toplumumuzda yeterli ölçüde bilinmemektedir [49]. Ülkemizde çocuk ve erişkin astımlıların büyük çoğunluğunu kontrolsüz ve koruyucu hekimlik kullanımının düşük olduğu hastalar oluşturmaktadır [50]. Kontrolsüz astımlılarda maliyet, kontrol altındaki astımlılardan belirgin olarak daha yüksektir [51]. Ankara'da erişkin astımlılarda yapılan prospektif bir araştırmada toplam

yıllık astım maliyeti  $1467 \pm 111.8$  USD olarak bulunmuştur [51]. Maliyet hastalığın ağırlığı ilerledikçe artmaktadır. Üçüncü basamak sağlık merkezlerinde astım alevlenmesi başına düşen direkt maliyetin değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada ise atak başına ortalama maliyet 219.9 Euro olarak saptanmıştır. Maliyet hafif ataklar için 128.6 Euro, orta ataklar için 172.6 Euro, ağır ataklar için ise 308.2 Euro olarak hesaplanmıştır. Maliyet hastaneye yatırılarak takip edilenlerde ve hastalığın kontrolsüz olduğu durumlarda artmaktadır [52]. 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 saptanmıştır [53]. Ankara'da 183

**Tablo 1.1.3 Türkiye’de çocukluk çağında 1992-2004 yılları arasında yayımlanmış meta-analiz sonuçları [42]**

|                           | Araştırma yılı (1992-1996)<br>(n= 9) | Araştırma yılı (1997-2004)<br>(n= 8) | Toplam (1992-2004)<br>(n= 17) | p      |
|---------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------|--------|
| 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 hırıltı (%)     | 15.1 (8.4-26.0)                      | 22.3 (14.8-26.2)                     | 19.1 (8.4-26.2)               | < 0.10 |
| Son bir yılda hırıltı (%) | 6.6 (4.7-11.9)                       | 13.3 (6.4-14.7)                      | 10.7 (4.7-14.7)               | 0.009  |

çocuk astımlıda yapılan bir araştırmada yıllık toplam maliyet ortalama 991.7 ± 73.2 USD (ortanca: 688.8 USD) olarak hesaplanmıştır [54]. Astımlıların %67.7’sinin hafif-orta düzeyde, %63.5’inin atopik olduğu çalışmada astım şiddeti, koruyucu ilaçların kullanımı, acil servis başvurusu ve hastane yatışı maliyetle ilişkili bulunmuştur. Doğrudan maliyetlerde en büyük payı poliklinik başvuruları (%48.5) oluşturmıştır. Bu çalışmada, hastaneye yatış maliyeti hasta başına 955.5 ± 16.5 USD’dır [54]. Çocuklarda yapılan çok merkezli bir diğer çalışmada ise 12 merkezden 618 astımlı çocuğun harcamalarının analizinde yıllık toplam astım maliyeti 1597.4 ± 236.2 USD olarak bulunmuştur [55]. Merkezler arasında önemli farklılıklar bildirilen bu çalışmada yıllık maliyet sık hekim ziyareti, hastane yatışı, astım şiddeti, okul günü kaybı ile ilişkilidir.

Hastalığın topluma maliyeti konusunda;

- Hastalık maliyeti, astımın şiddeti ve kontrol derecesi ile yakın ilişkilidir.
- Plansız doktor ziyareti (muayenehane, acil veya hastane yatışı) sonuçları itibarıyla düzenli tedaviden daha maliyetlidir.
- İş gücü ve okul günü kayıpları, ev içi korunma yöntemleri, sağlık sisteminde ödenmeyen bazı cihazlar, seyahat masrafları gibi dolaylı maliyetler de yüksektir.

#### KAYNAKLAR

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Update 2015). Available from: [http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA\\_Report\\_2015.pdf](http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2015.pdf)
2. Bel EH. Clinical phenotypes of asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2004;10:44-50.
3. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:315-23.
4. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med* 2012;18:716-25.
5. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014;43:343-73.
6. Massoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. Global Initiative for Asthma (GINA) Program. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 2004;59:469-78.

7. T.C. Sağlık Bakanlığı, RSHMB Hıfzısıhha Mektebi Müdürlüğü. Türkiye Hastalık Yüklü Çalışması 2004. Ankara: Aydoğdu Ofset; 2006. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 701.
8. Ece A, Ceylan A, Saraçlar Y, Saka G, Gürkan F, Haspolat K. Prevalence of asthma and other allergic disorders among school children in Diyarbakır, Turkey. *Turk J Pediatr* 2001;43:286-92.
9. Selçuk ZT, Çağlar T, Enünlü T, Topal T. The prevalence of allergic diseases in primary school children in Edirne, Turkey. *Clin Exp Allergy* 1997;27:262-9.
10. Akçakaya N, Kulak K, Hassanzadeh A, Camcıoğlu Y, Çokuğras H. Prevalence of bronchial asthma and allergic rhinitis in İstanbul school children. *Eur J Epidemiol* 2000;16:693-9.
11. Önes Ü, Sapan N, Somer A, Disci R, Salman N, Güler N, et al. Prevalence of childhood asthma in İstanbul, Turkey. *Allergy* 1997;52:570-5.
12. Unlu M, Orman A, Doğan N. The prevalence of asthma among secondary school students in Afyon, Turkey. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2002;20:1-6.
13. Alper Z, Sapan N, Ercan I, Canitez Y, Bilgel N. Risk factors for vizing in primary school children in Bursa, Turkey. *Am J Rhinol* 2006;20:53-63.
14. Karaman O, Turgut CS, Uzuner N, Ölmez D, Babayigit A, Köse S, et al. The determination of asthma, rhinitis, eczema, and atopy prevalence in 9- to 11-year-old children in the city of İzmir. *Allergy Asthma Proc* 2006;27:319-24.
15. Anlar FY, Sancak R, Öztürk F. Childhood allergic disorders in Samsun, Turkey: discrepancy between reported and diagnosed. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17:635-8.
16. Tomaç N, Demirel F, Acun C, Ayoğlu F. Prevalence and risk factors for childhood asthma in Zonguldak, Turkey. *Allergy Asthma Proc* 2005;26:397-402.
17. Demir AU, Çelikel S, Karakaya G, Kalyoncu AF. Asthma and allergic diseases in school children from 1992 to 2007 with incidence data. *J Asthma* 2010;47:1128-35.
18. Demir E, Tanaç R, Can D, Gülen F, Yenigün A, Aksakal K. 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.
19. Saraçlar Y, Şekerel BE, Kalaycı Ö, Çetinkaya F, Adalıoğlu G, Tuncer A, et al. Prevalence of asthma symptoms in school children in Ankara, Turkey. *Respir Med* 1998;92:203-7.
20. Karaman Ö, Türkmen M, Uzuner N. Allergic disease prevalence in İzmir. *Allergy* 1997;52:689-90.
21. Türktaş İ, Selçuk ZT, Kalyoncu AF. Prevalence of asthma-associated symptoms in Turkish children. *Turk J Pediatr* 2001;43:1-11.

22. Kurt E, Metintaş S, Başıyigit İ, Bulut İ, Coşkun E, Dabak S, 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.
23. Kalyoncu AF, Selçuk ZT, Karakoca Y, Emri AS, Çöplü L, Şahin AA, et al. Prevalence of childhood asthma and allergic diseases in Ankara, Turkey. *Allergy* 1994;49:485-8.
24. Küçükodük S, Aydın M, Çetinkaya F, Dinç H, Gürses N, Saraçlar Y. The prevalence of asthma and other allergic diseases in a province of Turkey. *Turk J Pediatr* 1996;38:149-53.
25. Kalyoncu AF, Selçuk ZT, Enünlü T, Demir AU, Cöplü L, Şahin AA, 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.
26. Ersu R, Arman AR, Save D, Karadağ B, Karakoç F, Berkem M, et al. Prevalence of snoring and symptoms of sleep-disordered breathing in primary school children in İstanbul. *Chest* 2004;126:19-24.
27. Dinmezel S, Ögüs C, Erengin H, Çilli AO, Özdemir T. The prevalence of asthma, allergic rhinitis, and atopy in Antalya, Turkey. *Allergy Asthma Proc* 2005;26:403-9.
28. 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.
29. Şakar A, Yorgancıoğlu A, Dinç G, Yüksel H, Çelik P, Dağıldızı L, et al. The prevalence of asthma and allergic symptoms in Manisa, Turkey. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2006;24:17-25.
30. Akkurt İ, Sümer H, Özşahin SL, Gönülgür U, Özdemir L, Doğan O, et al. Prevalence of asthma and related symptoms in Sivas, Central Anatolia. *J Asthma* 2003;40:551-6.
31. Çelik G, Mungan D, Bavbek S, Sin B, Ediger D, Demirel Y, 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.
32. Kurt E, Metintaş S, Başıyigit İ, Bulut İ, Coşkun E, Dabak S, 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.
33. Ünal B, Ergör G, Horasan GD, Kalaça S, Sözmen K. Ed: Ünal B, Ergör G. T.C Sağlık Bakanlığı TC Sağlık Kurumu Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışması Ankara 2013.
34. Demir AU, Karakaya G, Bozkurt B, Şekerel 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.
35. Önes U, Akçay A, Tamay Z, Güler N, Zencir M. Rising trend of asthma prevalence among Turkish schoolchildren (ISAAC phases I and III). *Allergy* 2006;61:1448-53.
36. Bayram I, Güneşer-Kendirli S, Yılmaz M, Altıntaş DU, Alparslan N, Bingöl-Karakoç G. The prevalence of asthma and allergic diseases in children of school age in Adana in southern Turkey. *Turk J Pediatr* 2004;46:221-5.
37. Saraçlar Y, Kuyucu S, Tuncer A, Şekerel B, Saçkesen C, Kocabaş C. 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;91:477-84.
38. von Mutius E. The rising trends in asthma and allergic disease. *Clin Exp Allergy* 1998;28 (Suppl 5):45-9.
39. 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;124:438-48.
40. Akinbami LJ, Schoendorf KC. Trends in childhood asthma: prevalence, health care utilization, and mortality. *Pediatrics* 2002;110(2 Pt 1):315-22.
41. von Hertzen L, Haahtela T. Signs of reversing trends in prevalence of asthma. *Allergy* 2005;60:283-92.
42. Demir AU, Kalayci Ö, Kalyoncu AF. Time trend of asthma prevalence: ecological analysis of the investigations in schoolchildren in Turkey. 16<sup>th</sup> ERS Annual Congress, Munich, September 3, 2006. *Eur Respir J* 2006;28(Suppl 50):240.
43. Kendirli GS, Altıntaş DU, Alparslan N, Akmanlar N, Yurdakul Z, Bolat B. Prevalence of childhood allergic diseases in Adana, Southern Turkey. *Eur J Epidemiol* 1998;14:347-50.
44. Özdemir N, Uçgun İ, Metintaş S, Kolsuz M, Metintaş M. The prevalence of asthma and allergy among university freshmen in Eskişehir, Turkey. *Respir Med* 2000;94:536-41.
45. Zeyrek CD, Zeyrek F, Sevinç 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 Invest Allergol Clin Immunol* 2006;16:290-5.
46. Selçuk ZT, Demir AU, Tabakoğlu E, Çağlar T. Prevalence of asthma and allergic diseases in primary schoolchildren in Edirne, Turkey, two surveys 10 years apart. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:e711-7.
47. Güner SN, Göktürk B, Kılıç M, Özkiraz S. The prevalences of allergic diseases in rural and urban areas are similar. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2011;39:140-4.
48. Akçay A, Tamay Z, Hocaoglu AB, Ergin A, Güler N. Risk factors affecting asthma prevalence in adolescents living in İstanbul, Turkey. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2014;42:449-58.
49. Yıldız F, Karakoç G, Hamutcu RE, Yardım N, Ekinci B, Yorgancıoğlu A. Türkiye'de astım ve KOAH farkındalığının değerlendirilmesi (GARD Türkiye Projesi-Kronik Hava Yolları Hastalıkları Ulusal Kontrol Programı). *Tuberk Toraks* 2013;61:175-82.
50. Şekerel B, Gemicioğlu B, Sariano JB. Asthma insights and reality in Turkey (AIRET) study. *Respir Med* 2006;100:1850-4.
51. Çelik GE, Bavbek S, Paşaoğlu G, Mungan D, Abadoğlu O, Harmanacı E, et al. Direct medical cost of asthma in Ankara, Turkey. *Respiration* 2004;71:587-93.
52. Bavbek S, Mungan D, Türktaş H, Mısırlıgil Z, Gemicioğlu B; ADVISE Study Group. A cost-of-illness study estimating the direct cost per asthma exacerbation in Turkey. *Respir Med* 2011;105:541-8.
53. Şahin B, Tatar M. Factors affecting use of resources for asthma patients. *J Med Syst* 2006;30:395-403.
54. Beyhun NE, Çilingiroğlu N, Şekerel BE. The cost of childhood asthma and its determinants in Ankara, Turkey. *Turk J Pediatr* 2007;9:179-88.
55. Beyhun NE, Soyer OU, Kuyucu S, Sapan N, Altıntaş DU, Yüksel H, et al. A multi-center survey of childhood asthma in Turkey - I: The cost and its determinants. *Pediatr Allergy Immunol* 2009;20:72-80.

## BÖLÜM 1.2

## RİSK FAKTÖRLERİ

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 faktörlerin yanı sıra astım semptomlarını tetikleyen faktörler de vardır (Tablo 1.2.1) [1,2].

Astımın ortaya çıkmasında etkili risk faktörlerinin başında genetik faktörler gelir [3]. Astım alevlenmesine yol açan faktörler ise genellikle çevresel olanlardır. Genlerin hem kendi aralarında, hem de çevresel faktörler ile etkileşerek bireyin astıma eğilimini artırdıkları düşünülmektedir [4].

## 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.

**Tablo 1.2.1. Astımın ortaya çıkış ve gelişmesinde etkili risk faktörleri [1]**

## KİŞİSEL ETKENLER

## Genetik

Atopi

Bronş hiperreaktivitesi

## Epigenetik

Cinsiyet

Obezite

## ÇEVRESEL ETKENLER

## Allerjenler:

*İç ortam:* Ev tozu akarları, ev hayvanları (kedi, köpek), hamamböceği ve küf mantarları

*Dış ortam:* Polenler ve küf mantarları

*Mikroorganizmalar:* Hava yolu ve bağırsak flora bakterileri

*İnfeksiyonlar:* Özellikle viral etkenler

Mesleki duyarlılaştırıcılar

Sigara: Hem aktif hem de pasif içiciler

Hava kirliliği: İç ve dış ortam hava kirliliği

Diyet

Astımın patogeneğinde birçok gen rol oynamaktadır [4-6]. Şu ana kadar astımla ilişkili 600'ün üzerinde aday gen tanımlanmıştır [2]. Astım ile ilişkilendirilen aday genlerin sayısı yüksek olmasına rağmen, tekrarlayan çalışmalarda bu genlerden sadece birkaç tanesi çoğaltılabilmektedir. Astım ile ilişkilendirilmiş genler beta-2 adrenerejik reseptör geni, sitokinler, sinyal proteinleri ve Th<sub>1</sub> ve Th<sub>2</sub> hücre farklılaşmasında rol oynayan transkripsiyon faktörlerinin reseptör genlerini içermektedir. IL-4, IL4RA, IFNG, IFNGR1, STAT6, GATA3, ADAM, TBX21, IL-13, IL-13 reseptör, TLR4, CD14 ve FCER1B geni astımla ilişkilendirilmiş genlerden bazılarıdır [2-7]. Beta-2 agonistler dışında astımda steroidlere ve lökotrien antagonistlerine cevabı düzenleyen genler de bildirilmiştir [8,9]. Bu genlerle ilişkili genetik değişiklikler dört temel alanda olmaktadır:

- Allerjene spesifik IgE yapısında antikor üretimi (atopi),
- Hava yolu aşırı yanıtılılığında etkili olan genler,
- İnflamatuar mediyatörlerin sentezini etkileyen genler (sitokinler, kemokinler ve büyüme faktörleri),
- Th<sub>1</sub> ve Th<sub>2</sub> immün yanıt arasındaki dengenin belirlenmesi (hijyen hipotezi ile ilişkili olarak).

Çeşitli kromozomlar üzerinde astım ile ilişkili bölgeler tayin edilmişse de (örn. 5. kromozomun q27 bölgesinde hava yolu aşırı yanıtılığını düzenleyen gen ile serum IgE düzeyini belirleyen gen bir arada bulunmaktadır), astım veya atopi ile ilişkili spesifik bir gen henüz bulunamamıştır [4]. Astımda genlerin fonksiyonları hala tümüyle aydınlatılamamış olsa da farklı genlerde meydana gelen polimorfizmlerin astım gelişimini, astım ağırlığını ve astım tedavi yanıtını etkilediği pek çok çalışmayla gösterilmiştir [2].

## Epigenetik

Astımın patogeneğinde epigenetik değişikliklerin de rolü bulunmaktadır. Bu değişikliklerin hücre fenotipine etkisi kalıcıdır ve bir sonraki nesile aktarılabilecek niteliktedir [10,11]. Ancak epigenetik değişiklikler, genomik yapıyı değiştirmeden, DNA ve kromatin proteinlerini düzenlemektedir [10,11]. Epigenetik mekanizmalar DNA ve histonlar arasındaki ilişkiyi düzenleyerek, genlerin transkripsiyonel olarak aktif veya inaktif olmalarını sağlamaktadır [10]. Bu



değişiklikler DNA metilasyonu, histon asetilasyonu, fosforilasyonu ve anormal mikro RNA ekspresyonu gibi birtakım mekanizmalarla düzenlenmektedir [11]. Özellikle hava kirliliği ve çevresel sigara dumanı gibi bir takım çevresel etkenlere in utero maruziyet epigenetik değişiklikleri tetikleyerek immün sistemin Th<sub>2</sub> yönüne kaymasına yol açmakta ve astım riskini artırmaktadır [11]. Epigenetik mekanizmalarla düzenlenen astım ile ilişkili pek çok gen tanımlanmıştır. Tanımlanan bu genlerden bazıları IL4, IFNG, IL13, IL5, IFNG, CXCL10, FOXP3, HLA-G, TGFB ve IL12p35 genleridir [11].

### Obezite

Obezite tek başına astım riski ve prognozunda etkili bir faktördür [2]. Astım, vücut kitle indeksi > 30 kg/m<sup>2</sup> olanlarda daha sıklıkla gözlenmektedir ve daha güç kontrol edilmektedir. Obez astımlılar normal kilolu astımlılarla karşılaştırıldıklarında daha düşük solunum fonksiyonlarına ve daha fazla komorbid hastalıklara sahiptir [9,10]. Obezite çocuklarda da hava yolu inflamasyonunu artıran bir faktördür [12]. Obez astımlı çocuklar normal kilolu çocuklarla karşılaştırıldıklarında daha ağır astım semptomlarına sahiptir [13]. Obezitenin astım gelişimini nasıl artırdığı net olarak bilinmemektedir. Obezitenin genetik, hormonal ve nörojenik etkilerine ilave olarak akciğer mekaniği üzerinden solunum fonksiyonlarını etkilediği, pro-inflamatuar sitokinlerin salınımına sebep olduğu düşünülmektedir. Buna bağlı olarak obez astımlılar düşük ekspiratuar rezerv volümüne ve artmış hava yolu düz kas plastisitesine sahiptir. Ayrıca adipoz dokudan IL-6, tümör nekroz faktörü (TNF)-α ve eotaksin gibi çeşitli pro-inflamatuar mediyatörler salınmaktadır [14]. Leptin, adiponektin ve ghrelin gibi belli mediyatörlerin hava yolu fonksiyonunu etkilemesi ve astıma eğilimi artırması da söz konusu olabilir [1,15-18]. Ayrıca artmış serum leptin düzeyi kötü astım kontrolü ile de ilişkili olabilir [18]. Ülkemizde astım fenotiplerinin değerlendirildiği bir çalışmada ülkemizdeki astımlıların %36'sının obez olduğu görülmüştür [19]. Obez astımlılar normal kilolu astımlılarla karşılaştırıldığında daha düşük FEV<sub>1</sub> değerlerine ve daha geç başlangıçlı astım fenotipine sahiptir [19]. Ülkemizde yapılmış başka bir çalışmada da astıma eşlik eden en önemli komorbidelerden birinin obezite olduğu gösterilmiştir [20].

### Cinsiyet

Erkek cinsiyet çocukluk dönemi astımı için önemli bir risk faktörüdür. On dört yaşından önceki dönemde astım prevalansı erkek çocuklarında kız çocuklarının yaklaşık iki katı olarak bulunmuştur [1,20,21]. Yaş ilerledikçe bu fark kapanmakta, yetişkin döneme gelindiğinde astım kadınlarda daha sık görülür hale gelmektedir [1]. Bunlara ek olarak cinsiyet, hastalığın kalıcılığını ve klinik remisyonunu da etkileyebilmektedir [22].

### ÇEVRESEL FAKTÖRLER

Astımın ortaya çıkmasında rol oynayan çevresel faktörler, aynı zamanda hastalık semptomlarının artmasına da 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 astım gelişimindeki rolleri tam aydınlatılamamıştır [1,23,24]. Yenidoğan döneminden başlayan kohort çalışmaları, ev tozu akar allerjenleri, kedi ve köpek tüyü ile *Aspergillus*'un üç yaşına kadar astım benzeri semptomlar için risk faktörü olduklarını düşündürmektedir [1,25]. Allerjen teması ve çocuklardaki duyarlanma arasındaki ilişkinin allerjene, allerjen dozuna, maruziyet süresine, 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, diğer çalışmalar bunu doğrulamamıştır [26-29]. Hamam böceğinin allerjik duyarlanma için önemli bir neden olduğu gösterilmiştir [23,30,31]. Kedi ve köpeklerin rolünü araştıran bazı çalışmalarda, erken yaşlarda bu allerjenlere maruziyetin, allerjik sensitizasyon ve astım gelişimine karşı koruyucu olabileceği gösterilmişken, diğer çalışmalar bu tür maruziyetin allerjik duyarlanma riskini artırabileceğini ileri sürmüştür [32,34]. Bununla beraber kırsal kesimde yetişen çocuklarda astım prevalansı genel olarak düşük bulunmuştur [1,35,36]. Bu durum hijyen hipotezi ile açıklanmaktadır [37].

Atopi varlığı çocuklarda ve genç erişkinlerde astım sıklığını artırmaktadır. Ayrıca son yıllardaki çalışmalar allerjik duyarlanmanın daha ileri yaşlarda da astım görülme sıklığını artırdığı yönündedir [38-40]. Ev tozu akarları, küf ve hamam böceği allerjenleri erişkin astımı için önemli risk faktörleridir [38-40]. Ayrıca polen duyarlılığı özellikle de *Parietaria* polen duyarlılığı erişkin astımı için bir risk faktörü olarak bulunmuştur [41]. Mevsimsel allerjik riniti olan erişkin hastaların değerlendirildiği bir çalışmada hastalar deri prick test sonuçlarına göre dört ayrı gruba ayrılmıştır:

- Herhangi bir allerjene duyarlılık saptanmayan grup,
- Monopolen duyarlılığı: tek bir polen allerjenine duyarlılık,
- Polipolen duyarlılığı: birden çok polen allerjenine duyarlılık,
- Ev tozu akar duyarlılığı: ev tozu akarı ve/veya diğer allerjen duyarlılığı.

Bu çalışmada, deri prick testinde allerjen duyarlılığı gösterilmemiş ve ev tozu akarı duyarlılığı saptanmış gruplarda monopolen ve polipolen duyarlı olan gruplara göre astım riski belirgin olarak yüksek saptanmıştır [42].

### Mikroorganizmalar

Son dönemlerde moleküler yöntemlerin gelişmesiyle birlikte karışık mikroorganizma topluluklarından kültür bağımsız şekilde mikroorganizmaları belirlemek ve sınıflandırmak mümkün olmuştur. Mikrobiyota belirli bir ekosistemdeki mikroorganizmaları belirlemeyi sağlayan gen temelli bir biyobelirteçtir. Hava yolları ve bağırsak mukozasında bulunan çeşitli mikroorganizma topluluklarının gen temelli yeni yöntemlerle belirlenmesiyle birlikte, mikrobiyotanın astım gelişiminde ve progresyonunda önemli bir rol oynadığına dair de pek çok yeni kanıt ortaya çıkmıştır [43-44]. Çalışmalarda, allerjik duyarlılığı olan bebeklerin bağırsak florasında daha düşük

sayıda *Lactobacilli*, *Bacteroides* ve *Bifidobacteria* türleri ve daha yüksek sayıda koliform bakteriler, *Clostridia* ve *enterokok* türleri elde edilmiştir [43,44]. Bağırsak kommensal bakteri kompozisyonundaki değişikliklerin immün matürasyonu erken bebeklik döneminde etkilediği ve immün yanıtın Th<sub>2</sub> yönünde gelişmesine yol açtığı düşünülmektedir [43,44]. Genel olarak üst hava yollarında daha fazla kommensal bakteri olduğu, alt solunum yollarında ise daha az bakteri olduğu düşünülse de genetik bazı çalışmaları birlikte alt hava yolu mukozasında da pek çok çeşitte mikroorganizma tespit edilmiştir [43,44]. Alt solunum yolu mikrobiyotası ve astım ilişkisini araştıran çalışmalar özellikle *Proteobacteria* ailesine ait bakterilerin astım patogeneğinde etkili olabileceğini düşündürmektedir [43,44].

### İnfeksiyonlar

Viral ve bakteriyel infeksiyonlar, astım patogeneğinde önemli faktörlerdir [2]. Astımlılar ayrıca atopi, sistemik ve mukozal immünitedeki çeşitli değişiklikler dolayısıyla bakteriyel ve viral infeksiyonlara daha duyarlıdır [2]. İnfant döneminde, respiratuvar sinsityal virüs (RSV) ve parainfluenza virüsü bronşiolite yol açabilmekte ve ortaya çıkan semptomlar çocukluk astımındaki semptomları taklit edebilmektedir [45,46]. Bir dizi uzun dönemli prospektif çalışma, hastane başvurularında RSV saptanan çocukların uzun dönemde yaklaşık %40'ında hışıltılı solunumun devam edeceğini veya ileri çocukluk dönemlerinde astım olacaklarını göstermiştir [47]. Diğer yandan bazı çalışmalar, kızamık, hatta RSV infeksiyonları gibi erken çocukluk döneminde geçirilen bazı infeksiyonların astım gelişimine karşı koruyucu olabileceğini ileri sürmüştür [48,49]. Astımdaki "hijyen hipotezi" de erken çocukluk döneminde infeksiyonlara maruziyetin, çocuğun immün sistemini "nonallerjik" yola kanallı edeceğini ve astım ile birlikte diğer allerjik hastalıkların riskini de azaltabileceğini ileri sürmüştür [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 infeksiyon riski artarken, bu durum ileriki yıllarda allerjik hastalık ve astım gelişme riskine karşı koruyucu olabilmektedir [1]. Diğer yandan, atopi ve viral infeksiyonlar arasındaki ilişki oldukça karmaşıktır [50]. Atopik durum, alt solunum yollarının viral infeksiyonlara olan yanıtını etkilemekte, daha sonra viral infeksiyonlar allerjik duyarlanmanın oluşumuna katkıda bulunmaktadır. Bu etkileşim bireyler eş zamanlı olarak allerjenlere ve viral infeksiyonlara maruz kaldıklarında ortaya çıkmaktadır.

### Meslek Astımına Neden Olan Faktörler

Üç yüzden fazla maddenin mesleki astım ile ilişkili olduğu bulunmuştur [1,51,52]. Bu maddeler arasında, izosiyanatlar gibi ileri derecede reaktif küçük moleküller, immünojen olarak bilinen ve hava yolu yanıtını 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, mesleki duyarlaştırıcıların

çalışma yaşındaki erişkin astımının yaklaşık 10'da birinden sorumlu olduğu tahmin edilmektedir [51,53,54].

Mesleki astım oluşumunda, çoğunlukla immünolojik mekanizmalar (IgE aracılıklı ve hücreli) sorumlu olup, hastalığın ortaya çıkmasında maruziyetin başlangıcından itibaren aylar veya yıllar süren bir zamana ihtiyaç duyulmaktadır [55]. Hastalığın ortaya çıkması için gerekli duyarlaştırıcı dozu kişiden kişiye değişiklik göstermektedir. Çok yüksek dozlardaki iritan maruziyeti bazen "irritanların neden olduğu astım" yol açmakta ve bu astım tipi non-atopik bireylerde bile görülebilmektedir [55].

### Sigara

Sigara içmek astım gelişimi için bir risk faktörüdür [2]. Çocuklarda prenatal ve postnatal dönemde tütün dumanına maruziyet astım sıklığını belirgin olarak artırmaktadır [2]. Annenin gebelik döneminde sigara içmesi bebeğin akciğer gelişimini olumsuz etkiler. Anneleri sigara içen infantlarda, hayatlarının ilk yılında hışıltılı solunum görülme olasılığı annesi sigara içmeyen infantlara göre 4 kat daha yüksektir [1,56]. Sigara dumanına maruziyet adolesan ve erişkinlerde de astım gelişimini belirgin olarak artırmaktadır [2,57]. Sigara içen astımlılarda içmeyenlere göre astım kontrolünü sağlamak daha güçtür [2]. Sigaranın hava yollarındaki inflamasyonu artırması, inhaler ve sistemik steroidlere direnç gelişimine yol açmasının astım kontrolünü bozmada etkili olduğu düşünülmektedir [2,58]. Ülkemizde yapılan bir çalışmada astımlılarda sigara içme oranı genel popülasyona göre daha düşük saptanmıştır [59].

### İç ve Dış Ortam Hava Kirliliği

İç ve dış ortam hava kirliliği, astım gelişiminde ve astım semptomlarının tetiklenmesinde önemli bir risk faktörüdür [2]. Pek çok kirliletiçi, iç ortam havasında dış ortama göre daha fazla bulunmaktadır [2,60]. İç ortam hava kirliliği tütün ve biomassdan kaynaklanan duman ve buharlar, pestisid ve çeşitli ev malzemeleri, bina yapımında kullanılan asbest ve formaldehid gibi maddeler, küf, ev tozu akarları, hamam böceği ve endotoksinler gibi pek çok farklı kaynak sonucu meydana gelmektedir [60]. İç ortam kirlileticilerinden astım ile ilişkisi en çok çalışılan kirlileticiler partiküler madde (PM) ve nitrojen dioksit (NO<sub>2</sub>)'dir. Bu kirlileticilere maruz kalan astımlı çocuklarda astım semptomlarının belirgin olarak daha fazla olduğu gösterilmiştir [2]. Dış ortam hava kirliliği ile astım arasındaki nedensel ilişki ise hala tartışmalıdır [61]. Hava kirliliğinin olduğu ortamda büyüyen çocuklarda akciğer gelişimi kısıtlı olmakla beraber, bunun astıma yol açıp açmadığı bilinmemektedir [1,62]. Diğer yandan, astım alevlenmeleri ve astıma bağlı hastane başvuruları ile hava kirliliği düzeylerindeki artışlar arasında ilişki olduğu birçok çalışmada gözlenmiştir [1,63,64]. Dış ortam kirlileticilerinden astım ile ilişkisi en çok çalışılan kirlileticilerden biri de PM'dir [2]. PM kirliliği ile prematür doğumlar, solunumsal semptomlarda artış, solunum fonksiyonlarında bozulma, akciğer yapısı ve dokusunda değişiklik ve solunumsal savunma mekanizmalarında bozukluk arasında bir ilişki olduğu pek çok çalışma ile gösterilmiştir [60].



Tablo 1.2.2. Meslek astımına yol açan bazı ajanlar [1]

| Meslek/mesleki alan          | Ajan                                                                                                                                          |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                              | Hayvansal ve bitkisel proteinler                                                                                                              |
| Fırıncılar                   | Un, amilaz                                                                                                                                    |
| Mandıracılar                 | Depo akarları                                                                                                                                 |
| Deterjan üretimi             | <i>Bacillus subtilis</i> enzimleri                                                                                                            |
| 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, <i>Aspergillus</i> tozları, Ragweed-Ambrossia ve çimen polenleri                                                               |
| Sağlık çalışanları           | Psyllium, lateks                                                                                                                              |
| Kanatlı yetiştiricileri      | Kanatlı akarları, dışkı, tüy                                                                                                                  |
| Araştırmacılar, veterinerler | Böcek, tüy, idrar proteinleri                                                                                                                 |
| Hızarıcılar, marangozlar     | Odun tozları                                                                                                                                  |
| Gemi yüklemede çalışanlar    | Tahıl tozları                                                                                                                                 |
| İpek işletmeciliği           | İpek böceği güvesi ve larvası                                                                                                                 |
|                              | <b>İnorganik kimyasallar</b>                                                                                                                  |
| Güzellik salonu çalışanları  | Persülfat                                                                                                                                     |
| Kaplamacılar                 | Nikel tuzları                                                                                                                                 |
| Rafineri işçileri            | Platinum tuzları, vanadium                                                                                                                    |
|                              | <b>Organik kimyasallar</b>                                                                                                                    |
| Otomobil boyama              | Etonolamin, diizosiyanatlar                                                                                                                   |
| Hastane çalışanları          | Dezenfektanlar (sülfatiazol, kloramin, formaldehid, gluteraldehid), lateks                                                                    |
| İmalat                       | Antibiyotikler, piperazin, metildopa, salbutamol, simetidin                                                                                   |
| Sünger işleme                | Formaldehid, etilen diamin, ftalik anhidrid                                                                                                   |
| Plastik endüstrisi           | Toluen diizosiyanat, heksametil diizosiyanat, difenilmetil izosiyanat, ftalik anhidrid, trimellitlik anhidrid, heksametil tetramin akrilatlar |

## Diyet

Astım gelişiminde diyetin, özellikle anne sütünün rolü yoğun araştırma konusu olmuştur. Yapılan çalışmalarda inek sütünden veya soya proteininden elde edilen hazır mamalar ile beslenen çocuklarda, anneleri tarafından emzirilen çocuklara göre daha yüksek oranlarda hışıltılı solunum ortaya çıktığı bulunmuştur [65,66]. 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 bulunduğu ileri sürülmektedir [66]. Yakın zamanda yayınlanan sistemik bir derleme sonucunda vitamin C, E, D alımı, Akdeniz tipi beslenme ve meyve tüketimi ile astım gelişimi arasında negatif bir ilişki olduğu bildirilmiştir [67]. Özellikle çocuklarda diyetle alınan oksidanların astım üzerine koruyucu etkisi çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir [67]. Ancak randomize kontrollü çalışmaların sonuçları astım gelişimini önlemek ve astım semptomlarını iyileştirmek için çocuk ve erişkinlerde diyetle ek antioksidan alımını şu an için destekler sonuçlara sahip değildir [67].

## KAYNAKLAR

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Update 2015). Available from: [http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA\\_Report\\_2015.pdf](http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2015.pdf).
2. Toskala E, Kennedy DW. Asthma risk factors. Int Forum Allergy Rhinol 2015;5(Suppl 1):S11-6.
3. Ober C. Perspectives on the past decade of asthma genetics. J Allergy Clin Immunol 2005;116:274-8.
4. Holgate ST. Genetic and environmental interaction in allergy and asthma. J Allergy Clin Immunol 1999;104:1139-46.
5. Saçkesen C, Karaaslan C, Keskin Ö, 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.
6. Şahiner ÜM, Semic-Jusufagic A, Curtin JA, et al. Polymorphisms of endotoxin pathway and endotoxin exposure: in vitro IgE synthesis and replication in a birth cohort. Allergy 2014;69:1648-58.
7. 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.
8. Ito K, Chung KF, Adcock IM. Update on glucocorticoid action and resistance. J Allergy Clin Immunol 2006;117:522-43.
9. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. BMJ 1989;299:1259-60.
10. Duru S, Kurt EB. Astım, çevre ve epigenetik. Tuberk Toraks 2014;62:165-9.

11. Ho SM. Environmental epigenetics of asthma: an update. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:453-65.
12. Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:661-6.
13. Saint-Pierre P, Bourdin A, Chanez P, Daures JP, Godard P. Are overweight asthmatics more difficult to control? *Allergy* 2006;61:79-84.
14. Rasmussen F, Hancox RJ. Mechanisms of obesity in asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2014;14:35-43.
15. Erkoçoğlu M, Kaya A, Özcan C, et al. The effect of obesity on the level of fractional exhaled nitric oxide in children with asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2013;162:156-62.
16. Yüksel H, Sogut A, Ö, Onur E, Dinç G. Role of adipokines and hormones of obesity in childhood asthma. *Allergy Asthma Immunol Res* 2012;4:98-103.
17. Güler N, Kırerleri E, Öneş Ü, et al. Leptin: does it have any role in childhood asthma? *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:254-9.
18. Kılıç H, Oguzulgen IK, Bakır F, Turktas H. Asthma in obese women: outcomes and factors involved. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011;21:290-6.
19. Yıldız F, Mungan D, Gemicioğlu B, et al. Asthma phenotypes in Turkey: a multicenter cross-sectional study in adult asthmatics; PHENOTURK study. *Clin Respir J* 2015 Jun 15. doi: 10.1111/crj.12326.
20. Erdoğan T, Karakaya G, Kalyoncu AF. Comorbid diseases in aspirin-exacerbated respiratory disease, and asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2015;43:442-8.
21. Selçuk ZT, Çağlar T, Enünlü T, Topal T. The prevalence of allergic diseases in primary school children in Edirne, Turkey. *Clin Exp Allergy* 1997;27:262-9.
22. Şekerel 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.
23. Mungan D, Çelik G, Bavbek S, Mısırlıgil Z. Pet allergy: how important for Turkey where there is a low pet ownership rate. *Allergy Asthma Proc* 2003;24:137-42.
24. 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;5:451-5.
25. 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.
26. 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.
27. Mungan D, Çelik G, Sin B, et al. Characteristic features of cockroach hypersensitivity in Turkish asthmatic patients. *Allergy* 1998;53:870-3.
28. Akçakaya N, Çokuğraş H, Camcıoğlu Y, Özdemir M. Skin test hypersensitivity for childhood asthma in Istanbul during a period of 16 years. *Allergol Immunopathol* 2005;33:15-9.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. Çelik G, Sin B, Keskin S, et al. Risk factors determining allergic airway diseases in Turkish subjects. *J Asthma* 2002;39:383-90.
36. Kurt E, Metintaş S, Başıyigit 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.
37. 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.
38. Jaakkola MS, Jeromnimon A, Jaakkola JJ. Are atopy and specific IgE to mites and molds important for adult asthma? *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:642e648.
39. Öztürk AB, Özyigit Pür L, Köstek O, Keskin H. Association between asthma self-management knowledge and asthma control in the elderly. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015;114:480-4.
40. Busse PJ, Cohn RD, Salo PM, Zeldin DC. Characteristics of allergic sensitization among asthmatic adults older than 55 years: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2005e2006. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;110:247e252.
41. Di Lorenzo G, Mansueto P, Melluso M, et al. Non-specific airway hyperresponsiveness in mono-sensitive Sicilian patients with allergic rhinitis. Its relationship to total serum IgE levels and blood eosinophils during and out of the pollen season. *Clin Exp Allergy* 1997;27:1052-9.
42. Çelikel S, Işık SR, Demir AU, Karakaya G, Kalyoncu AF. Risk factors for asthma and other allergic diseases in seasonal rhinitis. *J Asthma* 2008;45:710-4.
43. Huang YJ, Boushey HA. The microbiome in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:25-30.
44. Panzer AR, Lynch SV. Influence and effect of the human microbiome in allergy and asthma. *Curr Opin Rheumatol* 2015;27:373-80.
45. 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.
46. Gern JE, Busse WW. Relationship of viral infections to wheezing illnesses and asthma. *Nat Rev Immunol* 2002;2:132-8.
47. 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.
48. 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.
49. Shaheen SO, Aaby P, Hall AJ, et al. Measles and atopy in Guinea-Bissau. *Lancet* 1996;347:1792-6.
50. 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.
51. Çımrın AH. Meslek astımı-Türkiye gerçeği. *Toraks Dergisi* 2000;1:87-89.
52. Akpınar-Elçi M, Çımrın AH, Elçi OC. Prevalence and risk factors of occupational asthma among hairdressers in Turkey. *J Occup Environ Med* 2002;44:585-90.
53. Blanc PD, Toren K. How much adult asthma can be attributed to occupational factors? *Am J Med* 1999;107:580-7.

54. 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.
55. Sastre J, Vandenplas O, Park HS. Pathogenesis of occupational asthma. *Eur Respir J* 2003;22:364-73.
56. 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.
57. Kalyoncu AF, Demir AU, Özçakar B, et al. Asthma and allergy in Turkish university students: two cross-sectional surveys 5 years apart. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2001;29:264-71.
58. 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.
59. Yıldız F, Dursun AB, Dişçi R; PASTE Study Group. Prevalence of asthmatic smokers: Turkish experience (PASTE Study). *Clin Respir J* 2014;8:350-6.
60. Öztürk AB, Bayram H. Solunum Sistemi ve Hastalıkları. Ed: Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A, İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık, 2010;2:1635.
61. 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.
62. 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.
63. Bayram H, Dikensoy Ö. Hava kirliliği ve solunum sağlığına etkileri. *Tuberk Toraks* 2006;54:80-9.
64. 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.
65. Devereux G, Seaton A. Diet as a risk factor for atopy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1109-17.
66. Demir AU, Karakaya G, Bozkurt B, et al. Asthma and allergic diseases in school children: third cross-sectional survey in the same primary school in Ankara, Turkey. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:531-8.
67. Garcia-Larsen V, Del Giacco SR, et al. Asthma and dietary intake: an overview of systematic reviews EAACI Diet, Lifestyle and Asthma Task Force. *Allergy* 2015 Oct 27. doi: 10.1111/all.12800.

## BÖLÜM 1.3

## PATOGENEZ

Astım hava yollarının inflamatuvar bir hastalığı olup karakteristik patofizyolojik değişikliklerle sonuçlanan birçok inflamatuvar hücre ve mediyatörleri içerir [1,2]. Bu inflamasyonun hava yolu aşırı duyarlılığı ve astım semptomları ile güçlü ilişkisi de bilinmektedir.

**HAVA YOLU İNFLAMASYONUNUN TEMEL ÖZELLİKLERİ**

Semptomlar epizodik olsa da astımdaki hava yolu inflamasyonu sürekli. Astım şiddeti ile inflamasyonun yoğunluğu arasındaki ilişki net olarak gösterilememiştir [3]. İnflamasyon pek çok hastada burun ve üst hava yollarını içeren tüm hava yollarını etkiler ancak fizyolojik etkileri ana bronşlarda en belirgindir. Astım büyük hava yolları ile beraber daha küçük bronşları ve bronşyolları da etkileyebilir [4]. Allerjik, non-allerjik veya aspirinle indüklenen astım olmak üzere astımın bütün klinik formlarında hava yollarında kronik bir inflamasyon vardır [4]. Hava yolu inflamasyonuna hava yolu düz kasları ve subepitelial lamina retikularisin kalınlaşması, hava yolu duvarında matriks birikimi, mikrodamarlarda ve sinir ağlarında artış, artmış submukozal bezler ve mukoza metaplazisi eşlik eder [4]. Mukus tıkaçları astımlı hastaların hava yollarında daha fazla tıkanmaya neden olur [4]. Mukus tıkaçları, mukus, serum proteinleri, inflamatuvar hücreler ve hücre artıklarından (nükleik asit, eozinofil granül proteinleri) meydana gelir [4]. Fatal astımda aşırı mukus üretimi submukozal bezlerin hipertrofisi ve hiperplazisine bağlıdır [4]. Hastalığın süresi ve şiddetine bağlı olarak hava yolu duvarı kalınlaşır [4]. İnflamatuvar ödem ve proteoglikanların süzülmesi vb. nedenlerle hava yolu duvar kalınlığı daha da artabilir [4]. Goblet hücre hiperplazisi ve hipertrofisi T yardımcı hücre tip 2 (Th<sub>2</sub>) inflamasyonunun bir sonucudur [4]. IL-4, IL-5, IL-9 ve IL-13 gibi sitokinlerin etkisiyle epitelyal hasar ve strese sorumlu epitelyal growth faktör (EGF) gibi büyüme faktörleri salgınır [4].

**a. İnflamatuvar hücreler:** Astımda inflamatuvar hücreler çok çeşitlidir [4]. Temel olarak inflamasyonda etkili olan hücreler eozinofiller olmakla birlikte, hava yolu inflamasyonunda mast hücreleri, dendritik hücreler, makrofaj, doğal killer T (NKT) hücreleri, Th<sub>2</sub> lenfositleri ve nötrofiller de rol oynar [1,4]. (Tablo 1.3.1).

**b. Hava yolu yapısal hücreleri:** İnflamatuvar hücreler dışında epitelyal, düz kas, endotel hücreleri; fibroblastlar, myofibroblastlar

**Tablo 1.3.1. Astımlı hava yollarındaki inflamatuvar hücreler [1,4]**

**Mast hücreleri:** Aktive mukozal mast hücreleri bronkokonstrüktör mediyatörlerin (histamin, sisteinil lökotrienler, prostoglandin D<sub>2</sub>) salınımına sebep olurlar. Bu hücreler allerjenler tarafından yüksek afiniteli IgE reseptörleri aracılığı ile aktive edilirler. Ayrıca egzersizle indüklenen bronkokonstrüksiyonda olduğu gibi ozmotik uyarılarla da indüklenebilirler. Hava yolu düz kas hücrelerinde artmış mast hücreleri hava yolu aşırı duyarlılığı ile ilişkilidir. Astımda mukozal mast hücreleri sadece sayısal olarak artmaz, granül salgılanmasını da artırır. Mukozal mast hücrelerinin çoğunluğu T hücreye bağımlı olan triptaz pozitif (MCT) tiptedir. Buna karşın hava yolu duvarının daha derininde ve düz kas demetleri arasında mast hücreleri hem triptaz hem de baskın ve kök hücre faktörüne daha fazla bağımlı olan kimaz (MCTC) içerir. Astımın şiddeti arttığında epitelde, submukozada ve hava yollarında MCTC sayısı artar.

**Eozinofiller:** Hava yollarında artmış sayıda bulunur. Hem büyük hem de küçük hava yollarındaki eozinofiller tarafından bronşiyal epitel ve submukozanın infiltrasyonu astımda karakteristiktir. Eozinofiller hava yolu epitel hücrelerine zarar verebilecek çeşitli proteinlerin salınımına sebep olurlar. Ayrıca büyüme faktörlerinin salınımına ve hava yolunun yeniden yapılanmasında da rol oynadıkları düşünülmektedir.

**T lenfositler:** Hava yollarında artmış sayıda bulunur, IL-4, IL-5, IL-9 ve IL-13 gibi eozinofilik inflamasyonda ve B hücrelerinin IgE üretiminde rol alan spesifik sitokinlerin salınımını sağlarlar. Th<sub>2</sub> hücrelerindeki artış Treg hücrelerindeki azalmaya bağlı olabilir. Ayrıca yüksek oranda Th<sub>1</sub> ve Th<sub>2</sub> sitokinleri salınımına sebep olan NKT hücrelerinde de bir artış olabilir.

**Dendritik hücreler:** Allerjenleri hava yolu yüzeyinden alır ve lenf nodlarına göç ederler. Burada Treg hücreleri ile iletişime geçerek, naif T hücrelerinden Th<sub>2</sub> sitokinlerinin salınımını stimüle ederler.

**Makrofajlar:** Hava yollarında artmış sayıda bulunurlar, düşük afiniteli IgE reseptörleri aracılığıyla allerjenler tarafından aktive edilerek inflamatuvar mediyatörlerin salınımına sebep olurlar.

**Nötrofiller:** Ağır astımlıların ve sigara içen astımlıların balgamlarında ve hava yollarında artmış sayıda bulunurlar. Bu hücrelerin patofizyolojik rolleri belirsizdir. Glukokortikoid tedaviye bağlı olarak da sayıları artabilir.

lastlar ve hava yolları sinirleri de inflamasyonda rol alan hava yolu yapısal hücreleridir [1,3-11] (Tablo 1.3.2).

**Mediyatörler:** Astımla ilişkili çok sayıda mediyatörün olduğu ve bunların hava yollarındaki karmaşık inflamasyonu yönettikleri artık bilinmektedir. Astım patogeneğinde rol alan anah-

**Tablo 1.3.2. Astım patogenezinde rol oynayan hava yolu yapısal hücreleri [1,4]**

**Hava yolu epitel hücreleri:** Kemokinler, lipid mediyatörler ve sitokinler gibi çeşitli inflammatuar proteinlerin salınımını sağlarlar. Virüsler, allerjenler ve hava kirleticileri, epitel hücreleri ile etkileşim halindedir. Bronşiyal epiteldeki hasar kronik astımın karakteristik kanıtıdır. Epitelyal hasar bazal hücrelerden kolumnar hücrelerin ayrılmasına rol açar. Astımlı hastaların balgamlarında “Creola cisimcikleri” olarak bilinen deskuame epitel hücreleri atılır.

**Hava yolu düz kas hücreleri:** Benzer inflammatuar proteinlerin epitel hücrelerine salınımını sağlarlar.

**Endotel hücreleri:** İnflammatuar hücrelerin dolaşımdan çıkıp hava yolunda toplanmalarında rol oynarlar.

**Fibroblast ve miyofibroblastlar:** Hava yolu yeniden yapılanmasında rol oynayan kollajen ve proteoglikan gibi bağ doku komponentlerini üretirler.

**Hava yolu sinirleri:** Kolinerjik sinirler hava yolundaki refleks tetikleyiciler vasıtasıyla aktive olabilir, bronkokonstrüksiyon ve mukus sekresyonuna sebep olabilirler. Nörotrofinler gibi inflammatuar uyarılarla aktive olan duyuşal sinirler, refleks değişikliklere, öksürük ve göğüs sıkışması gibi semptomlara ve inflammatuar nöropeptidlerin salınımına sebep olabilir.

**Tablo 1.3.3. Astımda anahtar mediyatörler [4]**

**Kemokinler:** Hava yolu epitel hücreleri tarafından salınırlar, inflammatuar hücrelerin dokuya göçünde rol alırlar.

**Sisteinil-Lökotrienler:** Mast hücreleri ve eozinofillerden salınan pro-inflammatuar ve potent bronkokonstrüktör mediyatörlerdir.

**Sitokinler:** Astımda inflammatuar yanıtı oluştururlar ve hastalık şiddetini belirlerler. IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$ ; inflamasyonda, GM-CSF; eozinofillerin yaşam süresinin uzamasında,

IL-5; eozinofillerin farklılaşmasında, IL-4; Th<sub>2</sub> farklılaşmasında, IL-13; IgE oluşumunda gerekli sitokinlerdir.

**Histamin:** Mast hücrelerinden salınır. Bronkokonstrüksiyon ve inflamasyona katkıda bulunur.

**Nitrik Oksit (NO):** Potent bir vazodilatatördür. Hava yolu epitel hücrelerindeki nitrik oksit sentazın aktivasyonu ile üretilir.

**Prostaglandin D<sub>2</sub>:** Mast hücrelerinden salınan bir bronkokonstrüktördür. Th<sub>2</sub> hücrelerinin hava yoluna göçünde rol oynar.

tar mediyatörler kemokinler, sisteinil lökotrienler; IL1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , GM-CSF, IL-4, IL-5 ve IL-13’ü içeren sitokinler; histamin, nitrik oksit ve prostaglandin D<sub>2</sub>’dir [1,4,12-17] (Tablo 1.3.3).

**Hava yolundaki yapısal değişiklikler:** Astım hastalarının hava yollarında inflammatuar yanıtı ek olarak, hava yolu yeniden yapılanması (remodelling) olarak adlandırılan karakteristik yapısal değişiklikler olmaktadır [18,19]. Bu değişikliklerin bir kısmı astımın ağırlığı ile ilişkilidir ve hava yollarında rölaf olarak irreverzibl darlıkla sonuçlanabilir. Astımlı hastalarda subepitelyal bazal membran kalınlaşmıştır [4]. Subepitelyal bazal membran kalınlaşması lamina retikularis ile sınırlıdır. Lamina rara ve lamina densa değişmemiştir [4]. Kollajen proteinleri ekstrasellüler matriksin temel bileşenidir. Tip IV kollajen normal bazal membranın temel bileşenidir [4].

**Tablo 1.3.4. Hava yolundaki yapısal değişiklikler [1]**

Kollajen liflerinin ve proteoglikanların bazal membran altında toplanması ile subepitelyal fibrozis meydana gelir.

Düz kas hücreleri hipertrofi ve hiperplaziye uğrar ve hava yolu duvarı kalınlaşır. Bu hastalık ağırlığı ile ilişkilidir.

Hava yolu duvarındaki kan damarları vasküler endotelial growth faktör (VEGF) gibi çeşitli büyüme faktörleri sonucu proliferer olur ve bu büyüme faktörleri hava yolu duvarı kalınlaşmasına katkıda bulunur.

Goblet hücreleri ve submukozal glandların artışına bağlı olarak mukus sekresyonu artar.

Kalınlaşan retiküler tabaka çoğunlukla tip III ve tip V kollajenden oluşur. Daha az oranda tip I ve fibronektin içerir [4]. Astımda laminin ve kollajen tip IV dağılımı değişmemektedir [4]. Astımda hava yolu düz kaslarında hipertrofi ve hiperplazi gibi yapısal değişiklikler meydana gelir [4]. Bu değişiklikler hipertrofiden çok hiperplazidir [4]. Bunun sonucunda bronş lümeni daralır. Aynı zamanda, kan damarlarında proliferasyon ve mukus sekresyonunda da artış olur [1,20,21] (Şekil 1, Tablo-1.3.4).

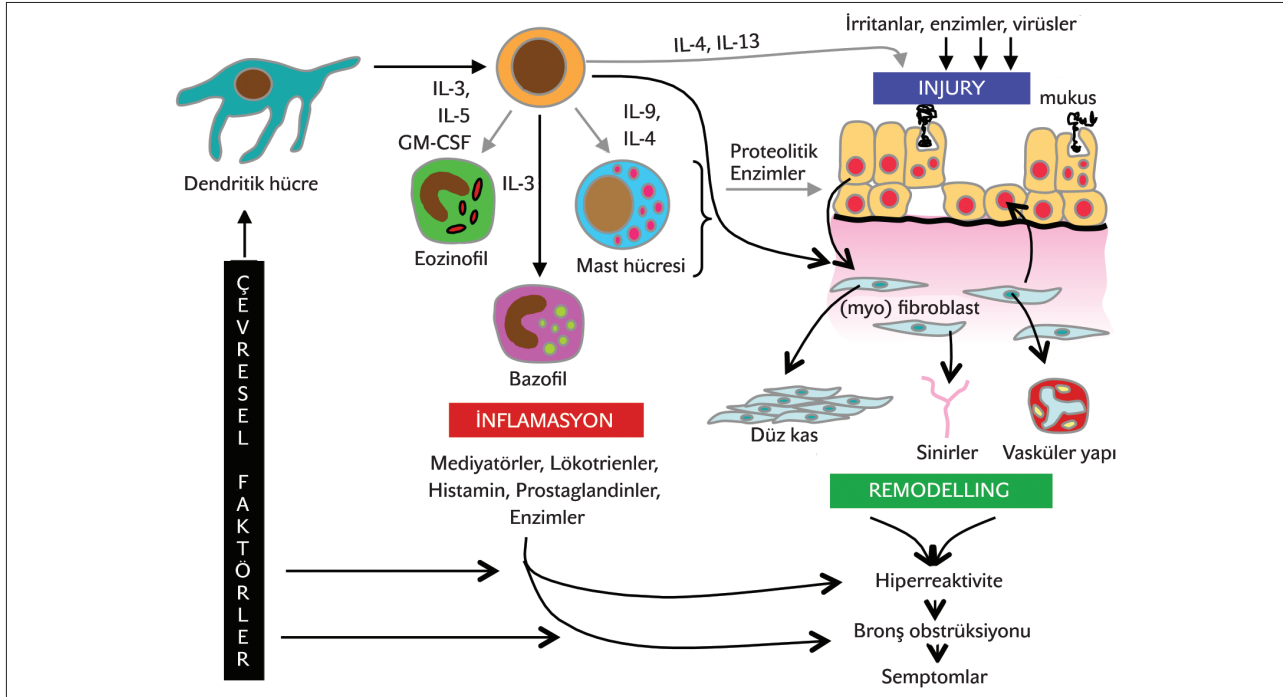
### Fizyopatoloji

**Hava yolu daralması** semptom ve fizyolojik değişikliklere yol açan asıl olaydır. Hava yollarındaki düz kas kontraksiyonu, ödem, yeniden yapılanmaya bağlı duvar kalınlaşması, mukus sekresyonu artışı ve mukus tıkaçları hava yolu daralmasına sebep olur.

Astım tanımının bileşenlerinden biri olan *hava yolu aşırı duyarlılığı* astımlı hastanın hava yollarının normalde zararsız olan bir uyarana karşı daralmayla cevap vermesidir. Bu daralma 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 mekanizmasında, birkaç hipotez ileri sürülmüş olmakla birlikte, astımın mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamıştır [21-24].

1. Hava yolu düz kas hücrelerinin artmış hacim ve/veya kontraktilesinin sonucu olarak ortaya çıkan hava yolu düz kasının aşırı kontraksiyonu,
2. Bronkokonstrüktör maddeler inhale edildiğinde hava yolu duvarındaki inflammatuar 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 artırır.
4. İnflamasyon nedeniyle duyarlı hale gelebilen duyuşal sinirler duyuşal uyarılara cevap olarak aşırı bronkokonstrüksiyona yol açar.





Şekil 1.3.1. Astımda hava yollarındaki inflamatuvar cevap ve hava yolu yeniden yapılanması (remodelling) [1].

#### KAYNAKLAR

- Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Update 2015). Available from: [http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA\\_Report\\_2015.pdf](http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2015.pdf)
- Busse WW, Lemanske RF Jr. Advances in immunology: Asthma. *N Engl J Med* 2001;344:350-62.
- 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.
- Karaatmaca B, Şekerel BE. Astım. In: Şekerel BE (ed). Çocukluk Çağında Alerji Astım İmmunoloji. İstanbul: Ada Basın Yayın 2015:411-439.
- Chung KF. Airway smooth muscle cells: contributing to and regulating airway mucosal inflammation? *Eur Respir J* 2000;15:961-8.
- 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.
- Kay AB, Phipps S, Robinson DS. A role for eosinophils in airway remodelling in asthma. *Trends Immunol* 2004;25:477-82.
- Larche M, Robinson DS, Kay AB. The role of T lymphocytes in the pathogenesis of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:450-63.
- 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.
- Çokuğraş H, Akçakaya N, Seçkin, Camcıoğlu Y, Sarımurat N, Aksoy F. Ultrastructural examination of bronchial biopsy specimens from children with moderate asthma. *Thorax* 2001;56:25-9.
- Kuipers H, Lambrecht BN. The interplay of dendritic cells, Th2 cells and regulatory T cells in asthma. *Curr Opin Immunol* 2004;16:702-8.
- Sin B, Misirligil Z, Demirel YS, Gurbuz L, Bavbek S, Acican T. Increased chemotactic responses of neutrophils in intrinsic and mixed asthmatic patients. *Allergol Immunopathol* 1994;22:204-8.
- Wenzel S. Mechanisms of severe asthma. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1622-8.
- Miller AL, Lukacs NW. Chemokine receptors: understanding their role in asthmatic disease. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004;24:667-83.
- Leff AR. Regulation of leukotrienes in the management of asthma: biology and clinical therapy. *Annu Rev Med* 2001;52:1-14.
- Ricciardolo FL, Sterk PJ, Gaston B, Folkerts G. Nitric oxide in health and disease of the respiratory system. *Physiol Rev* 2004;84:31-65.
- 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;4:425-30.
- Ekmekçi OB, Donma O, Sardoğan E, Yıldırım N, Oysal O, Demirel H, Demir T. Iron, nitric oxide, and myeloperoxidase in asthmatic patients. *Biochemistry* 2004;69:462-7.
- Köktürk N, Tatlıcıoğlu T, Memiş L, Akyürek N, Akyol G. Expression of transforming growth factor  $\beta$ 1 in bronchial biopsies in asthma and COPD. *J Asthma* 2003;40:887-93.
- James A. Airway remodeling in asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2005;11:1-6.
- Vignola AM, Mirabella F, Costanzo G, et al. Airway remodeling in asthma. *Chest* 2003;123(Suppl 3):S417-S22.
- Hirst SJ, Martin JG, Bonacci JV, Chan V, Fixman ED, Hamid QA, et al. Proliferative aspects of airway smooth muscle. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114(2 Suppl):S2-17.
- Black JL. Asthma--more muscle cells or more muscular cells? *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:980-1.
- Wang L, McParland BE, Pare PD. The functional consequences of structural changes in the airways: implications for airway hyperresponsiveness in asthma. *Chest* 2003;123(Suppl 3):S356-S62.

**BÖLÜM 2****SINIFLAMA ve TANI YÖNTEMLERİ****ANAHTAR NOKTALAR**

- Astım kronik hava yolu inflamasyonu ile karakterize heterojen bir hastalıktır.
- Astım tanısında anamnez çok önemlidir. Tanı, sıklığı ve şiddeti zaman içerisinde değişebilen nefes darlığı, hışıltılı solunum, öksürük ve göğüste sıkışma hissi gibi semptomlar ve değişken hava akımı kısıtlanmasının varlığı ile konabilir.
- Hasta semptomatik değilse fizik muayene bulgusu yoktur. Solunum sistemi muayenesinin normal olması tanıyı ekarte etmez.
- Solunum fonksiyon testleri hava yolu darlığının derecesinin, reverzibilitesinin ve değişkenliğinin saptanmasına yardımcı olur. Solunum fonksiyon testlerinin normal olması astım tanısını dışlamaz.
- Astım genellikle hava yolu inflamasyonu ve aşırı duyarlılığı ile ilişkilidir fakat tanı koymak için bu özelliklerin varlığı gerekli veya yeterli değildir.
- Allerjinin değerlendirilmesi, bireysel olarak astım semptomlarına neden olan risk faktörlerinin ayırt edilmesine yardımcı olabilir.
- Tedavi başladıktan sonra astım tanısının doğrulanması zor olacağından tanısal tetkiklerin kontrol edici tedavi başlamadan önce dokümanite edilmesi önerilir.
- Demografik, klinik ve/veya patofizyolojik özellikleri ile farklı astım fenotipleri ayırt edilebilir fakat farklı fenotiplerin varlığı patolojik süreç veya tedaviye yanıt ile korele olmayabilir.

**GİRİŞ**

Astım, sıklığı ve şiddeti zaman içerisinde değişebilen hışıltılı solunum, öksürük, nefes darlığı ve göğüste sıkışma hissi gibi semptomlar ve değişken ekspiratuar hava akımı kısıtlanması ile karakterizedir. Semptomlar ve hava akımı kısıtlılığı egzersiz, allerjen, iritan teması veya viral infeksiyonlarla tetiklenir.

Semptomlar ve hava akımı kısıtlılığı kendiliğinden veya tedavi ile düzelebilir. Hasta haftalar veya aylar boyunca semptomsuz olabileceği gibi yaşamı tehdit eden, kendisi ve toplum için önemli yük oluşturan ataklar da geçirebilir. Astım genellikle direkt veya indirekt uyaranlara karşı bronş aşırı duyarlılığı ve kronik hava yolu inflamasyonu ile ilişkilidir. Bu özellikler semptomlar yokken veya solunum fonksiyonları normalken bile bulunabilir fakat tedavi ile düzelebilir.

**KLİNİK TANI**

Astım tedavisinin başarılı olması için astım tanısının doğru konması çok önemlidir. Doğru tanı için; hışıltılı solunum, nefes darlığı, öksürük, göğüste sıkışma hissi gibi solunumsal semptomların karakteristik seyrinin ve değişken hava akımı kısıtlanmasının gösterilmesi gereklidir (Şekil 2.1, Tablo 2.1).

Astım semptomları zaman zaman ortaya çıkacağından ve bu hastalığa spesifik olmadıklarından hem hekim hem de hastalar tarafından yeterince önemsenmeyebilir. Astım semptomları KOAH 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].

**ANAMNEZ**

Astım tanısında anamnez çok önemlidir. Bununla birlikte, semptomların tipik olmadığı hastalarda sadece anamnez ile tanı koymak güçtür ve tanısal testlere ihtiyaç duyulabilir. Tanısal testlerin pozitif olması tanıyı destekler ancak negatif olması tanıyı dışlamaz (Tablo 2.1).

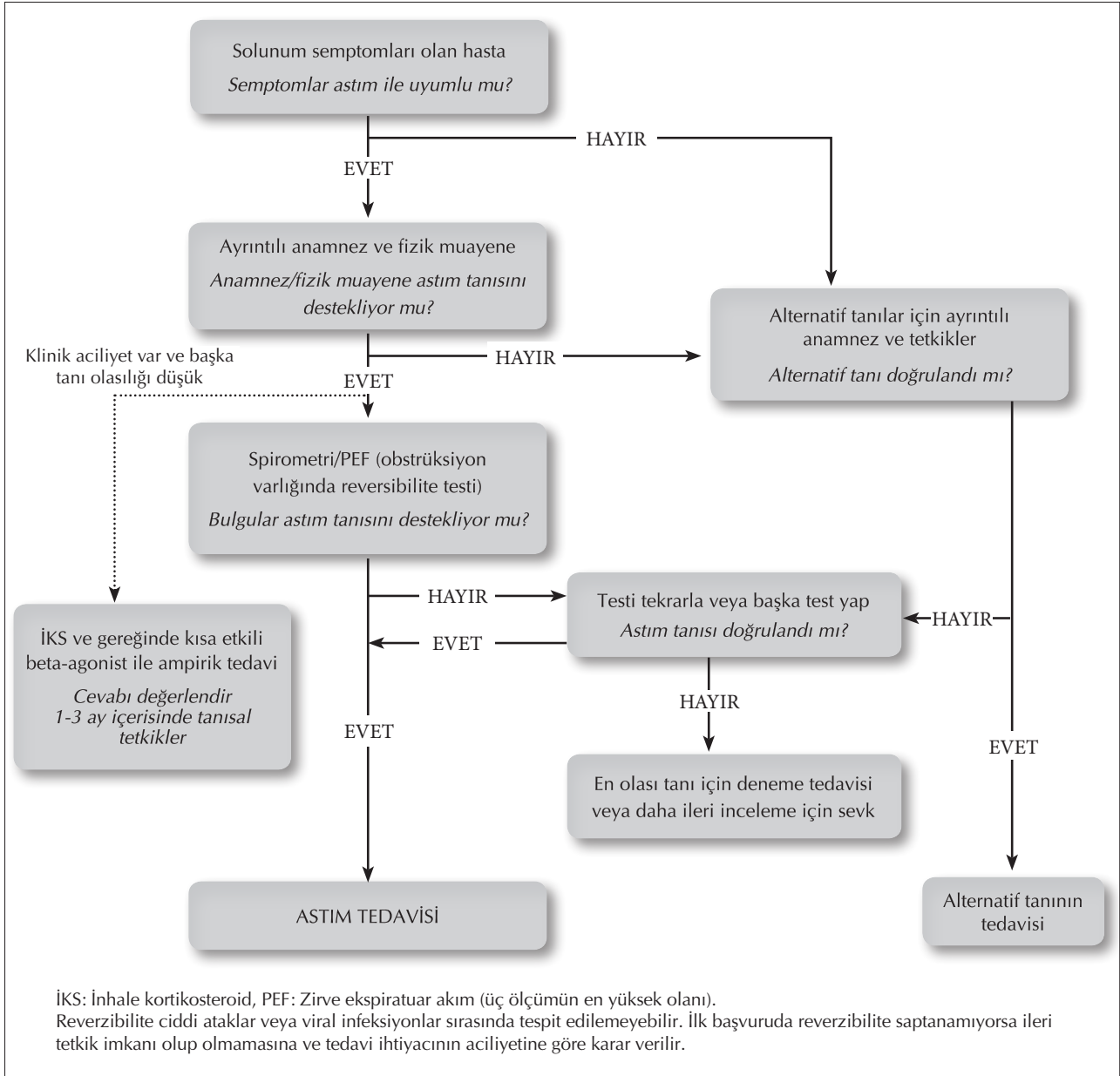
**Semptomlar**

Tanı, nöbetler halinde gelen nefes darlığı, hışıltılı solunum, öksürük ve göğüste sıkışma hissi gibi semptomların varlığı ile konur [2]. 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].

**Özgeçmişi ve Aile Öyküsü**

Hastanın çocukluk çağında egzema, besin allerjisi veya rinit/astım hikayesi olması erişkin dönemde astım gelişimi ile ilişkili olması nedeniyle tanıyı destekler [4]. Ailede astım öyküsünün bulunması ve atopik hastalıkların varlığı tanıyı koymaya yardımcı olan diğer özelliklerdir [5].

**Komorbiditelerin sorgulanması:** Hastalar, eşlik edebilecek rinit, polip, sinüzit, gastroözofageal reflü, ilaç allerjisi [özellikle analjezik] yönünden mutlaka sorgulanmalıdır [4].



Şekil 2.1. İlk kez başvuran hastalarda tanısal yaklaşım algoritması (1).

Astımlı hastaların çoğunda rinit semptomları da vardır. Allerjik rinit veya atopik dermatiti olan hastalar solunum semptomları açısından sorgulanmalıdır.

### FİZİK MUAYENE

Hasta semptomatik değilse solunum sistemi muayenesi normal bulunabilir fakat fizik muayenenin 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 muayene 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 artırır. Ciddi astım ataklarında ileri derecede azalmış ventilasyon ve hava akımı nedeniy-

le 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 muayene bulguları gözlenir [1,3]. Astımlı hastaların büyük çoğunluğunda rinit görülebildiğinden, fizik muayene sırasında rinit, geniz akıntısı ve nazal obstrüksiyon bulguları açısından üst solunum yolu muayenesinin de yapılması önerilir.

### Bazı Astım Fenotiplerinin Tanısı

Astım fenotipleri, astım hastalarının genetik yapısı ile çevresi arasındaki etkileşimden kaynaklanan ortak özellikleri doğrultusunda oluşturdıkları gruplardır. Astım çeşitli klinik fenotiplerle seyredebilir [6,7]. Önceleri ekstresek (allerjik) ve intrensek (allerjik olmayan) astım şeklinde başlayan fenotipik yaklaşıma zamanla erken-geç başlangıçlı astım, öksürükle seyreden astım, persistan hava akımı kısıtlanması ile seyre-

Tablo 2.1. Erişkinler, adölesanlar ve 6-11 yaş arasındaki çocuklarda astım tanı kriterleri [1]

| Tanısal Özellik                                                                                                                                               | Astım Tanısını Kesinleştiren Kriterler                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1. Değişken solunumsal semptom hikayesi</b>                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Hışıltılı solunum, nefes darlığı, göğüste sıkışıklık hissi ve öksürük                                                                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>Genellikle birden çok solunum semptomu vardır (erişkinlerde astıma bağlı izole öksürük nadirdir).</li> <li>Semptomların sıklığı ve şiddeti zaman içerisinde değişkenlik gösterir.</li> <li>Semptomlar gece veya sabah uyanınca kötüleşir.</li> <li>Semptomlar genellikle egzersiz, gülme, allerjen, soğuk hava ile tetiklenir.</li> <li>Semptomlar genellikle viral infeksiyonlardan sonra ortaya çıkar veya kötüleşir.</li> </ul> |
| Tanımlamalar toplumun kültürel yapısına ve yaşa göre değişiklik gösterebilir.                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>2. Değişken hava akımı kısıtlanmasının doğrulanması</b>                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Solunum fonksiyonlarında değişkenliğin gösterilmesi* (aşağıdaki testlerden biri veya birkaçı ile)                                                             | Değişkenlik ne kadar yüksek oranda veya ne kadar fazla sayıda izlenirse tanı o kadar güvenle konabilir.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Hava akımı kısıtlanmasının gösterilmesi*                                                                                                                      | Tanısal süreç sırasında en az bir kez FEV <sub>1</sub> düşüklüğü ve FEV <sub>1</sub> /FVC'de azalmanın tespit edilmesi (normalde erişkinlerde > 0.75-0.80, çocuklarda > 0.90)                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Pozitif reversibilite testi* (testten önce bronkodilatör tedavi kesilirse pozitif bulunma şansı artar: KEBA ≥ 4 saat, UEBA ≥ 15 saat)                         | <p>Erişkin: 200-400 µg salbutamol veya eşdeğerinden 10-15 dakika sonra FEV<sub>1</sub>'de başlangıç değerine göre &gt; %12 ve 200 mL artış (&gt; %15 ve &gt; 400 mL ise tanı daha kesin)</p> <p>Çocuk: FEV<sub>1</sub>'de &gt; %12 artış</p>                                                                                                                                                                                                                              |
| İki hafta boyunca günde iki kez yapılan PEF tetkikinde değişkenlik*                                                                                           | <p>Erişkin: Ortalama günlük PEF değişkenliği &gt; %10</p> <p>Çocuk: Ortalama günlük PEF değişkenliği &gt; %13</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Solunum fonksiyonlarında 4 hafta süre ile verilen antiinflamatuvar tedavi sonrası anlamlı düzelme                                                             | Erişkin: Solunum yolu infeksiyonu olmadan 4 hafta tedaviden sonra FEV <sub>1</sub> değerinde bazale göre > %12 ve > 200 mL artış (veya PEF değerinde > %20 artış)                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Pozitif egzersiz provokasyon testi *                                                                                                                          | <p>Erişkin: FEV<sub>1</sub>'de bazale göre &gt; %10 ve 200 mL düşüş</p> <p>Çocuk: FEV<sub>1</sub>'de &gt; %12 veya PEF'de &gt; %15 düşüş</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Pozitif bronş provokasyon testi (genellikle yalnızca erişkinlerde yapılır)                                                                                    | Standart metakolin veya histamin dozları ile FEV <sub>1</sub> 'de ≥ %20 veya standardize hiperventilasyon, hipertonik salin veya mannitol sonrasında ≥%15 düşme                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Klinik kontroller sırasında solunum fonksiyonlarında değişkenlik (daha az güvenilir)                                                                          | <p>Erişkin: Solunum yolu infeksiyonu olmadan FEV<sub>1</sub>'de kontroller arasında &gt; %12 ve &gt; 200 mL değişkenlik</p> <p>Çocuk: FEV<sub>1</sub>'de &gt; %12 veya PEF'de &gt; %15 değişkenlik (solunum yolu infeksiyonu olsa bile)</p>                                                                                                                                                                                                                               |
| KEBA: Kısa etkili beta-agonist, UEBA: Uzun etkili beta-agonist, FEV <sub>1</sub> : Zorlu ekspiratuar birinci saniye volümü, PEF: Zirve ekspiratuar akım hızı. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| * Bu testler semptom varlığında veya sabah erken saatlerde tekrarlanabilir.                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

den astım, obezite ve astım, egzersiz astımı, nokturnal 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. Nokturnal ve egzersiz astımı ayrı fenotip olmayıp tedavi görmeyen hastaların büyük çoğunluğunda görülür. Yüksek performanslı sporcularda egzersiz astımı izole olarak görülebilir (%10).

Son yıllarda astım hastalarının klinik, demografik ve hava yolu inflamasyonu gibi çeşitli özellikleriyle oluşturulan küme analizlerine dayanan farklı klinik fenotipler tanımlanmıştır. Fenotipik farklılıkları açıklamak için, endotip olarak da tanımlanan ayırt edici patolojik ya da moleküler özelliklere yönelik araştırmalar sürmektedir [8-10]. Bu çalışmalar çoğunlukla inflamatuvar fenotiplerle ilgilidir ve hava yollarındaki inflamasyon içeriğinin (eozinofilik, eozinofilik olmayan)

kortikosteroidlere yanıtı belirleyebileceğini göstermiştir [11]. Benzer demografik, klinik ve/veya patofizyolojik özellikleri ayırt edilebilen bu fenotipler ile hastalığın patolojik gelişim süreci veya tedaviye yanıtı arasında belirgin bir ilişki ortaya konamamıştır. Ağır astımlı hastalarda bazı fenotip-temelli tedaviler mevcuttur [6,8]. Bununla birlikte astımın fenotipik sınıflamasının klinik yararını araştırarak çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

## SOLUNUM FONKSİYONLARININ ÖLÇÜMÜ

Astım, değişken ekspiratuar hava akımı kısıtlanması ile karakterizedir. Aynı hastada solunum fonksiyonlarındaki değişkenlik, tamamen normalden çok ağır obstrüksiyona kadar değişebilir. Kontrol altında olmayan astımda solunum fonksiyonları tam kontrol altındaki hastaya göre daha büyük değişkenlik gösterir [12].

Astımlı hastalar semptomlarının farkında olmayabilir ve özellikle uzun süredir hastalığı olanlarda semptom ciddiyetini algılama azalmıştır [13]. 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 [13,14].

Solunum fonksiyonlarının iyi eğitim almış teknisyenler tarafından ve düzenli olarak kalibrasyonu yapılan cihazlarla yapılması çok önemlidir [15]. Hava yolu kısıtlamasını değerlendirmek için çeşitli yöntemler vardır ama beş yaş ve üzerindeki hastalarda özellikle bu yöntemlerden iki tanesi genel olarak kabul edilmektedir. Bunlar spirometre ile ölçülen zorlu ekspiratuar akım birinci saniye ( $FEV_1$ ) ve zorlu vital kapasite (FVC) değerleri ve PEFmetre ile ölçülen zirve ekspiratuar akım (PEF) ölçümleridir.  $FEV_1$ , 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  $FEV_1$  (veya PEF) değerinde hızlı etkili bronkodilatörlerin etkisiyle veya inhale kortikosteroidler gibi kontrol edici ilacın uygulanmasından günler veya haftalar sonra daha yavaş ortaya çıkan düzelmeyi ifade eder. 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. Solunum semptomları olan hastada solunum fonksiyonlarındaki değişkenlik, ne kadar sık ve ne kadar yüksek oranlarda tespit edilirse hastanın astım olma olasılığı o kadar yüksektir. Astımlı hastalarda solunum yolu enfeksiyonları sırasında solunum fonksiyonlarında azalma sıklıkla izlenir fakat bu değişkenlik her zaman astım tanısına işaret etmez, sağlıklı bireylerde veya KOAH'lı hastalarda da görülebilir.

### Spirometrik İnceleme

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  $FEV_1$ , FVC,  $FEV_1/FVC$  ve PEF ölçülebilir [5].

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

Spirometrik incelemede beklenen değerlerde etnik yapıya göre farklılıklar olabilir. Birçok hastalıkta  $FEV_1$  değeri düşük bulunabileceğinden, hava akımı kısıtlılığı tanısını koymak için en uygun test  $FEV_1/FVC$  oranının kullanılmasıdır [1]. Popülasyon çalışmalarında, bu oran erişkinlerde 0.75-0.80, çocuklarda ise 0.90'ın üzerinde bulunmuştur. Bu sınırların altındaki değerler hava akımı kısıtlanmasını gösterir. Ciddi hava yolu darlığı olanlarda hava hapsi nedeniyle FVC değeri de azalabilir,  $FEV_1/FVC$  oranı değişmeyebilir [1,5].

Hava yolu obstrüksiyonu saptanan hastalarda kısa etkili beta-agonist inhalasyonundan (200-400 µg salbutamol) 15-20 dakika sonra  $FEV_1$ 'de bazal değere göre  $> \%12$  ve  $> 200$  mL (eğer spirometre yok ise), PEF değerinde  $\%20$  artış olması hava akımı kısıtlılığının reverzibl olduğunu gösterir [1,5,16,17].

Solunum yolu semptomları olan kişide  $FEV_1$  değerinin normal beklenen değerler arasında olması, bu şikayetlerin astıma bağlı olma olasılığını azaltır. Bununla birlikte başlangıç  $FEV_1$  değeri beklenenin  $\%80$ 'inden yüksek olan bireylerde bronkodilatör veya antiinflamatuvar tedavi ile solunum fonksiyonlarında belirgin artışlar izlenebilir. Bu nedenle beklenen normal değerlerden çok kişinin kendi en iyi değerini normal kabul etmek önerilir (özellikle PEF için).

### PEF Ölçümü

PEF metre ile elde edilen PEF ölçümü astımın tanısının doğrulanması ve takibinde önemlidir [1]. Bununla birlikte spirometri ile  $FEV_1$  ölçümü, PEF ölçümünden daha güvenilirdir.

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 testleriyle ( $FEV_1$  gibi) korele olmayabilir.

PEF ölçümü efora bağlı olduğundan ve cihazlar arasında değerler değişkenlik gösterebileceğinden yorumlanmasında dikkatli olunmalıdır [1,16]. Genellikle PEF değerleri sabah bronkodilatör ilaç kullanılmadan önce yani PEF değerinin 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). Günlük değişkenliğin erişkinlerde  $> \%10$ , çocuklarda ise  $> \%13$  olması astım lehine kabul edilebilir [1].

Değişken hava akımı kısıtlanmasının tedaviye başlamadan önce gösterilmesi önerilir, çünkü tedavi ile solunum fonksiyonları düzeldikçe değişkenlik azalabilir ve bazı hastalarda zaman içerisinde fiks veya irreverzibl hava yolu darlığı gelişebilir.

$$\text{PEF değişkenliği} = \frac{\text{En yüksek PEF} - \text{En düşük PEF}}{\frac{1}{2} (\text{En yüksek PEF} + \text{En düşük PEF})} \times 100$$

**Şekil 2.2.** Günlük PEF değişkenliği formülü.



bilir. Ayrıca tedavi ile başlangıca göre solunum fonksiyonlarında artış olması astım tanısının doğrulanmasına yardımcı olur.

İlk başvuruda spirometri yapılamıyorsa veya değişken hava akımı kısıtlanması saptanamıyorsa, ileri tetkik imkanı olup olmadığına ve tedavi ihtiyacının aciliyetine göre daha ileri inceleme yapma veya kontrol edici tedaviye hemen başlama kararı verilir.

### HAVA YOLU AŞIRI 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 [1,5,17,18]. Güvenlik nedeniyle bu testi eğitilmiş personelin yapması gereklidir ve FEV<sub>1</sub> beklenene göre < %70 ise yapılması tercih edilmez [1].

Hava yolu aşırı duyarlılığı, hava yollarının sağlıklı kişileri etkilemeyecek kadar küçük miktarlardaki iritanlara karşı aşırı bronkokonstrüktif yanıt vermesi demektir. Test sonucu genellikle FEV<sub>1</sub>'de başlangıca göre %20 veya daha fazla azalmaya neden olan doz (veya konsantrasyon) olarak ifade edilir. Bu test astım için duyarlıdır fakat özgül değildir yani testin negatif olması, inhale steroid kullanmayan bir hastada, astımın ekarte edilmesi açısından yararlıdır fakat pozitif test her zaman hastanın astım olduğu anlamına gelmez [1,5,17]. Çünkü hava yolu aşırı duyarlılığı allerjik rinit, kistik fibrozis, bronşektazi veya KOAH gibi hastalıklarda da pozitif bulunabilir [1,5]. Özetle, inhale steroid kullanmayan bir kişide negatif bronş provokasyon testi astım tanısını ekarte ederken, pozitif sonuç her zaman hastanın astım olduğu anlamına gelmez.

### İNFLAMATUAR BELİRTEÇLER

Astımda hava yolu inflamasyonunun değerlendirilmesi için spontan veya indüklenmiş balgamda total hücre sayıları, eozinofil, nötrofil gibi inflamatuvar hücreler veya mediyatörler ölçülebilir [1,5,19,20]. Ayrıca ekshale nitrik oksit (FeNO) ve karbon monoksit düzeyi ölçümlerinin de astımda inflamasyon belirteçleri olarak kullanılabileceği düşünülmektedir [1,4,21]. 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 allerjik rinit başta 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. Astımda allerjik değerlendirme; allerjik astım tanısı, allerjiden korunma, allerjen spesifik immünoterapi açısından değerlendirme ve ağır astımlı olgularda anti-IgE tedaviye karar verme açısından özellikle önemlidir.

Allerjik etyolojiyi değerlendirmek için öncelikle detaylı bir anamnez alınmalıdır. Anamnezde belirli allerjen maruziye-

tinde yakınmaların artması allerjik bir etyolojiyi destekler. Bahar aylarında ortaya çıkan yakınma durumunda polen duyarlılığı, yıl boyu olan, özellikle iç ortamda ve gece ortaya çıkan yakınma durumunda ev tozu akarı duyarlılığı, küflü ortam maruziyeti varsa, yıl boyu olan yakınmalar durumunda küf mantarı duyarlılığı, kedi/köpek bulunan ortama girdiğinde ani başlayan semptomları varsa kedi/köpek duyarlılığından şüphelenilir [4].

Anamnezinde allerji düşünülen hastada ilk tercih edilecek yöntem deri prick testidir. Eğer hastanın anamnezi test sonuçlarıyla 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 [22,23].

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 [24].

Spesifik IgE ölçümü, atopinin değerlendirilmesi için kullanılabilir fakat pahalı ve duyarlılığı düşük bir yöntemdir. Bununla birlikte koopere olamayan, yaygın cilt hastalığı veya anafilaksi öyküsü bulunan hastalarda tercih edilebilir [1].

Serum total IgE ölçümünün atopi tanısında kişisel bazda hiçbir değeri yoktur. Ancak optimal tedavi ile astım kontrolünde sorun yaşanan ve ağır astım düşünülen ve anti-IgE tedaviye aday olgularda veya ABPA düşünülen olgularda total IgE ölçümü gerekir [4].

### 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]. Astım kontrolünde güçlük çekilen, tedaviye yanıt vermeyen veya antibiyotiklere cevap vermeyen sık pnömoni öyküsü olan olgularda periferik kan eozinofil sayısı bakılması önerilir. Astım tanılı bir hastada > %10 eozinofili olduğunda astımla birlikte seyreden eozinofilik akciğer hastalıkları araştırılmalıdır [4].

### AYIRICI TANI

Dikkatli hikaye ve fizik muayene ile solunum fonksiyon testindeki değişken hava yolu obstrüksiyonu tanı koymayı sağlar. Çocukluk ve erişkin yaş gruplarında ayırıcı tanı değişiklik gösterebilir (Tablo 2.2). Astımın bu hastalıklarla beraber

**Tablo 2.2. Erişkinler, adölesanlar ve 6-11 yaş arasındaki çocuklarda astım ayırıcı tanısı [1]**

| Yaş       | Hastalık                     | Semptomların özelliği                              |
|-----------|------------------------------|----------------------------------------------------|
| > 40 yaş  | KOAH                         | Öksürük, balgam, sigara veya iritan maruziyeti     |
|           | Bronşektazi                  | Prodüktif öksürük, sık infeksiyon öyküsü           |
|           | Kalp yetmezliği              | Egzersiz dispnesi, noktürnal dispne, raller, S3    |
|           | Parankimal akciğer hastalığı | Egzersiz dispnesi, kuru öksürük, çomak parmak      |
|           | Pulmoner emboli              | Ani başlangıç, göğüs ağrısı                        |
|           | Hava yoluna bası             | Bronkodilatöre yanıtız dispne, lokalize ronküs     |
|           | Vokal kord disfonksiyonu     | Nefes darlığı, stridor                             |
|           | Hiperventilasyon             | Baş dönmesi, iç çekmeli solunum, parestezi         |
| 12-39 yaş | ÜSY öksürük sendromu         | Hapşırık, burun kaşıntısı, tıkanıklık              |
|           | Yabancı cisim aspirasyonu    | Ani başlangıç, lokalize ronküs                     |
|           | Bronşektazi                  | Prodüktif öksürük, sık infeksiyon öyküsü           |
|           | Kistik fibrozis              | Aşırı öksürük ve balgam                            |
|           | Alfa-1 antitripsin eksikliği | Nefes darlığı, ailede erken amfizem öyküsü         |
|           | Konjenital kalp hastalığı    | Üfürüm                                             |
|           | Vokal kord disfonksiyonu     | Nefes darlığı, stridor                             |
|           | Hiperventilasyon             | Baş dönmesi, iç çekmeli solunum, parestezi         |
| 6-11 yaş  | ÜSY öksürük sendromu         | Hapşırık, burun kaşıntısı, tıkanıklık              |
|           | Yabancı cisim aspirasyonu    | Ani başlangıç, lokalize ronküs                     |
|           | Bronşektazi                  | Prodüktif öksürük, sık infeksiyon öyküsü           |
|           | Kistik fibrozis              | Aşırı öksürük, balgam, gastrointestinal semptomlar |
|           | Bronkopulmoner displazi      | Preterm doğum, doğum sonrası başlangıç             |
|           | Primer silyer diskinezi      | Sık infeksiyon, prodüktif öksürük, sinüzit         |
|           | Konjenital kalp hastalığı    | Üfürüm                                             |

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, ÜSY: Üst solunum yolu.

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 iritan 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 ¼'ünün halen veya geçmişte sigara içici olduğu gösterilmiştir [25]. Bu hastalarda persistan hava akımı kısıtlanması gelişebilir ve hastalar KOAH'tan ayırt edilemeyebilir. Öte yandan FEV<sub>1</sub> değerinde klinik olarak anlamlı reverzibilite (> %12 ve > 200 mL) KOAH'ta da tespit edilebilir. Bazı hastalara astım ve KOAH'ın birlikte bulunabileceği de (AKOS) unutulmamalıdır.

Viral veya bakteriyel etkenlerin neden olduğu akut bronşitler alt hava yollarını tutarak öksürük ve hışıltılı solunuma yol açabilir. Semptomlar akut evreden sonra hafiflemekle 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, gastroözefageal 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 paralizi, 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 bronkoskopi endikasyonu doğar [3].

Sol kalp yetmezliği 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 muayene, spirometri, akciğer grafisi, EKG ve EKO incelemeleri ile ayırıcı tanı yapılır.

#### **Kontrol Edici Tedavi Kullanmakta Olan Hastalarda Astım Tanısının Doğrulanması**

Bu hastalarda astım tanısı hastanın semptomları ve solunum fonksiyon testlerine göre doğrulanmalıdır (Tablo 2.3). Birinci basamakta astım tanısı ile izlenen hastaların önemli bir kısmında (%25-35) tanı doğrulanmamaktadır [26,27].

**Tablo 2.3. Kontrol edici tedavi kullanmakta olan hastalarda astım tanısının doğrulanması [1]**

| Mevcut durum                                                                                         | Tanı basamakları                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Değişken solunum semptomları ve değişken hava akımı kısıtlanması var                                 | Astım tanısı doğrulanmıştır. Astım kontrol derecesi ve kontrol edici tedavi değerlendirilmelidir.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Değişken solunum semptomları var fakat değişken hava akımı kısıtlanması yok                          | Semptom sırasında veya bronkodilatör tedaviyi kestikten sonra (KEBA 4 saat, UEBA > 12 saat) reversibilite testi tekrar edilmelidir. Eğer normale alternatif tanılar düşünülmelidir.<br><br>FEV <sub>1</sub> > %70 ise bronş provokasyon testi yapılmalıdır. Eğer negatifse kontrol edici tedavide basamak azaltılmalı ve 2-4 hafta içinde tekrar değerlendirilmelidir.<br><br>FEV <sub>1</sub> < %70 ise 3 ay boyunca kontrol edici tedavide basamak artırılmalı, semptomlar ve solunum fonksiyonları tekrar değerlendirilmelidir. Eğer yanıt yoksa önceki tedaviye devam edilmeli ve hasta tanı ve daha ileri tetkik için sevk edilmelidir.                           |
| Çok az solunum semptomları var, solunum fonksiyonları normal ve değişken hava akımı kısıtlanması yok | Semptom sırasında veya bronkodilatör tedaviyi kestikten sonra (KEBA 4 saat, UEBA > 12 saat) reversibilite testi tekrar edilmeli; eğer normale alternatif tanılar düşünülmelidir.<br><br>Kontrol edici tedavide basamak azaltılmalıdır: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Eğer semptomlar tekrarladı ve solunum fonksiyonları azaldı ise astım tanısı doğrulanmıştır. Kontrol edici tedavide en etkin doza kadar basamak artırılmalıdır.</li> <li>– En düşük doz kontrol edici tedaviye rağmen semptomlar veya solunum fonksiyonları değişmediyse kontrol edici tedavinin kesilmesi düşünülmeli ve hasta en az 12 ay boyunca yakın takip edilmelidir.</li> </ul> |
| Persistan nefes darlığı ve fiks hava akımı kısıtlanması var                                          | Üç ay boyunca kontrol edici tedavide basamak artırılmalı, semptomlar ve solunum fonksiyonları tekrar değerlendirilmelidir. Eğer yanıt yoksa önceki tedaviye devam edilmeli ve hasta tanı ve daha ileri tetkik için sevk edilmelidir. AKOS olabileceği düşünülmelidir.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

KEBA: Kısa etkili beta-agonist, UEBA: Uzun etkili beta-agonist, AKOS: Astım-KOAH overlap sendromu, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı.

## KAYNAKLAR

- Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. Revised 2015.
- Levy ML, Fletcher M, Price DB, Hausen T, Halbert RJ, Yawn BP. 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.
- Çelik G. Astımda tanı. In: Çelik G. Astım. Ankara: Grafitürk Medya, 2012:37-56.
- Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the diagnosis and management of asthma-Full Report 2007. J Allergy Clin Immunol 2007;120:94-138.
- Wenzel SE. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. Lancet 2006;368(9537):804-13.
- Bel EH. Clinical phenotypes of asthma. Curr Opin Pulm Med 2004;10:44-50.
- Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. Am J Respir Crit Care Med 2010;181:315-23.
- Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. Nat Med 2012;18:716-25.
- Anderson GP. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. Lancet 2008;372:1107-19.
- Berry M, Morgan A, Shaw DE, et al. Pathological features and inhaled corticosteroid response of eosinophilic and noneosinophilic asthma. Thorax 2007;62:1043-9.
- Reddel H, Ware S, Marks G, Salome C, Jenkins C, Woolcock A. Differences between asthma exacerbations and poor asthma control. Lancet 1999;353:364-9.
- 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.
- Brand PL, Duiverman EJ, Waalkens HJ, van Essen-Zandvliet EE, Kerrebijn KF. Peak flowvariation 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.
- Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95 yr age range: the global lung function 2012 equations. Eur Respir J 2012;40:1324-43.
- The National Asthma Council Australia. Asthma Management Handbook. Revised and Updated 2006.
- British Guideline on the Management of Asthma. A national clinical guideline British Thoracic Society Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Revised edition 2005.
- Karaağaç G, Çelik N, Başlılar S, Yılmaz T. Astımda direkt ve indirekt uyarılara yanıt farklılıkları. Toraks Dergisi 2003;4:161-7.
- Karakurt Z, Ceyhan B, Karakurt S, Türker H. Induced sputum cell profile in mild to severe stable asthmatics and healthy adults. Turkish Respir J 2001;2:22-7.

20. Yıldız F, Başyigit İ, Boyacı H, Ilgazlı A, Özkara S. Comparison of induced sputum cell counts in COPD and asthma. *Turkish Respir J* 2003;4:43-6.
21. Oğuzülgen K, Türktaş H, Erbaş D. Stabil astımda ekspirasyon havasındaki nitrik oksit düzeyini etkileyen faktörler. *Toraks Der-gisi* 2002;3:232-5.
22. Kalyoncu F, Çöplü L, Selçuk ZT, et al. Survey of the allergic status of patients with bronchial asthma in Turkey: a multi center study. *Allergy* 1995;50:451-5.
23. Sahiner UM, Civelek E, Yavuz ST, Büyüktiryaki AB, Tuncer A, Sekerel BE. Skin prick testing to aeroallergen extracts: what is the optimal panel in children and adolescents in Turkey? *Int Arch Allergy Immunol* 2011;157:391-8.
24. 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.
25. Yıldız F, Dişçi R and PASTE study group. Prevalence of asthmatic smokers: Turkish experience (PASTE study). *Clin Respir J* 2014;8:350-6.
26. Lucas AE, Smeenk FW, Smeele IJ, van Schayck CP. Over treatment with inhaled corticosteroids and diagnostic problems in primary care patients, an exploratory study. *Fam Pract* 2008;25:86-91.
27. Marklund B, Tunsater A, Bengtsson C. How often is the diagnosis bronchial asthma correct? *Fam Pract* 1999;16:112-6.

## 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 antiinflamatuvar etkileri sayesinde astımın kontrol altında tutulmasını sağlayan her gün ve uzun süre kullanılan ilaçlardır. Rahatlatıcılar ise hızlı etki ederek bronkokonstrüksiyonu geri döndüren, semptomları giden ve gerektiğinde kullanılan ilaçlardır.
- Astım tedavisi, inhalasyon yoluyla, oral veya parenteral olarak uygulanabilmektedir. İnhalasyon tedavinin başlıca avantajı, düşük sistemik yan etki riskiyle, ilaçların doğrudan hava yollarına verilmesini ve bu bölgelerde daha yüksek lokal konsantrasyonlara ulaşabilmesini sağlamasıdır.
- İnhalasyon steroidler günümüzde mevcut en etkili kontrol edici ilaçlardır.
- Hızlı etkili inhale beta2-agonistler bronkokonstrüksiyonun giderilmesi ve egzersize bağlı bronkokonstrüksiyonun 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, risklerin gözetilerek klinik kontrolün sağlanması ve bunun sürdürülmesidir. Astım tedavisinde kullanılan ilaçlar kontrol edici ve rahatlatıcı (semptom giderici) ilaçlar olarak ikiye ayrılır [1,2].

**Kontrol edici ilaçlar** esas olarak antiinflamatuvar etkileri yoluyla astımın kontrol altında tutulmasını sağlamak üzere her gün ve uzun süre kullanılan ilaçlardır. Bu grup; inhale ve sistemik steroidleri, inhale steroidler ile birlikte kullanılan uzun etkili inhale beta2-agonistleri, lökotrien antagonistlerini, yavaş salınan teofilini, uzun etkili antikolinergikler, anti-IgE'yi ve sistemik steroid dozunun azaltılmasını sağlayan diğer tedavileri içerir. İnhalasyon steroidler günümüzde kullanılan en etkili kontrol edici ilaçlardır.

**Rahatlatıcı ilaçlar** hızla etki ederek bronkokonstrüksiyonu düzelten, semptomları giden ve gerektiğinde kullanılan

ilaçlardır. Bu grup hızlı etkili inhale beta2-agonistleri, inhale kısa etkili antikolinergik ilaçları, kısa etkili teofilini, kısa etkili oral beta2-agonistleri, acil durum tedavisi kapsamında bunlara ilave olarak magnezyum ve sistemik steroidleri içerir.

## ASTIM İLAÇLARI

## Uygulama Yolu

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

Astım için kullanılan inhale ilaçlar; basınçlı ölçülü doz inhaler (ÖDİ), nefesle harekete geçen ÖDİ, kuru toz inhaleri (KTİ) ve nebulizasyon şeklinde bulunmaktadır. İnhalasyon cihazları, ilaçları alt solunum yollarına ulaştırabilme konusundaki etkinlikleri ile birbirinden ayrılmaktadır ve bu özellik cihazın şekline, ilaç formülasyonuna, partikül büyüklüğüne, aerosolün hızına (cihaza 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 "spacer" ile birlikte kullanılması ilacın hastaya daha iyi aktarılmasını sağlar, akciğerde birikmesini artırır ve lokal ve sistemik yan etkileri azaltılabilir [3]. Bu cihazlarda bulunan ilaçlar, kloroflorokarbonların (CFC) içinde süspansiyon olarak ya da hidrofloroalkanların (HFA) içinde solüsyon oluşturacak şekilde hazırlanmakta olup, bu şekilde daha küçük partikül boyutu sağlanabilir. Modülite teknolojisi eklenmiş olanlarda ise yavaş gaz bulutu ile ağız ve boğazda birikim azalır, periferik ulaşım elde edilir [4]. Nebulizasyon, erişkin kronik astım tedavisinde nadiren önerilir [5]. Ancak iki yaş altı ve ileri yaşta atak tedavisinde düşünülebilir.



**KONTROL EDİCİ İLAÇLAR****İnhale Steroidler**

**Tedavideki yeri:** İnhale steroidler, günümüzde persistan astımın tedavisinde kullanılan en etkili antiinflamatuvar ilaçlardır. Etkilerini, nükleer reseptörler üzerinden, sentezlenen inflamatuvar sitokinlerin ve diğer proteinlerin transkripsiyonlarını baskılayarak gösterirler. Çalışmalar, bu ilaçların astım semptomlarının, hava yolu aşırı duyarlılığının, hava yolu inflamasyonunun, atak sıklığının ve şiddetinin azaltılmasında, astıma bağlı mortalitenin azaltılmasında, yaşam kalitesinin, akciğer fonksiyonlarının artırılmasında, sonuç olarak astımın kontrol altına alınmasındaki etkinliğini göstermiştir [6-10].

İnhale steroidler kesilecek olursa hastaların yaklaşık %25'i altı ay içinde atak geçirebilir [11-13]. İnhale steroid kullanmayan hastaların hava yolu yeniden yapılanması (remodelling) ve akciğer fonksiyon kaybı açısından riskleri artmıştır [14,15].

İnhale steroidler arasında güç ve biyoyararlanım açısından farklılıklar vardır [16]; ancak astımda düz bir doz-yanıt ilişkisi görüldüğünden, bu farklılıkların taşıdığı klinik önem yalnızca az sayıda çalışmada doğrulanabilmiştir [17]. Türkiye'de bulunan inhale steroidlerin dozlarının karşılaştırmaları Tablo 3.1'de yer almaktadır. Bu tablo bir denklik tablosu olmayıp, klinik olarak karşılaştırılabilirliğe yardımcı olmaktadır.

İnhale steroidlerin klinik faydalarının çoğu düşük doz ile görülür. Daha yüksek dozların kullanılması astım kontrolü açısından yalnızca küçük bir ek yarar sağlamakta ama yan etki riskini artırmaktadır [18,19]. İnhale steroid tedavisine iyi uyum göstermeyenlerde ve sigara kullanan hastalarda daha yüksek dozlar gerekebilmektedir [20,21].

Kontrol sağlamak için, inhale steroid dozunun artırılması yerine, ilk etapta inhale steroide ikinci bir kontrol edici eklenebilir. Ancak, farklı fenotiplere göre değişiklik gösterse de [22], yüksek doz inhale steroid alan hastalarda ağır astım alevlenmeleri daha az görülmektedir [9].

**Yan etkileri:** İnhale steroidlerin lokal yan etkileri orofaringeal kandidiyaz, ses kısıklığı (disfoni) ve üst solunum yolu irritasyonuna bağlı oluşan öksürüktür [25]. ÖDİ'lerde bu yan etkilerin sıklığı, "spacer" kullanılarak azaltılabilir [26]. İnhalasyon sonrasında ağzın yıkanması (su ile çalkalama, gargara ve tükürme) oral kandidiyazı azaltabilir [26].

İnhale steroidlerin akciğerlerden emilimi sistemik biyoyararlanımın bir bölümünden sorumludur. İnhale 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 [27]. Bu nedenle çeşitli inhale steroidlerin sistemik etkileri farklılık göstermektedir. Birkaç karşılaştırmalı çalışma, eş güçteki siklesonid, budesonid ve flutikazon propionat dozlarının daha az sistemik etkileri olduğunu göstermiştir [27-30]. Güncel bilgiler, erişkinlerde inhale steroidlerin günlük 400 µg veya daha az dozdaki budesonid ya da eşdeğerlerinde sistemik yan etki problemi olmayacağını kanıtlamaktadır [31]. Ancak semptom kontrolü ve ataklardan korunmayı sağlayan en düşük dozda kullanılması önemlidir [32,33].

Yüksek dozda uzun süre kullanılan inhale steroidlerin sistemik yan etkileri ciltte kolay morluk oluşumu [28], böbrek üstü bezlerinin baskılanması [1,2,27] ve kemik mineral yoğunluğunun azalmasıdır [34,35]. Özellikle post-menopozal dönem kadınlarda tedaviye kalsiyum ve D vitamini eklenmesi önerilmektedir.

İnhale steroidler kesitsel çalışmalarda, katarakt [36,37] ve glokom [38] ile de ilişkilendirilmiştir; ancak prospektif çalışmalarda, posterior subkapsüler katarakt yaptığına dair kanıta rastlanmamıştır [39-41]. Yüksek tüberküloz insidansı olan ülkelerde, astımlı hastalarda, inhale steroid kullanımının tüberküloz riskini artırabileceğine dair veriler çelişkilidir [42,43]. Aktif tüberkülozu olan hastalarda inhale steroidler kullanılabilir [44].

**İnhale Steroid ve Uzun Etkili Beta2-Agonist Kombinasyonları**

**Tedavideki yeri:** Tek başına inhale steroid ile astım kontrolü sağlanamıyorsa, tedaviye uzun etkili beta2-agonistin, inhale steroid ile kombinasyonları ile devam edilebilir. Uzun etkili beta2-agonistin inhale steroide eklenmesi ile astımın klinik bulgularında düzelme, astım ataklarında azalma elde edilir [45-51]. Astıma bağlı hastaneye yatışlar artmaz [52]. Ayrıca astımın klinik kontrolü daha hızlı ve tek başına inhale steroid kullanımına kıyasla daha düşük bir inhale steroid dozuyla sağlanır [20].

**Tablo 3.1. Erişkinde inhale steroidlerin günlük eşdeğer dozları [1,23,24]**

| İlaç                           | Düşük doz (µg) | Orta doz (µg) | Yüksek doz (µg) |
|--------------------------------|----------------|---------------|-----------------|
| Beklometazon dipropionat (CFC) | 250-500        | > 500-1000    | > 1000          |
| Beklometazon dipropionat (HFA) | 100-200        | > 200-400     | > 400           |
| Budesonid*                     | 200-400        | > 400-800     | > 800           |
| Flutikazon propionat           | 100-250        | > 250-500     | > 500-1000      |
| Flutikazon furoat              | 100            | 100-200**     | 200             |
| Mometazon furoat*              | 200            | > 200-400     | > 800           |
| Siklesonid*                    | 80-160         | > 160-320     | > 320           |

CFC: Kloroflorokarbon, HFA: Hidrofloroalkan

\* Günde tek doz kullanılabilir.

\*\* Orta doz ile ilgili araştırma bulunmamaktadır.

Kontrollü çalışmalar inhale steroid ve uzun etkili beta2-agonistleri fiks kombinasyon inhaleri ile vermenin, ilaçları tek tek uygulama ile eşit etkinlikte olduğunu göstermiştir [53]. Fiks doz kombinasyon inhaler ilaçlar hastalar için daha kullanışlıdır, ayrıca farklı inhaler ilaçlar kullanılmasına kıyasla uyumu artırmakta [54] ve uzun etkili beta2-agonistin her zaman inhale steroid ile birlikte alınmasını sağlamaktadır.

Günümüzde astım tedavisinde onaylanmış inhale steroid ve uzun etkili beta-2 kombinasyonları:

- Beklometazon/formoterol
- Budesonid/formoterol
- Flutikason furoat/vilanterol trifenoat (günde bir defa/ 3., 4. veya 5. basamak tedavisinde)
- Flutikazon propionat/formoterol
- Flutikazon propionat/salmeterol

Uzun ve hızlı etkili beta2-agonist olan formoterolün, budesonid ya da beklometazon ile birlikte fiks doz kombine kullanımı, riskli hastalarda atak olasılığını azaltmak için hem idame hem de rahatlatıcı tedavi olarak kullanılabilir [55,56]. İdame tedavisi olarak budesonid/formoterol kombinasyonu alan hastalar, aynı ilacı rahatlatıcı ilaç olarak da kullandıklarında, rahatlatıcı olarak kısa etkili beta2-agonist kullananlara göre ağır ataktan daha çok korunmuşlardır [57].

**Yan etkileri:** İn hale beta2-agonistler yavaş salınımlı oral forma göre daha az sistemik yan etkiye (kardiyovasküler stimülasyon, iskelet kası tremoru ve hipotasemi) yol açmaktadır. Ancak inhale formlarda baş ağrısı ve kramplar görülebilir. Beta2-agonistlerin (uzun/kısa etkili) düzenli olarak kullanılması taşıfilaksiye (bronkoprotektif, bronkodilatör ve yan etkilere karşı) yol açabilir [58]. Salmeterol ile küçük bir hasta grubunda astıma bağlı ölüm riskinde artış ilişkisi saptanması ve tek başına uzun etkili beta2-agonist kullanımı ile atak riskinde artış tespit edilmesi [59] verilerine dayanarak, uzun etkili beta2-agonistlerin mutlaka doktor önerisiyle ve uygun doz inhale steroid ile birlikte kullanılması önerilmiştir [60,61].

### Lökotrien Antagonistleri

**Tedavideki yeri:** Lökotrien antagonistlerinden sadece lökotrien reseptör antagonisti montelukast, Türkiye’de bulunmaktadır. Etkisini, arasıdonik asit metabolizmasında yer alan, akciğer dokusu ve kan hücrelerinde bulunan Cys LT1 reseptörünü bloke ederek gerçekleştirir. Klinik çalışmalar lökotrien antagonistlerinin küçük ve değişken bir bronkodilatör etkisinin olduğunu, öksürük dahil olmak üzere semptomları azalttığını [62], akciğer fonksiyonunda düzelme sağladığını ve hava yolu inflamasyonu ile astım alevlenmelerini azalttığını göstermiştir [63-65].

Bu ilaçlar hafif persistan astımı olan erişkin hastalarda alternatif tedavi olarak kullanılabilir [66-68]. Aspirine duyarlı bazı astımlılar da lökotrien antagonistlerine iyi cevap verebilirler [69]. Ancak kontrol edici ilaç olarak tek başlarına kullanıldıklarında lökotrien antagonistlerinin etkisi, düşük doz inhale steroidlerden daha azdır ve inhale steroid kullanmakta olan hastalarda bu tedaviye geçiş astım kontrolünde bozulmaya yol açabilir [70]. Orta persistan astımda ve daha ileri evrede tek başına kullanılmaz. Ancak tedaviye eklenmesi

orta ve ağır persistan astımda inhale steroid dozunun azaltılmasını sağlayabilir [71-73].

**Yan etkileri:** Lökotrien antagonistleri iyi tolere edilir. Eozinofilik granülatöz polianjitis gelişmesi ile lökotrien reseptör antagonistleri kullanımı arasında herhangi bir ilişki tespit edilmemiştir. Buna rağmen mevcut vaka bildirimleri doğrultusunda, eozinofilik granülatöz polianjitisin çok nadir bir durum olması ve astım şiddeti ile ilişkili olması nedeniyle bu bağlantıyı tam olarak ekarte etmek mümkün değildir [74,75]. İntihara yatkınlık riski konusundaki endişeler üzerine yürütülen vaka kontrol çalışmalarında, adolesanlarda böyle bir ilişki saptanmamıştır [76].

### Uzun Etkili Antikolinerjik (Antimuskarinik) İlaçlar

**Tedavideki yeri:** Parasempatik sinir sistemi muskarinik reseptörlerinin blokajı ile etkilerini gerçekleştirirler. Uzun etkili antikolinerjik tiotropiumun, kontrol altında olmayan astımlılar için ilave tedavi seçeneği olarak planlandığı çalışmalarda akciğer fonksiyonlarında düzelme sağladığı, atak sayısını azalttığı gösterilmiştir [78-84].

**Yan etkileri:** Kısa dönem güvenlik çalışmaları kabul edilebilir düzeydedir. Ağız kuruluğu %2’den az hastada bildirilmiştir.

### Teofilin

**Tedavideki yeri:** Uzun süreli tedavide teofilin düşük dozlarda hafif antiinflamatuvar etkisi olan diğerlerine kıyasla daha zayıf bir bronkodilatördür [85-88]. Etkisini fosfodiesteraz enziminin seçici olmayan inhibisyonu üzerinden düz kasları gevşeterek göstermektedir. Ancak daha yüksek dozlarda görülen bu etkiden çok astımda immünomodülatör ve allerjene geç cevabı bloke ettiği için kullanılmaktadır. Ağır astımlılarda ise diyafram kas kontraktilesini artırır.

Astımda yavaş salınımlı oral formları günde bir ya da iki doz kullanılabilirse de ilk seçenek kontrol edici ilaç olarak yeterli etkinlikte görülmemektedir [89-91]. İn hale steroidle kontrol sağlanamazsa teofilin eklenmesi yarar sağlayabilir ancak, uzun etkili inhale beta2-agonist eklenmesine kıyasla etkinliği daha azdır [86,92].

**Yan etkileri:** Teofilin, özellikle yüksek dozlarda (> 10 mg/kg/gün) önemli yan etkilere neden olabileceği için dikkatli doz seçimi ve plazma düzeyi izlemi gerektirir, bu durum kullanımı kısıtlamaktadır. Yan etkileri; doz ayarlaması ile azaltılabilir, uzun süreli kullanımda azalır ya da kaybolur. En sık görülen yan etkiler; bulantı ve kusma olup, bunun dışında gastrointestinal semptomlar, yumuşak dışkılama, kardiyak aritmi, konvülsif nöbet ve hatta ölüm görülebilir. İlacın kan düzeyi ölçümü; yüksek doz tedavi başlandığında, hastada yan etki geliştiğinde, beklenen terapötik etki elde edilmediğinde, teofilin metabolizmasını etkilediği bilinen durumlar varsa önerilir. Örneğin; ateşli hastalık, gebelik, antitüberküloz ilaçlar teofilin kan düzeyini azaltırken; karaciğer hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, simetidin, bazı makrolidler, bazı kinolonlar toksisite riskini artırır [93]. Antiinflamatuvar etkisi olan düşük dozlarında kullanılırsa yan etki sıklığı daha az olduğu için, doz aşımından kuşku kullanılmadıkça kan teofilin düzeyi ölçümü gerekmez.

İstenmeyen etkilere yol açabileceği için yavaş salınlımlı teofilin tedavisi almakta olan hastalara kısa etkili teofilin verilecekse kan düzeyinin düşük olduğu biliniyor olmalı ya da düzey ölçülmelidir [1].

### Oral Beta2-Agonistler

**Tedavideki yeri:** Kısa etkili oral beta2-agonistlerin inhale ilaç kullanamayan az sayıda hastada kullanılması uygun olabilir; ancak istenmeyen etki prevalansı daha yüksektir.

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

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

### Biyolojik Ajanlar

**Tedavideki yeri:** Anti-IgE (omalizumab), steroidler (inhale/oral) ve uzun etkili beta2-agonistlerle kontrol altına alınamayan ağır allerjik astımı olan, perennial bir allerjene (akar, küf, ev hayvanı) duyarlı hastalarda endikedir [1,94,95]. Serbest IgE'ye bağlanan monoklonal antikor, bunun mast hücreleri ve bazofiller üzerinde bulunan reseptörüyle etkileşimini engelleyerek etkisini gösterir. Semptomların, rahatlatıcı ilaç kullanma gereksiniminin ve alevlenmelerin azalmasını sağlayarak astım kontrolünde rolü olduğu gösterilmiştir [96-98]. Ancak bu etkiler bütün çalışmalarda doğrulanmamıştır. Serum total IgE düzeyi 30-1500 IU/mL olan astımlılarda kullanılabilir. Uygulama dozu hastanın kilosu ve serum total IgE düzeyine göre tedavinin en başındaki değerlere göre belirlenerek, dört veya iki haftada bir subkütan enjeksiyon şeklinde uygulanır. Tedavinin 16. haftasında hastanın klinik yanıtı; semptomların, rahatlatıcı ilaç kullanımının, alevlenmelerin azalmasına ve astım kontrolüne bakarak değerlendirilir [1,99]. Yarar gören hastalarda tedaviye aynı dozda devam edilirken, yarar sağlanmamışsa tedavi sonlandırılır. Maliyeti çok yüksek, düzenli enjeksiyonlar ve takip gerektiren bir tedavi seçeneğidir.

Ağır zor astımlılarda, mepolizumab ve diğer monoklonal antikorlar (dupilumab, lebrikizumab, reslizumab) ile ilgili çalışmalar ümit vadetmektedir.

Mepolizumab, eozinofillerin olgunlaşmasına, bronş mukozasına göçüne, aktive olmasına ve yaşam süresinin uzamasına neden olan IL-5 sitokininin bloke etmektedir. Yüksek doz inhaler ya da oral steroid tedavisine rağmen sık atakları olan ve eozinofilisi (kan, balgam) devam eden astım fenotipinin mepolizumab tedavisi için aday hastalar olabileceği gösterilmiştir [100,101].

**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 ilk üç enjeksiyonda en az iki saat, sonrakilerde yarım saat bekletilmelidir [102]. Anti-

IgE tedavisinin uzun dönemde malignite riskini artıracığı yönündeki endişeler yayımlanan veri analizleri sonrasında azalmıştır [103]. Steroid azaltılması sonrası maskelenmiş eozinofilik granülomatöz polianjitisin ortaya çıktığı vaka bildirimleri olmuştur [104,105]. Bu açıdan da hastaların takip edilmesi önerilmektedir [1].

### Sistemik Steroidler

**Tedavideki yeri:** Ağır ve kontrol altına alınamayan astımda iki haftadan uzun süreli oral steroid tedavisi gerekebilir; ancak yan etki riski kullanımını sınırlar. Astımda uzun süreli sistemik steroid tedavisinin terapötik indeksi (etki/yan etki) uzun süreli inhale steroide göre daha düşüktür [106,107]. Uzun süre oral steroid verilecekse, sistemik yan etkileri azaltan önlemler alınmalıdır. Oral yol, çizgili kas üzerine etkisi daha az, yarılanma ömrü daha kısa ve doz uygulaması daha esnek olduğu için, parenteral (IM ya da IV) yola tercih edilmelidir [108].

**Yan etkileri:** Sistemik yan etkiler osteoporoz, hipertansiyon, diyabet, hipotalamo-hipofizer-adrenal aksın baskılanması, obezite, katarakt, glokom, deride stria oluşumu ve kolay morluk oluşumuna yol açan deri incilmesi ve kas zayıflığıdır. Uzun süreli sistemik steroid kullanan astım hastaları osteoporoz açısından önleyici tedavi almalıdır [109-111]. Oral steroidlerin kesilmesi nadir de olsa adrenal yetersizliğe neden olabilir ya da eozinofilik granülomatöz polianjitis gibi alta yatan bir hastalığı ortaya çıkarabilir [112,113]. 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.

### SEMPATOM GİDERİCİ İLAÇLAR

#### Hızlı Etkili İnkhale Beta2-Agonistler

**Tedavideki yeri:** Beta2-antagonistler, hava yolları düz kasları üzerinde bulunan beta2-adrenerjik reseptörleri uyarmaları sonrasında bronkodilatasyon sağlarlar. Ayrıca; mast hücreleri ve diğer inflamatuvar hücrelerin mediyatör salınımında inhibisyon, mukosiliyer klereste artış ve hava yolu ödeminde inhibisyon gibi etkileri de mevcuttur. Astım alevlenmelerinde oluşan bronkospazmı gidermek ve egzersiz sırasında oluşacak bronkospazmı önlemek amacıyla kullanılırlar. Hızlı etkili inhale beta2-agonistler yalnızca gerektiğinde ve gereken en düşük doz ve sıklıkta kullanılmalıdır. Ülkemizde bu gruba giren ilaçlardan salbutamol, terbutalin ve aynı zamanda uzun etkili bir beta2-agonist olan formoterol bulunmaktadır. Formoterol, yalnızca inhale steroidle düzenli bir tedavi altındaki hastada semptom giderici olarak kullanılabilir [1,122].

Kullanımın sıklıklaşması 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 [122].

**Yan etkileri:** Özellikle ilk kullanımlarda tremor ve taşikardi sıklıkla bildirilen yan etkileridir. Ancak bu etkilere hızla tolerans gelişir. Hızlı etkili inhale beta2-agonistlerin fazla kullanımını (ortalama ayda bir kutu inhaler) astımlı ilişkili ölüm için artmış risk ile bağlantılıdır [123].

**Kısa etkili antikolinergikler**

**Tedavideki yeri:** İnhalatipratropium bromid ülkemizde salbutamol ile kombine şekilde, ÖDİ ve nebül solüsyonu formunda ya da tek ilaç olarak nebül solüsyonu olarak bulunmaktadır. Bir meta-analizde bu kombinasyonun akut astım atağında akciğer fonksiyonlarında anlamlı bir ek düzelme ve hastaneye yatışta azalma sağladığı gösterilmiştir [124,125]. Astımlı hastada tek başına semptom giderici etkisi inhale beta2-agonistler kadar güçlü değildir.

**Yan etkileri:** Ağızda kuruluk ve acı tada sebep olabilirler.

**Atak Tedavisinde Semptom Giderici Olarak Kullanılan Diğer İlaçlar**

**Sistemik steroidlerin** kısa dönem ağır astım atakları için kullanımı acil başvurularını, hastaneye yatışları, morbiditeyi azaltmakta, acil tedavi sonrası nüksleri engellemektedir. Akut astımda sistemik steroidlerin etkisi 4-6 saat sonra görülmektedir. Atak şiddetine bağlı olarak 5 ile 10 gün arasındaki 40-50 mg prednizolon tedavisi uygulanabilir [108]. Semptomlar azaldığında ve akciğer fonksiyonları düzeldiğinde oral kortikosteroid aniden kesilebilir, iki haftadan uzun kullanımda ise azaltılarak kesilir [126,127]. Nüksün engellenmesi açısından kortikosteroidlerin intramusküler olarak uygulanmasının kısa süreli oral kullanıma bir üstünlüğü yoktur [128]. Kısa süreli yüksek doz steroid tedavisi sırasında glukoz metabolizmasında geri dönüşümlü bozulma, iştah artışı, sıvı retansiyonu, kilo alımı, yüzde dolgunlaşma (aydede yüz), uykusuzluk, peptik ülser ve femur başı aseptik nekrozu gibi yan etkiler bildirilmiştir [1].

Kısa süreli tedavide, akut astım atağı sırasında, kısa etkili teofilin veya intravenöz aminofilin kullanılabilir [129]. Kısa etkili teofilin hızlı etkili beta2-agoniste ek bir bronkodilatör yarar sağlamazken, solunum dürtüsünün uyarılması ve diyafram kas yorgunluğunun giderilmesi açısından yararı olabilir.

**İntravenöz magnezyum sülfat**, atak tedavisinde rutin olarak önerilirse de, tek doz olarak 2 g (20 dakikadan uzun sürede infüzyon ile) uygulanmasının bazı hastalarda hastane yatışlarını engellediği gösterilmiştir [130-132]. Bu hastalar arasında acilde ilk yapılan müdahaleye cevapsız, hipoksemik hastalar, FEV<sub>1</sub> değeri %25-30'dan az olan erişkinler, bir saatlik tedaviye rağmen FEV<sub>1</sub> değeri %60'a yükselmeyen çocuklar sayılabilir. Ağır atakları çalışma dışı bırakan randomize kontrollü bir araştırmada intravenöz veya nebülize magnezyumun plaseboya üstünlüğü tespit edilememiştir [133].

**Antihistaminikler**

Antihistaminiklerin astımın klasik tedavi şemasında yerleri bulunmamaktadır [1].

**İLAÇ DIŞI UYGULAMALAR****Allerjen İmmünoterapisi**

Günümüzde allerjik astım tedavisinin temelini çevresel korunma ve ilaç tedavisi oluşturur. Allerjen immünoterapisi; erişkin astımında yalnızca allerjik rinitin eşlik ettiği hafif astımda ve orta şiddetteki olgularda, allerjenden kaçınma ve ilaç tedavisine rağmen semptomlar devam ediyorsa düşün-

lebilir. Öncelikle allerjik duyarlanma deri testi ve/veya in vitro test ile gösterilmeli ve anamnezde de allerjenle temasın astım semptomlarına yol açtığı doğrulanmalıdır [1,2].

Kontrol altında olmayan astım, aktif otoimmün hastalıklar, aktif malign neoplaziler, AIDS varlığı, immünoterapi için mutlak kontrendikasyonlardır [134]. Rölatif kontrendikasyonlar ise kısmen kontrol altında astım, beta-bloker kullanımı, ACE inhibitörlerinin kullanımı, kardiyovasküler hastalıklar, HIV enfeksiyonu, immün yetmezlikler, psikiyatrik ve mental bozukluklar, immünsüpresif ilaç kullanımı olarak belirlenmiştir [134].

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 sağlanamadığı durumlarda düşünülmelidir. Astımda immünoterapinin ilaç tedavisiyle karşılaştırıldığı çalışma yoktur.

**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 anafilaksi ve şiddetli astım alevlenmeleridir. Astımlı hastalarda immünoterapiye bağlı ölümler bildirilmiştir [1].

**Bronşiyal Termoplasti**

Bronşiyal termoplasti maksimum medikal tedaviye rağmen semptomatik olan bir grup hasta için önerilmiş bir tedavi yaklaşımıdır. Hava yollarına, üç kez bronkoskopi uygulaması sırasında, kontrollü ısı enerjisi verilmesi esasına dayanır ve amaç düz kas kitlesinin azaltılmasıdır. İşlemin ağır astım tedavisinde yer alması için, etkinliğin ve güvenliğin değerlendirildiği bağımsız randomize kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır [133,134].

**Bariatrik Cerrahi**

Obeziteye bağlı astımda kilo vermek için öncelikle diyet ve egzersize başvurulması önerilir. Sonrasında medikal tedavi seçenekleri düşünülebilir. Tüm bu yöntemlerle kilo veremeyen morbid obez hastalar, değerlendirilmek üzere bariatrik cerrahiye yönlendirilebilir [137]. Bu tür cerrahi yöntemler de diğer tüm büyük ameliyatlara gibi komplikasyon potansiyeli taşırlar.

**Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp**

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

Nefes egzersizlerinin ilaç tedavisine ilave edildiği çalışmalarda pozitif etkileri bildirilse de, astımın klinik pratiğinde bu tekniklerin kullanımı ile ilgili güvenilir bir sonuç elde edilememiştir [138]. Kurtarıcı tedaviyi fazla kullanan ve anksiyetesi yüksek hastalarda klasik astım tedavisine eklenebilir [1].



Erişkin astımında, diğer TAT uygulamaları ile ilgili kanıt oluşturacak araştırma mevcut olmadığından astım tedavisinde yerleri bulunmamaktadır. TAT uygulayan terapistin psikoterapötik rolü önemli bir plasebo etkisi göstermektedir [1,139].

**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

- Global Strategy for Asthma Management and Prevention GfAGhwgo. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2015. <http://www.ginasthma.org/>. 2015.
- Toraks Derneği, Ulusal Astım Tanı ve Tedavi Rehberi. Toraks Dergisi 2000;1(Ek 1):4-31.
- 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.
- Lewis DA, Ganderton D, Meakin BJ, Brambilla G. Modulite: a simple solution to a difficult problem. Respiration; International Review of Thoracic Diseases 2005;72(Suppl 1):3-5.
- Dolovich MB, Ahrens RC, Hess DR, Anderson P, Dhand R, Rau JL, 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.
- Juniper EF, Kline PA, Vanzieleghe MA, Ramsdale EH, O'Byrne PM, Hargreave FE. Effect of long-term treatment with an inhaled corticosteroid (budesonide) on airway hyperresponsiveness and clinical asthma in nonsteroid-dependent asthmatics. The American review of respiratory disease. Am J Respir Crit Care Med 1990;142:832-6.
- 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.
- Jeffery PK, Godfrey RW, Adelroth E, Nelson F, Rogers A, Johansson SA. Effects of treatment on airway inflammation and thickening of basement membrane reticular collagen in asthma. A quantitative light and electron microscopic study. The American review of respiratory disease. Am J Respir Crit Care Med 1992;145:890-9.
- Pauwels RA, Lofdahl CG, Postma DS, Tattersfield AE, O'Byrne P, Barnes PJ, 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.
- 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.
- Waalkens HJ, Van Essen-Zandvliet EE, Hughes MD, Gerritsen J, Duijverman EJ, Knol K, et al. Cessation of long-term treatment with inhaled corticosteroid (budesonide) in children with asthma results in deterioration. The Dutch CNSLD Study Group. The American review of respiratory disease. Am J Respir Crit Care Med 1993;148:1252-7.
- Perera BJ. Successful withdrawal of inhaled corticosteroids in childhood asthma. Respiriology 2005;10:385-8.
- Rank MA, Hagan JB, Park MA, Podjasek JC, Samant SA, Volcheck GW, et al. The risk of asthma exacerbation after stopping low-dose inhaled corticosteroids: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Allergy Clin Immunol 2013;131:724-9.
- Bai TR, Vonk JM, Postma DS, Boezen HM. Severe exacerbations predict excess lung function decline in asthma. Eur Respir J 2007;30:452-6.
- O'Byrne PM, Pedersen S, Lamm CJ, Tan WC, Busse WW, Group SI. Severe exacerbations and decline in lung function in asthma. Am J Respir Crit Care Med 2009;179:19-24.
- Raissy HH, Kelly HW, Harkins M, Szeffler SJ. Inhaled corticosteroids in lung diseases. Am J Respir Crit Care Med 2013;187:798-803.
- Adams NP, Jones PW. The dose-response characteristics of inhaled corticosteroids when used to treat asthma: an overview of Cochrane systematic reviews. Respir Med 2006;100:1297-306.
- Powell H, Gibson PG. Inhaled corticosteroid doses in asthma: an evidence-based approach. Med J Australia 2003;178:223-5.
- Szeffler SJ, Martin RJ, King TS, Boushey HA, Cherniack RM, Chinchilli VM, et al. Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma. J Allergy Clin Immunol 2002;109:410-8.
- Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA, 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.
- Lazarus SC, Chinchilli VM, Rollings NJ, Boushey HA, Cherniack R, Craig TJ, et al. Smoking affects response to inhaled corticosteroids or leukotriene receptor antagonists in asthma. Am J Respir Crit Care Med 2007;175:783-90.
- Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Brightling CE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. Am J Respir Crit Care Med 2008;178:218-24.
- European Medicines Agency. Relvar Ellipta (fluticasone furoate/ vilanterol): summary of product characteristics 2013. <http://www.ema.europa.eu>. Accessed 22 Dec 2014.
- Bateman ED, Bleecker ER, Lotvall J, Woodcock A, Forth R, Medley H, et al. Dose effect of once-daily fluticasone furoate in persistent asthma: a randomized trial. Respir Med 2012;106:642-50.
- Buhl R. Local oropharyngeal side effects of inhaled corticosteroids in patients with asthma. Allergy 2006;61:518-26.
- Roland NJ, Bhalla RK, Earis J. The local side effects of inhaled corticosteroids: current understanding and review of the literature. Chest 2004;126:213-9.
- Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: a systematic review and meta-analysis. Arch Int Med 1999;159:941-55.
- Barnes PJ. Efficacy of inhaled corticosteroids in asthma. J Allergy Clin Immunol 1998;102:531-8.
- Kamada AK, Szeffler SJ, Martin RJ, Boushey HA, Chinchilli VM, Drazen JM, et al. Issues in the use of inhaled glucocorticoids. The Asthma Clinical Research Network. Am J Respir Crit Care Med 1996;153:1739-48.
- Lee DK, Bates CE, Currie GP, Cowan LM, McFarlane LC, Lipworth BJ. Effects of high-dose inhaled fluticasone propionate on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in asthmatic patients with severely impaired lung function. Ann Allergy Asthma Immunol 2004;93:253-8.
- Ernst P, Suissa S. Systemic effects of inhaled corticosteroids. Curr Opin Pulm Med 2012;18:85-9.
- Foster JM, Aucott L, van der Werf RH, van der Meijden MJ, Schraa G, Postma DS, et al. Higher patient perceived side effects related to higher daily doses of inhaled corticosteroids in the community: a cross-sectional analysis. Respir Med 2006;100:1318-36.
- Foster JM, van Sonderen E, Lee AJ, Sanderman R, Dijkstra A, Postma DS et al. A self-rating scale for patient-perceived side effects of inhaled corticosteroids. Respir Res 2006;7:131.



34. Lung Health Study Research G. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000;343:1902-9.
35. 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.
36. 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.
37. Cumming RG, Mitchell P, Leeder SR. Use of inhaled corticosteroids and the risk of cataracts. *N Engl J Med* 1997;337:8-14.
38. Garbe E, LeLorier J, Boivin JF, Suissa S. Inhaled and nasal glucocorticoids and the risks of ocular hypertension or open-angle glaucoma. *JAMA* 1997;277:722-7.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. Brassard P, Suissa S, Kezouh A, Ernst P. Inhaled corticosteroids and risk of tuberculosis in patients with respiratory diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:675-8.
43. Lee CH, Kim K, Hyun MK, Jang EJ, Lee NR, Yim JJ. Use of inhaled corticosteroids and the risk of tuberculosis. *Thorax* 2013;68:1105-13.
44. Bahceciler NN, Nuhoglu Y, Nursoy MA, Kodalli N, Barlan IB, Basaran MM. Inhaled corticosteroid therapy is safe in tuberculin-positive asthmatic children. *Ped Inf Dis J* 2000;19:215-8.
45. Juniper EF, Svensson K, O'Byrne PM, Barnes PJ, Bauer CA, Lofdahl CG, et al. Asthma quality of life during 1 year of treatment with budesonide with or without formoterol. *Eur Respir J* 1999;14:1038-43.
46. Greening AP, Ind PW, Northfield M, Shaw G. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. Allen & Hanburys Limited UK Study Group. *Lancet* 1994;344:219-24.
47. Kesten S, Chapman KR, Broder I, Cartier A, Hyland RH, Knight A, 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.
48. Pearlman DS, Chervinsky P, LaForce C, Seltzer JM, Southern DL, Kemp JP, et al. A comparison of salmeterol with albuterol in the treatment of mild-to-moderate asthma. *N Engl J Med* 1992;327:1420-5.
49. Shrewsbury S, Pyke S, Britton M. Meta-analysis of increased dose of inhaled steroid or addition of salmeterol in symptomatic asthma (MIASMA). *BMJ* 2000;320:1368-73.
50. Woolcock A, Lundback B, Ringdal N, Jacques LA. Comparison of addition of salmeterol to inhaled steroids with doubling of the dose of inhaled steroids. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1481-8.
51. Ni Chroinin M, Greenstone I, Lasserson TJ, Ducharme FM. Addition of inhaled long-acting beta2-agonists to inhaled steroids as first line therapy for persistent asthma in steroid-naïve adults and children. The Cochrane database of systematic reviews. 2009(4):CD005307. doi:10.1002/14651858.CD005307.
52. Jaeschke R, O'Byrne PM, Mejza F, Nair P, Lesniak W, Brozek J, et al. The safety of long-acting beta-agonists among patients with asthma using inhaled corticosteroids: systematic review and metaanalysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:1009-16.
53. Shepherd J, Rogers G, Anderson R, Main C, Thompson-Coon J, Hartwell D et al. Systematic review and economic analysis of the comparative effectiveness of different inhaled corticosteroids and their usage with long-acting beta2 agonists for the treatment of chronic asthma in adults and children aged 12 years and over. *Health Tech Ass* 2008;12:1-360.
54. 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.
55. Bateman ED, Reddel HK, Eriksson G, Peterson S, Ostlund O, Sears MR, et al. Overall asthma control: the relationship between current control and future risk. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:600-8.
56. Papi A, Corradi M, Pigeon-Francisco C, Baronio R, Siergiejko Z, Petruzzelli S, et al. Beclomethasone-formoterol as maintenance and reliever treatment in patients with asthma: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2013;1:23-31.
57. Rabe KF, Atienza T, Magyar P, Larsson P, Jorup C, Lalloo UG. Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study. *Lancet* 2006;368:744-53.
58. Anderson GP. Current issues with beta2-adrenoceptor agonists: pharmacology and molecular and cellular mechanisms. *Clin Rev Allergy Immunol* 2006;31:119-30.
59. Lazarus SC, Boushey HA, Fahy JV, Chinchilli VM, Lemanske RF, Jr., Sorkness CA, 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.
60. Cates CJ, Jaeschke R, Schmidt S, Ferrer M. Regular treatment with formoterol and inhaled steroids for chronic asthma: serious adverse events. The Cochrane database of systematic reviews. 2013;6:CD006924. doi:10.1002/14651858.CD006924.pub3.
61. Cates CJ, Jaeschke R, Schmidt S, Ferrer M. Regular treatment with salmeterol and inhaled steroids for chronic asthma: serious adverse events. The Cochrane database of systematic reviews. 2013;3:CD006922. doi:10.1002/14651858.CD006922.pub3.
62. Dicpinigaitis PV, Dobkin JB, Reichel J. Antitussive effect of the leukotriene receptor antagonist zafirlukast in subjects with cough-variant asthma. *J Asthma* 2002;39:291-7.
63. 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.
64. Drazen JM. Asthma therapy with agents preventing leukotriene synthesis or action. *Proceedings of the Association of American Physicians* 1999;111:547-59.
65. Lipworth BJ. Leukotriene-receptor antagonists. *Lancet* 1999;353:57-62.
66. Leff JA, Busse WW, Pearlman D, Bronsky EA, Kemp J, Hendeles L, 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.
67. Noonan MJ, Chervinsky P, Brandon M, Zhang J, Kundu S, McBurney J, 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.
68. Reiss TF, Chervinsky P, Dockhorn RJ, Shingo S, Seidenberg B, Edwards TB. 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 Int Med* 1998;158:1213-20.
69. Dahlen B, Nizankowska E, Szczeklik A, Zetterstrom O, Bochenek G, Kumlin M, 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.

70. Chauhan BF, Ducharme FM. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. The Cochrane database of systematic reviews. 2012;5:CD002314. doi:10.1002/14651858.CD002314.pub3.
71. Laviolette M, Malmstrom K, Lu S, Chervinsky P, Pujet JC, Peszek I, 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.
72. Lofdahl CG, Reiss TF, Leff JA, Israel E, Noonan MJ, Finn AF 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.
73. Virchow JC, Jr., 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.
74. Harrold LR, Patterson MK, Andrade SE, Dube T, Go AS, Buist AS, et al. Asthma drug use and the development of Churg-Strauss syndrome (CSS). Pharmacoeconomics and drug safety 2007;16:620-6.
75. Kalyoncu A, 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 et Immunopathol 2001;29:185-90.
76. Schumock GT, Stayner LT, Valuck RJ, Joo MJ, Gibbons RD, Lee TA. Risk of suicide attempt in asthmatic children and young adults prescribed leukotriene-modifying agents: a nested case-control study. J Allergy Clin Immunol 2012;130:368-75.
77. Schwarzer G, Bassler D, Mitra A, Ducharme FM, Forster J. Ketotifen alone or as additional medication for long-term control of asthma and wheeze in children. The Cochrane database of systematic reviews. 2004(1):CD001384.
78. Bateman ED, Kornmann O, Schmidt P, Pivovarov A, Engel M, Fabbri LM. Tiotropium is noninferior to salmeterol in maintaining improved lung function in B16-Arg/Arg patients with asthma. J Allergy Clin Immunol 2011;128:315-22.
79. Peters SP, Kunselman SJ, Icitovic N, Moore WC, Pascual R, Ameredes BT et al. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. N Engl J Med 2010;363:1715-26.
80. Kerstjens HA, Disse B, Schroder-Babo W, Bantje TA, Gahlema M, Sigmund R, et al. Tiotropium improves lung function in patients with severe uncontrolled asthma: a randomized controlled trial. J Allergy Clin Immunol 2011;128:308-14.
81. Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, Paggiaro P, Beck E, Vandewalker M et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. N Engl J Med 2012;367:1198-207.
82. Terzano C, Petroiani A, Ricci A, D'Antoni L, Allegra L. Early protective effects of tiotropium bromide in patients with airways hyperresponsiveness. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2004;8:259-64.
83. Fardon T, Haggart K, Lee DK, Lipworth BJ. A proof of concept study to evaluate stepping down the dose of fluticasone in combination with salmeterol and tiotropium in severe persistent asthma. Respir Med 2007;101:1218-28.
84. Iwamoto H, Yokoyama A, Shiota N, Shoda H, Haruta Y, Hattori N, et al. Tiotropium bromide is effective for severe asthma with noneosinophilic phenotype. Eur Respir J 2008;31:1379-80.
85. 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.
86. Kidney J, Dominguez M, Taylor PM, Rose M, Chung KF, Barnes PJ. Immunomodulation by theophylline in asthma. Demonstration by withdrawal of therapy. Am J Respir Crit Care Med 1995;151:1907-14.
87. Barnes PJ. Theophylline: new perspectives for an old drug. Am J Respir Crit Care Med 2003;167:813-8.
88. Barnes PJ. Theophylline. Am J Respir Crit Care Med 2013;188:901-6.
89. Rivington RN, Boulet LP, Cote J, Kreisman H, Small DI, Alexander M 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.
90. 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.
91. Ukena D, Harnest U, Sakalauskas R, Magyar P, Vetter N, Steffen H et al. [Comparison of addition of theophylline to inhaled steroid with doubling of the dose of inhaled steroid in asthma]. Pneumologie 1998;52:377-84.
92. Wilson AJ, Gibson PG, Coughlan J. Long acting beta-agonists versus theophylline for maintenance treatment of asthma. The Cochrane database of systematic reviews. 2000(2):CD001281. doi:10.1002/14651858.CD001281.
93. 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.
94. 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.
95. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. The Cochrane database of systematic reviews. 2014;1:CD003559. doi:10.1002/14651858.CD003559.pub4.
96. 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.
97. Busse W, Corren J, Lanier BQ, McAlary M, Fowler-Taylor A, Cioppa GD, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. J Allergy Clin Immunol 2001;108:184-90.
98. 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.
99. Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL, Condemi JJ, Reyes-Rivera I, Zhu J, et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. Ann Int Med 2011;154:573-82.
100. Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, Inman MD, Efthimiadis A, Pizzichini E, et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. N Engl J Med 2009;360:985-93.
101. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa A, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. N Engl J Med 2009;360:973-84.
102. Miller CW, Krishnaswamy N, Johnston C, Krishnaswamy G. Severe asthma and the omalizumab option. Clin Mol Allergy 2008;6:4.
103. Busse W, Buhl R, Fernandez Vidaurre C, Blogg M, Zhu J, Eisner MD, et al. Omalizumab and the risk of malignancy: results from a pooled analysis. J Allergy Clin Immunol 2012;129:983-6.
104. Borekci S, Aydin O, Hatemi G, Gemicioglu B. Development of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome) and brain tumor in a patient after more than 7 years of omalizumab use: a case report. Int J Immunopathol Pharmacol 2015;28:134-7.
105. Corren J, Casale TB, Lanier B, Buhl R, Holgate S, Jimenez P. Safety and tolerability of omalizumab. Clin Exp Allergy 2009;39:788-97.

106. Mash B, Bheekie A, Jones PW. Inhaled vs oral steroids for adults with chronic asthma. The Cochrane database of systematic reviews. 2000(2):CD002160. doi:10.1002/14651858.CD002160.
107. 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.
108. Rowe BH, Spooner CH, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW. Corticosteroids for preventing relapse following acute exacerbations of asthma. The Cochrane database of systematic reviews. 2007(3):CD000195. doi:10.1002/14651858.CD000195.pub2.
109. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. American College of Rheumatology Task Force on Osteoporosis Guidelines. *Arth Rheum* 1996;39:1791-801.
110. Campbell IA, Douglas JG, Francis RM, Prescott RJ, Reid DM, Research Committee of the British Thoracic S. 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.
111. Eastell R, Reid DM, Compston J, Cooper C, Fogelman I, Francis RM, et al. A UK Consensus Group on management of glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *J Int Med* 1998;244:271-92.
112. 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 Rheum* 2005;32:1076-80.
113. Guillemin L, Pagnoux C, Mouthon L. Churg-strauss syndrome. *Semin Respir Crit Care Med* 2004;25:535-45.
114. 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.
115. Marin MG. Low-dose methotrexate spares steroid usage in steroid-dependent asthmatic patients: a meta-analysis. *Chest* 1997;112:29-33.
116. Davies H, Olson L, Gibson P. Methotrexate as a steroid sparing agent for asthma in adults. The Cochrane database of systematic reviews. 2000(2):CD000391. doi:10.1002/14651858.CD000391.
117. 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.
118. Bernstein IL, Bernstein DI, Dubb JW, Faiferman 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.
119. 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.
120. Richeldi L, Ferrara G, Fabbri LM, Lasserson TJ, Gibson PG. Macrolides for chronic asthma. The Cochrane database of systematic reviews. 2005(4):CD002997. doi:10.1002/14651858.CD002997.pub3.
121. Reiter J, Demirel N, Mendy A, Gasana J, Vieira ER, Colin AA et al. Macrolides for the long-term management of asthma--a meta-analysis of randomized clinical trials. *Allergy* 2013;68:1040-9.
122. Welsh EJ, Cates CJ. Formoterol versus short-acting beta-agonists as relief medication for adults and children with asthma. The Cochrane database of systematic reviews. 2010(9):CD008418. doi:10.1002/14651858.CD008418.pub2.
123. Suissa S, Ernst P, Boivin JF, Horwitz RI, Habbick B, Cockcroft D, et al. A cohort analysis of excess mortality in asthma and the use of inhaled beta-agonists. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:604-10.
124. Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA, Nannini LJ, Plaza Moral V, Schiavi EA. Tiotropium and risk for fatal and nonfatal cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review with meta-analysis. *Respir Med* 2009;103:1421-9.
125. Griffiths B, Ducharme FM. Combined inhaled anticholinergics and short-acting beta2-agonists for initial treatment of acute asthma in children. The Cochrane database of systematic reviews. 2013;8:CD000060. doi:10.1002/14651858.CD000060.pub2.
126. O'Driscoll BR, Kalra S, Wilson M, Pickering CA, Carroll KB, Woodcock AA. Double-blind trial of steroid tapering in acute asthma. *Lancet* 1993;341:324-7.
127. Lederle FA, Pluhar RE, Joseph AM, Niewoehner DE. Tapering of corticosteroid therapy following exacerbation of asthma. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Int Med* 1987;147:2201-3.
128. Harrison BD, Stokes TC, Hart GJ, Vaughan DA, Ali NJ, Robinson AA. 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.
129. Weinberger M, Hendeles L. Theophylline in asthma. *N Engl J Med* 1996;334:1380-8.
130. Rowe BH, Bretzlaff JA, Bourdon C, Bota GW, Camargo CA, Jr. Magnesium sulfate for treating exacerbations of acute asthma in the emergency department. The Cochrane database of systematic reviews. 2000(2):CD001490. doi:10.1002/14651858.CD001490.
131. Fitz Gerald JM. Magnesium sulfate is effective for severe acute asthma treated in the emergency department. *West J Med* 2000;172:96.
132. Gallegos-Solorzano MC, Perez-Padilla R, Hernandez-Zenteno RJ. Usefulness of inhaled magnesium sulfate in the coadjuvant management of severe asthma crisis in an emergency department. *Pulm Pharmacol Therap* 2010;23:432-7.
133. Goodacre S, Cohen J, Bradburn M, Gray A, Bengier J, Coats T, et al. Intravenous or nebulised magnesium sulphate versus standard therapy for severe acute asthma (3Mg trial): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2013;1:293-300.
134. Pitsios C, Demoly P, Bilo MB, Gerth van Wijk R, Pfaar O, Sturm GJ et al. Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. *Allergy* 2015;70:897-909.
135. Wechsler ME, Laviolette M, Rubin AS, Fiterman J, Lapa e Silva JR, Shah PL, et al. Bronchial thermoplasty: Long-term safety and effectiveness in patients with severe persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:1295-302.
136. Wahidi MM, Kraft M. Bronchial thermoplasty for severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:709-14.
137. Turktas H, Bavbek S, Celik G, Demir T, Gemicioğlu B, Gunen H, et al. Treatment of severe asthma: expert opinion. *Tuberk Toraks* 2014;62:51-67.
138. Freitas DA, Holloway EA, Bruno SS, Chaves GS, Fregonezi GA, Mendonca KP. Breathing exercises for adults with asthma. The Cochrane database of systematic reviews. 2013;10:CD001277. doi:10.1002/14651858.CD001277.pub3.
139. Hondras MA, Linde K, Jones AP. Manual therapy for asthma. The Cochrane database of systematic reviews. 2005(2):CD001002. doi:10.1002/14651858.CD001002.pub2.



**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 hastanın doktorun rehberliğinde kendi durumunu kontrol edebilmesi ve kendi kendini tedavi edebilme konusunda beceri kazanmasını sağlamaktır.
- Hasta ve doktor arasındaki işbirliği özellikle aşağıdaki konuları içermelidir:
  - Tedavinin amaçları,
  - Hastaya özgü tedavinin belirlenmesi,
  - Hastanın kendi astım belirtilerini izlemesini de içerecek şekilde yazılı eylem planının hastayla tartışılarak ve uyum içinde düzenlenmesi,
  - Hastanın tedavisinin ve kontrol düzeyinin periyodik olarak izlenmesi.
- Her yaşta 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, halk eğitim merkezleri gibi) olabilir. Eğitimlerin tekrarlanması astım kontrolünün sağlanmasında başarı oranını artırmaktadır.

Etkin bir astım tedavisi hasta (veya ebeveynleri/bakımını üstlenen kişi) ve tedaviyi yürüten sağlık çalışanları arasında iyi bir işbirliği ile sağlanabilir. Bu işbirliği astımlı hastanın bilgilendirme sonucu özgüven kazanarak ve gerekli becerileri edinerek astım tedavisinde önemli bir rol oynamasını sağlamalıdır [1-5]. Bu işbirliğinin kapsamı içine giren konular Tablo 4.1.1’de gösterilmiştir.

**İŞBİRLİĞİNİN SAĞLANMASI**

Doktorla birlikte hemşire, eczacı, solunum terapisti ve diğer sağlık çalışanlarının da “kendi kendini tedavi etme” konusunda hasta eğitimini yapabilmeleri ve desteklemeleri önerilmektedir (Kanıt A) [6]. İşbirliğinin amacı astımlı hastanın ve ailesinin eğitilmeleri, doktor tarafından belirlenen tedaviye uyumlarının sağlanmasıdır. Bu süreçte iyi sonuçlar elde edilebilmesi için sağlık çalışanlarının hastalarla kuracağı iletişimin kalitesi önemlidir (Kanıt B) [7]. Ortak karar

**Tablo 4.1.1. Astımlı hastanın tedavisinde hasta-hekim işbirliğinin kapsamı**

- Eğitim
  - Hasta ve hasta yakınlarının (ebeveyn, bakımından sorumlu kişi/kişiler) eğitimi
  - Sağlık çalışanlarının eğitimi
- Tedavi hedeflerinin saptanması
- Hastanın belirtilerine bakarak kendi astım takibini 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

verme stratejisi sonrası hastaların tedaviden daha çok yararlanmalarını sağlamaktadır. Sağlık hizmeti sunan kişilere iletişim becerilerini geliştirmek amacıyla verilecek eğitimle hastaların çok daha fazla memnun kalmaları sağlanabilir [8-10] (Tablo 4.1.2).

Ortak karar verme stratejisinin yanı sıra, rehber eşliğinde astımlı hastanın kendi tedavisini yönlendirmesi yaklaşımının hem erişkinlerde (Kanıt A) hem de çocuklarda (Kanıt A) astıma bağlı morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir [11,12].

**ASTIM EĞİTİMİ**

Eğitim, astımlı hasta ve doktor arasındaki işbirliğinin en önemli parçasıdır. Astım eğitimi; hastanın, ailesinin veya bakımından sorumlu olan kişilerin 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 [9,13-18].

Astım eğitiminin amacı sağlık çalışanları ile astımlı hastanın kendisi veya ailesiyle kurulacak iyi bir işbirliği çerçevesinde ortak karar verme stratejisi yoluyla hastalığın tedavisine katılmaları için gerekli bilgi ve becerilerle donatılmasını sağlamaktır [19,22]. Tablo 4.1.3’te astım eğitiminin özellikleri yer almaktadır. İlk görüşmede astım konusunda sözlü bilgilendirmeye ek olarak yazılı ve/veya resimli bilgilerin verilmesi de yardımcı olmaktadır [23,24].

**Tablo 4.1.2. Sağlık çalışanları için iletişim stratejileri [5]****İyi iletişimi kolaylaştıran stratejiler**

- Dostça yaklaşım (sıcaklık, mizah ve dikkat)
- Hastanın hedeflerini, inançlarını ve kaygılarını ifade edebilmesi
- Empati, rahatlama ve endişeleri ele alma
- Cesaretlendirme/övme
- Kişisel gereksinimlere yönelik uygun şekilde bilgilendirme
- Geri bildirim ve gözden geçirme olanağı sunma

**Etkin eğitime yönelik özel stratejiler**

- Bilgileri en önemliden en önemsiz doğru sıralama
- Yavaş ve basit sözcükler kullanma
- Sayısal kavramları sadeleştirme
- Talimatları açıklayıcı çizim, tablo, resim ve grafikler yardımıyla daha etkili olacak şekilde verme
- “Öğrenileni geri anlatma” yöntemiyle anlaşıldığından emin olma
- İkinci bir kişinin (örn. hemşire, aileden başka birisi) verilen mesajları tekrarlamasını isteme
- Hastanın beden diline dikkat etme
- Hastaların kolayca soru sorabilecekleri bir ortam yaratma

**ASTIMLI HASTALARIN EĞİTİMİ/Sağlık okur-yazarlığı**

Astımlı hastalar hastalığın özellikleri, kullanılacak tedavi yöntemini anlama, astım kontrolünü güçleştiren faktörlerden uzak kalma ve tedavilerinde değişiklik yapabilme konularında eğitildiklerinde astımın klinik seyrinin düzeldiği görül-

müştür [25-28]. Maliyet analiz çalışmaları da astım eğitiminin hastalık maliyetini azalttığını göstermiştir [29].

Sağlık okur-yazarlığının hastalıkların tedavisi üzerindeki etkisi giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Okuyup yazma becerisinden farklı olarak bu kavram “kişilerin sağlık konusunda uygun kararlar verebilmek için sağlıkla ilgili temel bilgileri elde etme, inceleme ve anlama dereceleri” olarak tanımlanmaktadır. Tablo 4.1.3’te sağlık okur-yazarlığının etkilerini artırmaya yönelik yöntemler yer almaktadır [10].

Astımlı hastanın ve yakınlarının eğitiminde kullanılacak yöntem hastanın okur-yazar olup olmamasına, entelektüel düzeyine göre değişebilir. Hasta eğitiminde kullanılacak yöntemleri karşılaştıran çok fazla çalışma yoktur. Bununla birlikte küçük grup eğitimlerinin uygulanması daha kolaydır ve maliyeti daha düşüktür. Ancak küçük grup eğitimi ile bireysel eğitim arasında anlamlı bir fark saptanmamakla birlikte, her iki yöntemde de astımlı hastaların yaş, sosyoekonomik ve kültürel düzeyleri vb. gözönüne alınarak gereksinimlerini karşılayacak şekilde olmalıdır [17,27]. Hasta eğitiminde videolar, yazılı materyaller ya da bilgisayar gibi değişik yöntemler ve araçlar kullanılabilir [30,31]. Okur-yazar olmayan kişiler için sözlü ya da resimli basılmış materyallerin kullanımı mümkün olabilir [18,19]. Geleneksel yöntemlerin yanı sıra özellikle astımlı çocukların ve adolesanların sık kullandığı sosyal ağlardan astım eğitiminde de yararlanılmaktadır. Web-temelli kişisel astım özyönetim tedavi planı kolay uygulanabilir ve ucuz olması açısından hastalar tarafından giderek daha fazla tercih edilmektedir [32,33]. Uygun hastaların

**Tablo 4.1.3. İlk vizitte hasta eğitimi****Verilmesi gereken bilgiler**

- Basit bir dille öğretilmesi gerekenler:
  - Astım nedir? Astım hava yollarının kronik bir hastalığıdır. Hava yolları 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 yapabilmek
  - Solunum fonksiyonlarının normal olması
- Astım tedavisi: İki tip ilaca ihtiyacınız vardır.
  - *Uzun dönemde kontrol sağlayan ilaçlar:*  
Kontrol edici ilaçlar, hava yollarında astım belirtilerini oluşturan hücrelerin toplanmasına engel olur.
  - *Çabuk düzelme sağlayan ilaçlar:*  
Çabuk etki gösteren, hava yolunu birkaç dakikada genişleten ilaçlar hava yollarının etrafındaki kasları gevşetirler.
- Her görüşmeye gelirken ilaçlarınızı getirin.
- Tıbbi yardıma ihtiyacınız olduğunda ..... telefon 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?



hastalıkları hakkında doğru bilgi alabilecekleri sitelere yönlendirilmeleri hasta eğitimine katkıda bulunabilir (örn. www.aid.org.tr, www.toraks.org.tr).

Astımlı hastaların eğitiminde bir diğer önemli nokta da risk faktörlerine göre onları bilgilendirerek çalışma hayatlarının doğru şekilde yönlendirilmesidir. Özellikle adolesan grupta bilgilendirmenin meslek seçimlerinde ve okul tercihi yönünde doğru karar vermelerinde çok etkisi olabilir [5].

Hasta eğitimi yapılırken hastaların etnik ya da kültürel alışkanlıkları da göz önünde bulundurulmalıdır. Örneğin oruç tutan astımlı hastaların bu dönemde ilaçlarını alıp almadıkları sorgulanmalı, hastalar astım kontrolü açısından dikkatle izlenmelidirler [34,35].

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].

Hasta eğitimi astımlı hastaların yaşam kalitesini artıran en önemli faktördür. Bu nedenle astımlı hastanın kişisel özyönetimine yönelik eğitim ile astım kontrolünün doğru değerlendirilmesi de yaşam kalitesi açısından önemlidir [36,37].

#### ASTIMLI HASTALARIN EĞİTİMİNDE VERİLMESİ GEREKEN BİLGİLER

Astımlı hastaların Tablo 4.1.4'te yer alan konularda eğitilmeleri gereklidir [38-42].

Etkili bir kendi kendine astım tedavisi eğitimi kapsamında semptomların izlenmesi, yazılı astım eylem planı ve düzenli aralıklarla tıbbi değerlendirme yer almaktadır.

##### Yazılı Astım Eylem Planı

Astımlı hastalara semptomların ve solunum fonksiyonlarının izlenmesini de içeren bir yazılı astım eylem planı rehberliğinde kendi kendine tedavi eğitimi verilmelidir. Düzenli aralıklarla hekim tarafından gözden geçirilmesi gereken bu

plan, hastaların astımın şiddetlenmesini fark etmelerine ve uygun tedavi seçeneklerini kullanmalarına yardım eder.

Astım ataklarla seyreden bir hastalıktır ve atak şiddeti hastadan hastaya ya da aynı hastada ataktan атаğa 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 inhale antiinflamatuar 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 bölgeler) uygulanmış ancak diğer yöntemlerle arada bir fark saptanmamıştır. Şekil 4.1.1'de bir yazılı tedavi planı örneği gösterilmiştir. Yazılı tedavi planı aşağıdaki dört noktayı içermelidir [43]:

1. Tedaviyi ne zaman artırmak gerekir?
2. Tedaviyi nasıl artırmak 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 FEV<sub>1</sub> değerlerinde anlamlı bir farklılık gözlenmemektedir [43,44].

##### 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 eylem planına uyumu kontrol edilerek gerekirse yeniden anlatılmalıdır. Hastanın kendi kendine tedavi ettiği bir alevlenmeden sonra hekim tarafından hem semptom

**Tablo 4.1.4. Astım eğitim programının bileşenleri**

| Yaklaşım                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | İçerik                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Ortak çalışma geliştirilmesine odaklanma</li> <li>Uzun bir süreç olduğunu kabullenme</li> <li>Bilgi paylaşımı</li> <li>Yaklaşımın hastanın bilgi düzeyine ve sağlık okur-yazarlığına göre belirlenmesi</li> <li>Beklenti, korku ve kaygıların ayrıntıyla tartışılması</li> <li>Ortak hedeflerin geliştirilmesi</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Astım tanısı ve hastalık hakkında bilgilendirme</li> <li>Tedavi gerekçesi ve "kurtarıcı ilaçlar" ile "kontrol edici ilaçlar" arasındaki ayırım</li> <li>İnhaler kullanımı ve PEFmetre kullanımı konularında beceri kazandırma</li> <li>İlaçların olası yan etkileri</li> <li>Astım kontrolünün izlenmesi</li> <li>Semptomların ve alevlenmelerin önlenmesi</li> <li>Astımdaki alevlenmenin farkına varma, alınması gereken önlemler</li> <li>Günlük tedavi ve atak tedavisi konusunda bilgilendirme</li> <li>Tıbbi tedaviye başvurulması gereken zaman ve yöntem</li> <li>Komorbiditelerin tedavisi</li> </ul> |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Hasta Adı Soyadı:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Dosya No:          |
| Tel:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Doktor:            |
| <b>Her gün almanız gereken ilaçlar</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                    |
| İlaç Adı                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Doz                |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                    |
| <b>Nefes darlığı, hırıltı, öksürük nöbetlerinde ya da egzersizden önce almanız gereken ilaç</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                    |
| <b>TEDAVİYİ NE ZAMAN ARTIRACAKSINIZ?</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                    |
| <b>Astımınızın kontrol altında olup olmadığını nasıl anlayacaksınız?</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                    |
| <b>Son 1 haftada aşağıdaki belirtilerin hangisini yaşadınız?</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                    |
| 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 |
| <b>Eğer yukarıdaki sorulardan 3 ya da daha fazlasına EVET cevabı verdiyseniz astımınız kontrol altında değildir, ilacınızı artırmanız gerekir.</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                    |
| <b>TEDAVİNİZİ NASIL ARTIRACAKSINIZ?</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                    |
| .....ilacınızı .....dozunda almaya başlayın.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                    |
| Tedaviyi .....gün sürdürün.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                    |
| <b>DOKTORU/HASTANEYİ NE ZAMAN ARAYACAKSINIZ?</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                    |
| Doktor ya da kliniğin numarası:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                    |
| ..... gün içinde ulaşamazsanız arayacağınız diğer telefon numarası: .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                    |
| <b>ACİL DURUM/ASTIM KONTROLÜNÜN İLERİ DERECEDE BOZULDUĞUNU GÖSTEREN BELİRTİLER</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                    |
| <input checked="" type="checkbox"/> Ciddi nefes darlığı varsa/kısa cümlelerle konuşabiliyorsanız<br><input checked="" type="checkbox"/> Ağır astım atağı geçiriyorsanız ve ölüm korkusu yaşıyorsanız<br><input checked="" type="checkbox"/> Kurtarıcı ilacınızı 4 saatten daha sık aralarla almanız gerekiyor ve düzelmeyorsanız<br>1. Kurtarıcı ilacınızı 2-4 puf alın.<br>2. Kortizon hapınızı ..... tablet alın.<br>3. Hastaneye gidin ya da ..... numarayı arayın.<br>4. Hastaneye ulaşınca kadar kurtarıcı ilacınızı almaya devam edin. |                    |

Şekil 4.1.1. Yazılı tedavi planı örneği.

kontrolü hem de alevlenme nedeni ve ek risk faktörleri açısından değerlendirilmelidir. Genelde 2-4 hafta sonra kontrol edici idame tedavisinde önceki düzeye inilebilir (Kanıt D). Her vizitede hastanın inhaler kullanma teknikleri gözden geçirilmelidir.

## SAĞLIK ÇALIŞANLARININ EĞİTİMİ

### Hekim Eğitimi

İnteraktif eğitim alan doktorların izlediği astım hastalarının kontrollerinin daha fazla sağlandığı gözlenmiştir [28,29]. 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 [30-33].

### 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 eğitim yapıldıktan sonra yüksek riskli astımlı hastaların planlanmamış doktor ya da acil servis başvurularının sıklığında azalma olduğu gözlenmiştir [12,34].

### 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

- Ong LML, De Haes JCJM, Hoos AM, Lammes FB. Doctor-patient communication: a review of the literature. *Soc Sci Med* 1995;40:903-18.
- Kohler CL, Davies SL, Bailey WC. How to implement an asthma education program. *Clin Chest Med* 1995;16:557-65.
- Cote J, Cartier A, Robichaud P, Boutin H, Malo JL, Rouleau M, 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.
- Sheikh SI, Chrysler M, Ryan-Wenger NA, Hayes D Jr, McCoy KS. Improving Pediatric Asthma Care: A Partnership between Pediatric Primary Care Clinics and a Free-Standing Children's Hospital. *J Asthma* 2015;1-26.
- Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2015 (update). [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
- Wilson SR, Strub P, Buist AS, Knowles, et al. Shared treatment decision making improves adherence and outcomes in poorly controlled asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:566-77.
- Cabana MD, Slish KK, Evans D, et al. Impact of Physician Asthma Care Education on patient outcomes. *Health Educ Behav* 2014;41:509-17.
- Partridge MR, Hill SR. Enhancing care for people with asthma: the role of communication, education, training and self-management. 1998 World Asthma Meeting Education and Delivery of Care Working Group. *Eur Respir J* 2000;16:333-48.
- Maguire P, Pitceathly C. Key communication skills and how to acquire them. *BMJ* 2002;325:697-700.
- Rosas-Salazar C, Apter AJ, Canino G, Celedón JC. Health literacy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:935-42.
- Gibson PG, Powell H, Coughlan J, et al. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;1:CD001117.
- 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.
- Clark NM, Griffiths C, Keteyian SR, Partridge MR. Educational and behavioral interventions for asthma: who achieves which outcomes? A systematic review. *J Asthma* 2010;3:187-97.
- Shah S, Peat JK, Mazurski EJ, Wang H, Sindhusake D, Bruce C, et al. Effect of peer led programme for asthma education in adolescents. Cluster and randomised controlled trial. *BMJ* 2001;322:1-5.
- Griffiths C, Foster G, Barnes N, Eldridge S, Tate H, Begum S, et al. Specialist nurse intervention to reduce unscheduled asthmacare in a deprived multi ethnic area: the east London randomised controlled trial for high risk asthma (ELECTRA). *BMJ* 2004;328:144.
- Uzaslan Kunt E, Özyardımcı N, Yüksel Gürdal E, Karadağ M, Ege E, Gözü O, et al. Astımlı hastanın eğitimi: Halk astım okulu deneyimi. *Solunum Hastalıkları* 2000;48:187-195.
- Baccioglu Kavut A, Kalpaklioglu AF. Impact of asthma education meeting on asthma control level assessed by asthma control test. *WAO Journal* 2010;3:6-8.
- Canitez Y, Cekiç S, Celik U, Kocak A, Sapan N. Health-care conditions in elementary schools and teachers' knowledge of childhood asthma. *Paediatr Int Child Health* 2016;36:64-71.
- 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.
- Aydemir Y. Assessment of the factors affecting the failure to use inhaler devices before and after training. *Respir Med* 2015;451-8.
- Yildiz F; Asthma Inhaler Treatment Study Group. Importance of inhaler device use status in the control of asthma in adults: the asthma inhaler treatment study. *Respir Care* 2014;223-30.
- Gemicioğlu B, Borekci S, Can G. Investigation of knowledge of asthma and inhaler devices in pharmacy workers. *J Asthma* 2014;982-8.
- Pür Özyiğit L, Özcelik B, Özcan Çiloğlu S, Erkan F. The effectiveness of a pictorial asthma action plan for improving asthma control and the quality of life in illiterate women. *J Asthma* 2014;51:423-8.
- Toyran M, Kocabaş CN. Educational drama can be helpful in the management of asthmatic adolescents. *Pediatr Allergy Immunol* 2014;25:196-7.
- Owton H, Allen-Collinson J, Siriwardena AN. Using a narrative approach to enhance clinical care for patients with asthma. *Chest* 2015;288-93.
- Oğuzülgen İK, Türkteş H. Bronşiyal astımda hasta eğitiminin hastalığın prognozu, solunum fonksiyonları ve yaşam kalitesine etkisi. *Tüberk Toraks* 2001;40:421-30.
- Goeman D, Jenkins C, Crane M, Paul E, Douglass J. Educational intervention for older people with asthma: a randomised controlled trial. *Patient Education and Counseling* 2013;586-95.
- Andrews, KL, Jones SC, Mullan J. Asthma self management in adults: A review of current literature. *Collegian: Australian J Nursing Practice, Scholarship and Research* 2013.
- Physician-patient communication on cost and affordability in asthma care. Who wants to talk about it and who is actually doing it. *Ann Am Thorac Soc* 2014;11:1538-44.
- Houts PS, Bachrach R, Witmer JT, Tringali CA, Bucher JA, Localio RA. Using pictographs to enhance recall spoken medical instructions. *Patient Educ Couns* 1998;35:83-8.
- Abadoğlu Ö. Astım ve/veya alerjik rinitli hastalar hastalıkları hakkında bilgi edinmek için interneti kullanıyorlar mı? *Asthma Allergy Immunol* 2004;2:129-33.
- Araujo L. Web-based asthma self-assessment tool. *J Invest Allergy Clin Immunol* 2012;22:22-34.
- Mahler DA, Petrone RA, Krockner DB, Cerasoli F. A perspective on web-based information for patients with chronic lung disease. *Ann Am Thorac Soc* 2015;961-5.
- Taylor SP, Nicolle C, Maguire M. Cross-cultural communication barriers in health care. *Nurs Stand* 2013;27:35-43.
- Erkeköl FÖ, Çelik GE, Keskin Ö, Güllü E, Mungan D, Mısırlıgil Z. Fasting: an important issue in asthma, management compliance. *Ann Asthma Immunol* 2006;97:370-4.
- Aydın O, Çelik GE, Önen ZP, et al. How do patients with asthma and COPD behave during fasting? *Allergol Immunopathol* 2014;115-9.
- Saito J, Sato S, Fukuhara A, Sato Y, Nikaido T, Inokoshi Y, et al. Association of asthma education with asthma control evaluated by asthma control test, FEV1, and fractional exhaled nitric oxide. *J Asthma* 2013;50:97-102.
- Martinez-Maragon E, Palop M, de Diego A, Serra J, Pellicer C, Casan P, et al. Factors affecting quality of life of asthma patients in Spain: the importance of patient education. *Allergol Immunopathol* 2013; doi: 10.1016/j.aller.2013.06.006. [Epubahead of print]
- Dolovich MB, Ahrens RC, Hess DR, Anderson P, Dhand R, Rau JL, 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.
- Abadoğlu Ö, Yalazkaya S, Ülger G, Paşaoğlu G, Mısırlıgil Z. Doğru inhaler kullanmada deneyimli bir hemşire tarafından verilen eğitimin rolü. *T Klin J Allergy-Asthma* 2003;5:11-5.

41. 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(Suppl 1):S21-33.
42. Yıldırım E, Baccioğlu A, Kalpaklıoğlu AF. The allergy reality in the pharmacy. *Allergy* 2015. Abstract 1036,171.
43. Gibson PG, Powell H. Written action plans for asthma: an evidence-based review of the key components. *Thorax* 2004;59:94-9.
44. 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.

## BÖLÜM 4.2

## KORUNMA

## ANAHTAR NOKTALAR

- Henüz hastalığın ortaya çıkmadığı dönemde astım gelişiminin engellenmesi için yapılan uygulamalar “primer korunma” olarak tanımlanır.
- Astım etyopatogenezi için bilgilerimiz henüz çok net olmadığından astım gelişiminin engellenmesine yönelik önlemler oldukça kısıtlıdır.
- Bu kapsamda; gebelikte ya da infant döneminde sigara ile karşılaşma engellenmelidir.
- Astım ve/veya allerji korunması gibi bir amaç güdülmeksinin anne sütü ile emzirme teşvik edilmelidir.
- Bir yaş altı bebeklerde geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı kaçınılmalıdır.
- Ev tozu akarından korunmanın astımdan korunmaya yönelik etkisi üzerine çelişkili sonuçlar bulunması nedeniyle tek başına olmaktan ziyade besin allerjenleri ile birlikte korunma yöntemlerinin uygulanması ve hastaların bireysel ele alınması önerilebilir. Riskli bebeği olan ailelere erken çocukluk döneminde evde evcil hayvan beslenmesi ya da beslenmemesine dair öneride bulunmak için yeterli kanıt yoktur.
- Hamam böceği varsa eliminasyona yönelik öneriler ve uygulamalar yapılmalıdır.

Çevresel risk faktörleri (tetikleyiciler) ile temasın azaltılması hem astım gelişiminin önlenmesi hem de hastalık gelişmiş kişilerde semptomların kontrol altına alınabilmesi açısından önem taşımaktadır [1-3].

Astım gelişiminde üç basamak mevcuttur:

1. Duyarlanma dönemi: Allerjenle temas sonucu ortaya çıkar.
2. Hava yolu inflamasyonunun gelişmesi: Tekrarlayan allerjen teması sonucu ortaya çıkar.
3. Hastalığın ortaya çıkması: Tetikleyici faktörlerin de katılımı ile hastalık ortaya çıkar, semptomlar oluşur.

Bu nedenle korunma stratejileri allerjik hastalık gelişiminin aşamalarına göre “primer korunma” ve “sekonder korunma” şeklinde yapılandırılmıştır [1-3].

**Primer korunma:** Hastalık henüz ortaya çıkmadan; astım gelişmesini önlemeye yönelik önlemleri kapsar.

Duyarlanmanın önlenmesi veya duyarlanmış kişide astım gelişiminin engellenmesini kapsar.

**Sekonder korunma:** Astım gelişmiş bir kişide semptomların ve atak gelişiminin önlenmesidir. Bu konu ile ilgili detaylı bilgi Bölüm 4.3’te yer almaktadır.

## PRİMER KORUNMA

Primer korunmada astım ve diğer allerjik hastalıkların gelişimini önlemek adına yapılan bütün stratejiler “fırsat penceresi” olarak da tanımlanan yaşamın ilk yıllarını hedef almıştır. Bu nedenle, yapılan araştırmalar doğum öncesi dönemi ya da doğumdan hemen sonraki dönemleri kapsar. Bunun çeşitli nedenleri vardır. Öncelikle astım çocukluk döneminde erişkin dönemden daha sıktır ve hastalık başlamadan önlemeye yönelik uygulamaların başlaması gerekir. Diğer ise 3 yaşa kadar olan çocuklarda allerjene karşı T hücre yanıtlarının değiştirilebilir olduğu kabul edilmektedir. Dolayısıyla bu cevabın çeşitli girişimler ile modifiye edilebileceği düşüncesi oluşmuştur [1-3]. Primer korunmada atopi açısından yüksek risk altındaki bebek (ailede astım ve/veya allerjik hastalık öyküsü olan) belirlendikten sonra tartışılan stratejiler üç temel alanda özetlenebilir:

## 1. Beslenme ile ilgili öneriler;

- a. Gebe/Annenin beslenmesine yönelik uygulamalar,
- b. Bebeğin beslenmesine yönelik öneriler (anne sütü alımı/ek gıdaların başlanması vs.).

## 2. İnhalan allerjenlerden korunmaya yönelik uygulamalar,

## 3. Pasif sigara dumanı maruziyeti başta olmak üzere nonspesifik çevresel iritanlara yönelik uygulamalar,

## 4. Diğer öneriler.

## 1. Beslenme ile ilgili Öneriler

**a. Gebe/Annenin beslenmesine yönelik uygulamalar:** Risk altındaki bebekler besinsel allerjenlerle plasenta, anne sütü, mamalar, solid gıdalar ve hatta inhalasyon yoluyla karşılaşabilirler [3]. Gebelikte annenin allerjenik besinlere yönelik diyet uygulamasının allerji gelişimini engelleyici etkisi gösterilememiş, hatta fetüs/bebekte yetersiz ve dengesiz besin alımına neden olacağı için olumsuz etkisi olabileceği sonu-



cuna varılmıştır [4-6]. Emzirme döneminde diyet kısıtlamasının allerji gelişimini engellediğine dair henüz yeterli düzeyde kanıt bulunmamaktadır [4-6]. Annenin gebelikte D vitamini almasının çocukta ileri dönemde astım gelişimine karşı koruyucu etkisinin sonuçları çelişkilidir [7].

**b. Bebeğin beslenmesine ait öneriler:** Anne sütünün allerjik hastalık gelişimi üzerinde olumlu bir etkisi olup olmadığı tartışmalı bir konudur ve çalışma sonuçları çelişkilidir [8]. Üç-dört ay süre ile anne sütü alınması, 4 yaşa kadar görülen üst solunum yolu infeksiyonu ile ilişkili hışıltılı solunum gelişimine karşı koruyucu bulunmakla birlikte; anne sütünün, 6 yaştan sonra görülen hışıltılı solunum ve astıma karşı koruyuculuğu ile ilgili çelişkili sonuçlar bildirilmiştir [9,10]. Bu konuda yapılan bir meta-analizde anne sütü ile beslenmenin allerjiye karşı koruyucu etkisi olabileceği sonucuna varılmıştır [11] (Kanıt D). Bu olumlu sonucun anne sütü ile beslenen bebeklerde inek sütü ve diğer besinlerle geç karşılaşmaya ve anne sütünün immünmodülatör etkilerine bağlı olabileceği öne sürülmüştür. Mama ile beslenme ele alındığında; soya bazlı veya aminoasit bazlı mamaların başlanmasının sonuçları ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır [4,5]. Yakın zamanda yapılan bir meta-analizde antenatal veya erken çocukluk döneminde probiyotiklerin, atopik duyarlanmayı azalttıkları gösterilmesine karşın astım üzerine etkili olmadığı gösterilmiştir [12,13]. Prebiyotik ve probiyotiklerin ve benzer şekilde bebeğin infant döneminde vitamin D ile beslenmesinin ileri dönemde astım gelişimi üzerine etkisi de tartışmalı bir konudur [14].

Annenin ve bebeğin beslenmesi kapsamında primer korunma adına öneriler Tablo 4.2.1'de izlenmektedir [4,5,12,14,15]. Anne sütünün astım gelişimi üzerine etkisi tartışmalı olmakla birlikte, bu kapsamda en net öneri, bebeğin 4-6 ay anne sütü almasıdır (Kanıt A).

## 2. İnhalan Allerjenlerden Korunmaya Yönelik Uygulamalar

Ev tozu akarlarından korunmaya yönelik önlemlerin akar duyarlılığı ve allerjik hastalık gelişimini önleyici etki bakımından yeterli olmadıkları gösterilmiştir [16-19]. Randomize kontrollü çalışmalarda besinsel allerjenlere yönelik önlemlerle inhalan allerjenlere yönelik önlemlerin birlikte uygulanması (çoklu yaklaşım) ile erken çocukluk döneminde hırıltı-hışıltı, atopik dermatit ve astım riskinde azalma gözlenmiştir [20-22]. Bunun yanı sıra çocuklarda yapılan bir araştırmada akar geçirmeyen yatak kılıfının bronş aşırı duyarlılığında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir [23]. Primer korunma için çoklu yaklaşımlar ile ilgili olumlu klinik sonuçlar bildirilen araştırmalar da bulunmaktadır [24,25].

Evde hayvan ile hayatın erken döneminde temasın, ileride astım gelişimi üzerine etkisine dair çelişkili sonuçlar bulunmaktadır [26]. Köpek allerjeni ile erken yaşta temasın, ailesinde astım öyküsü olmayan çocuklarda tekrarlayan hırıltı-hışıltı riskini azalttığı ve yine 7 yaşına kadar izlenen çocuklarda kedi ile erken teması olan çocuklarda astım insidansının artmadığı belirtilmektedir [27-29]. 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 [30]. Ancak bunun tam tersini bildiren çalışmalar da vardır [31]. Yakın zamanda tamamlanmış bir doğum kohort çalışmasında erken dönemde evde kedi ya da köpek beslenmesinin 11 yaşında astım gelişimi üzerine bir etkisi olmadığı gösterilmiştir [32].

Hamam böceği maruziyeti duyarlanma gelişimi ile ilişkilidir. Hamam böceği duyarlılığı ileri yıllarda astım ve hışıltılı solunum gelişimi için risk taşımaktadır [33,34]. Bir doğum kohort izleminde belirgin bir maruziyet saptanmayan bebekler ile karşılaştırıldığında hamam böceği allerjeni maruziyeti 0.05 ve 2 U/g arasında olan bebeklerde ileride astım gelişimi 8.5 kat, 2 U/g gün üstünde olanlarda ise 35.9 kat fazla bulunmuştur. Bu nedenle duyarlanmayı azaltmak için hamam böceği maruziyetini azaltıcı uygulamalar önerilmektedir [33,34].

## 3. Sigara Maruziyeti

Prenatal ve postnatal sigara maruziyetinin akciğer gelişimi üzerinde olumsuz etkilere yol açtığı ve çocukluk döneminde hırıltı-hışıltı gelişmesi açısından risk oluşturduğu saptanmıştır [35]. 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 [35-37].

## 4. Diğer

**Mikrobiyal etkiler:** Çiftçilerin, çiftlik ortamında saman maruziyeti olup çiğ süt ile beslenen çocuklarında çiftçi olmayan ailelerin çocuklarına göre astım daha az gelişmektedir [38,39]. Benzer rasyonel ile vajinal doğumda vajenin doğal mikrobiyomuna maruz kalan bebeklerde astım daha az görülmektedir [40].

## İlaç Kullanımı

Annenin gebelik döneminde antibiyotik kullanımının çocukta daha ileri dönemde astım gelişimi ile ilişkili olduğu söylenmekle birlikte, bunu desteklemeyen araştırmalar da bulunmaktadır [41-43]. Annenin gebelik döneminde parasetamol kullanımı çocukta astım gelişimi ile ilişkili bulunmuştur [44].

Bu kapsamda; primer korunma anlamındaki öneriler Tablo 4.2.1'de izlenmektedir.

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 [45]. Allerjik riniti olan çocuklarda allerjen spesifik immünoterapi uygulanan grupta astım gelişme oranının kontrol grubuna göre daha düşük olduğu gösterilmiştir [46].

**Sonuç olarak;** her olgunun allerji açısından genetik alt yapı ve farklı çevresel maruziyetler yönünden farklı bir risk profili vardır. Primer korunma adına ise astım gelişimini önleyici stratejiler net olmamakla birlikte korunma bireysel bazda planlanmalı ve her hasta için kendine özgü korunma stratejileri belirlenmelidir.

Tablo 4.2.1. Astım gelişiminin önlenmesine yönelik primer korunma adına öneriler ve kanıt düzeyleri

|                                                             | Öneri                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Gebe/Annenin beslenmesine yönelik uygulamalar</b>        | Gebelik ve emzirme döneminde annede diyet kısıtlamasının yapılmaması                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Bebeğin beslenmesine yönelik öneriler</b>                | Bebeğin ilk 4-6 ay arasında anne sütü alması<br>İlk 4-6 ay arasında anne sütü alamayan bebeklere hidrolize mamaların başlanması. Ek gıdaların geciktirilmemesi ve bebek 4-6 aylıkken başlanması. Allerjik olma potansiyeli olan besinlerin temel ek besinler başlandıktan sonra ardışık olarak başlanması ve ilk uygulamanın evde yapılması<br>Şüpheli öykü durumunda bebeğin allerji uzmanı ile konsülte edilmesi ve sonrasında ek gıdaların başlanması                                      |
| <b>İnhalan allerjenlerden korunmaya yönelik uygulamalar</b> | Ev tozu akarından korunmanın astımdan korunmaya yönelik etkisi üzerine çelişkili sonuçlar bulunması nedeni ile tek başına olmaktan ziyade besin allerjenleri ile birlikte korunma yöntemlerinin uygulanması ve hasta başına bireysel ele alınması<br>Riskli bebeği olan ailelere erken çocukluk döneminde evde evcil hayvan beslenmesi ya da beslenmemesine dair öneride bulunmak için yeterli kanıt yoktur.<br>Hamam böceği varsa eliminasyona yönelik öneriler ve uygulamalar yapılmalıdır. |
| <b>Sigara maruziyeti</b>                                    | Gebelikte sigara içilmemeli ve infant ve çocukluk döneminde sigara ile karşılaşma engellenmelidir.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>İlaç kullanımı</b>                                       | Yaşamın ilk yılında geniş spektrumlu antibiyotik kullanımından kaçınılmalıdır.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Diğer</b>                                                | Vajinal doğum desteklenmelidir.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

## KAYNAKLAR

- Propp P, Becker A. Prevention of asthma: where are we in the 21<sup>st</sup> century? Expert Rev Clin Immunol 2013;9:1267-78.
- Lau S. What is new in the prevention of atopy and asthma? Curr Opin Allergy Clin Immunol 2013;13:181-6.
- Arshad SH. Primary prevention of asthma and allergy. J Allergy Clin Immunol 2005;116:3-14.
- Fleischer DM, Spergel JM, Assa'ad AH, Pongracic JA. Primary prevention of allergic disease through nutritional interventions. J Allergy Clin Immunol Pract 2013;1:29-36.
- von Berg A. Dietary interventions for primary allergy prevention-what is the evidence? World Rev Nutr Diet 2013;108:71-8.
- Garden FL, Simpson JM, Marks GB; CAPS Investigators. Atopy phenotypes in the Childhood Asthma Prevention Study (CAPS) cohort and the relationship with allergic disease: clinical mechanisms in allergic disease. Clin Exp Allergy 2013;43:633-41.
- Nurmatov U, Devereux G, Sheikh A. Nutrients and foods for the primary prevention of asthma and allergy: systematic review and meta-analysis. J Allergy Clin Immunol 2011;127:724-33.e1-30.
- Friedman NJ, Zeiger RS. The role of breast feeding in the development of allergy and asthma. J Allergy Clin Immunol 2005;115:1238-48.
- Silvers KM, Frampton CM, Wickens K, Pattemore PK, Ingham T, Fishwick D, et al. New Zealand Asthma and Allergy Cohort Study Group. Breastfeeding protects against current asthma up to 6 years of age. J Pediatr 2012;160:991-6.
- Matheson MC, Allen KJ, Tang ML. Understanding the evidence for and against the role of breastfeeding in allergy prevention. Clin Exp Allergy 2012;42:827-51.
- 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.
- Elazab N, Mendy A, Gasana J, Vieira ER, Quizon A, Forno E. Probiotic administration in early life, atopy, and asthma: a meta-analysis of clinical trials. Pediatrics 2013;132:666-76.
- West CE, Hammarström ML, Hernell O. Probiotics in primary prevention of allergic disease-follow-up at 8-9 years of age. Allergy 2013;68:1015-20.
- Torres-Borrego J, Moreno-Solís G, Molina-Terán AB. Diet for the prevention of asthma and allergies in early childhood: much to do about something? Allergol Immunopathol 2012;40:244-52.
- von Berg A, Filipiak-Pittroff B, Krämer U, Hoffmann B, Link E, Beckmann C, et al. GINIplus study group. Allergies in high-risk schoolchildren after early intervention with cow's milk protein hydrolysates: 10-year results from the German Infant Nutritional Intervention (GINI) study. J Allergy Clin Immunol 2013;131:1565-73.
- Nwaru BI, Takkinen HM, Niemelä O, Kaila M, Erkkola M, Ahonen S, et al. Timing of infant feeding in relation to childhood asthma and allergic diseases. J Allergy Clin Immunol 2013;131:78-86.
- 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;358:188-193.
- Horak F Jr, Matthews S, Ihorst G, Arshad SH, Frischer T, Kuehl 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.
- van Strien RT, Koopman LP, Kerkhop M, Oldenwening M, de Jongste JC, Gerritsen J, 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.
- 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. JACI 2007;119:307-13.
- Becker A, Watson W, Ferguson A, Dimitch-Ward H, Chan-Yeung M. The Canadian asthma primary prevention study: outcomes at 2 years of age. JACI 2004;113:650-6.

22. Peat JK, Mihrshahi 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.
23. Gehring U, de Jongste JC, Kerkhof M, Oldewening M, Postma D, van Strien RT, et al. The 8-year follow-up of the PIAMA intervention study assessing the effect of mite-impermeable mattress covers. *Allergy* 2012;67:248-56.
24. Maas T, Dompeling E, Muris JW, Wesseling G, Knottnerus JA, van Schayck OC. Prevention of asthma in genetically susceptible children: a multifaceted intervention trial focussed on feasibility in general practice. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:794-802.
25. Tovey E, Ferro A. Time for new methods for avoidance of house dust mite and other allergens. *Curr Allergy Asthma Rep* 2012;12:465-77.
26. Dharmage SC, Lodge CL, Matheson MC, Campbell B, Lowe AJ. Exposure to cats: update on risks for sensitization and allergic diseases. *Curr Allergy Asthma Rep* 2012;12:413-23.
27. Marks GB. What should we tell allergic families about pets? *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:500-2.
28. 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.
29. Lau S, Illi S, Sommerfeld C, Niggemann B, Bergmann R, von Mutius E, 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.
30. 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.
31. Bayram İ, Güneşer-Kendirli S, Yılmaz M, Altıntaş DU, Alparslan N, Bingöl-Karakoç G. The prevalence of asthma and allergic diseases in children of school age in Adana in southern Turkey. *Turk J Pediatr* 2004;46:221-5.
32. Lødrup Carlsen KC, Roll S, Carlsen KH, Mowinckel P, Wijga AH, Brunekreef B, et al; GALEN WP 1.5 'Birth Cohorts' working group. Does pet ownership in infancy lead to asthma or allergy at school age? Pooled analysis of individual participant data from 11 European birth cohorts. *PLoS One* 2012;7:e43214.
33. Rao D, Phipatanakul W. Impact of environmental controls on childhood asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2011;11:414-20.
34. Portnoy J, Chew GL, Phipatanakul W, Williams PB, Grimes C, Kennedy K, et al. Environmental assessment and exposure reduction of cockroaches: a practice parameter. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:802-8.
35. Jaakkola JJ, Gissler M, maternal smoking in pregnancy, fetal development and childhood asthma. *Am J Public Health* 2004;94:136-40.
36. Kulik MC, Hoffmann R, Judge K, Looman C, Menvielle G, Kulhánová I, et al. Smoking and the potential for reduction of inequalities in mortality in Europe. *Eur J Epidemiol* 2013;28:959-71.
37. Van De Ven MO, van Zundert RM, Engels RC. Effects of asthma on nicotine dependence development and smoking cessation attempts in adolescence. *J Asthma* 2013;50:250-9.
38. Braun-Fahrlander C, Riedler J, Herz U, et al. Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age children. *N Engl J Med* 2002;347:869-77.
39. Riedler J, Braun-Fahrlander C, Eder W, et al. Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey. *Lancet* 2001;358:1129-33.
40. Thavagnanam S, Fleming J, Bromley A, Shields MD, Cardwell CR. A meta-analysis of the association between Caesarean section and childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 2008;38:629-33.
41. Stensballe LG, Simonsen J, Jensen SM, Bonnelykke K, Bisgaard H. Use of antibiotics during pregnancy increases the risk of asthma in early childhood. *J Pediatr* 2013;162:832-843.
42. Celedon JC, Fuhlbrigge A, Rifas-Shiman S, Weiss ST, Finkelstein JA. Antibiotic use in the first year of life and asthma in early childhood. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1011-6.
43. Evers S, Weatherall M, Jefferies S, Beasley R. Paracetamol in pregnancy and the risk of wheezing in off spring: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy* 2011;41:482-9.
44. Etminan M, Sadatsafavi M, Jafari S, Doyle-Waters M, Aminzadeh K, Fitzgerald JM. Acetaminophen use and the risk of asthma in children and adults: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2009;136:1316-23.
45. 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.
46. 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.

## BÖLÜM 4.3

## ASTIMIN DEĞERLENDİRİLMESİ, TEDAVİSİ ve İZLEMİ

## A. ASTIMIN DEĞERLENDİRİLMESİ

## ANAHTAR NOKTALAR

- Astım kontrolünün iki bileşeni vardır: Semptomların kontrolü ve gelecekteki risklerin önlenmesi. Astım kontrolü her iki bileşen açısından değerlendirilmelidir.
- Semptom kontrolü gündüz ve gece semptomlarının sıklığına, aktivite kısıtlaması olup olmadığına ve kurtarıcı ilaç kullanım sıklığına göre değerlendirilir. Semptom kontrolünün yetersiz olması astım atak riskinin artmasının en önemli nedenlerinden biridir.
- Astım atakları, persistan hava akımı kısıtlanması ve ilaç yan etkileri için risk olup olmadığı belirlenmelidir. Bir önceki yıl atak öyküsü olması, hasta uyumsuzluğu, inhaler ilaçların doğru kullanılmaması, sigara içimi ve solunum fonksiyonlarının düşük olması astım atak riskini artıran faktörlerdir. Tedaviye başlarken tüm bu faktörlerin ayrıntılı değerlendirilmesi yapılarak düzeltilmesi gerekir.
- Solunum fonksiyon değerleri astım ataklarını öngören ve persistan hava akımı kısıtlanması gelişmesini gösteren önemli belirteçlerdir. Tedaviye başlarken ve tedaviyi izlerken solunum fonksiyon değerleri kaydedilmeli ve izlenmelidir. Semptomlar ve solunum fonksiyonları uyumsuz ise bu durum gözden geçirilmelidir.
- Semptom kontrolü olmayan hastalarda ataklar daha sık görülmekle birlikte bazı hastalarda ataklar semptomlardan bağımsız olarak sık görülebilir. Bu hastalarda tedavi yaklaşımları farklılık gösterebilir.
- Astım ağırlığı astım kontrolünü sağlayan tedavi düzeyine bakılarak retrospektif olarak değerlendirilir. Ağır astımı, kontrol altına alınamamış astımdan ayırmak önemlidir.

Astımlı her hasta tedaviye başlanmadan önce veya tedaviyi izlerken ayrıntılı olarak astım kontrol düzeyi, tedavi uyumu, inhalasyon tekniği, komorbiditeler açısından değerlendirilmeli ve FEV<sub>1</sub> değerleri kaydedilmelidir (Tablo 4.3.1) [1].

## Astımda Kontrol Kavramı

Günümüzde astım tedavisi kontrol odaklı olup, hedef astım kontrolünü sağlamaktır. Astım kontrolünün iki bileşeni vardır; semptomların kontrolü ve gelecek risklerin önlenmesi. Astım kontrolü hem astım semptomlarının, hem de gelecek risklerin ne derece azaldığı dolayısıyla tedavinin amacına ulaşmış olduğunu ifade eden bir terimdir.

**a. Semptom kontrolü:** Gündüz ve gece semptomlarının sıklığı, aktivite kısıtlaması olup olmaması ve kurtarıcı ilaç kullanım sıklığı semptom kontrol kriterleridir.

**b. Gelecek riskler:** Astım atakları, persistan hava akımı kısıtlanmasının gelişmesi ve ilaç yan etkileri ise gelecek risklerdir.

Astım atakları acil servis ve hastane başvurularına neden olması, tedavi maliyetini artırması, hastalığın prognozunu olumsuz etkilemesi ve mortaliteyi artırması gibi nedenlerle önemlidir. Semptom kontrolünün yetersiz olması astım atak riskinin artmasının en önemli nedenlerinden biridir [2,3]. Sigara içmeyen sağlıklı erişkinde yıllık FEV<sub>1</sub> kaybı 15-20 mL'dir. Sık atak geçiren, sigara içen ve FEV<sub>1</sub> kaybı fazla olan hastalarda persistan hava akımı kısıtlanması gelişebilir [4-6]. Astım tedavisinde kullanılan ilaçların yan etkileri genellikle nadirdir, ancak inhale kortikosteroidlerin (İKS) yüksek dozlarda kullanılması sistemik yan etkilere, inhalasyon tekniğinin kötü olması ise lokal yan etkilere neden olabilir [7-10].

## Semptom Kontrolünün Değerlendirilmesi

Astımda semptom kontrolünün değerlendirilmesinde değişik yöntemler vardır. Bu yöntemlerden herhangi biri kullanılarak astımlı hastada semptomların kontrol altında olup olmadığına karar verilir. GINA kılavuzu tarafından önerilen semptomların kategorik değerlendirilmesinin yanı sıra astım semptom kontrolünün rakamsal olarak değerlendirilebildiği anket formları da vardır. Tablo 4.3.2'de GINA semptom kontrol kriterleri özetlenmiştir [1].

Semptom kontrolünün rakamsal olarak değerlendirildiği yöntemler ise Astım Kontrol Testi (AKT) [11], Astım Kontrol Ölçeği (ACQ) [12,14], Astım Tedavisi Değerlendirme Soru Formu (ATAQ) [15] gibi anketlerdir. AKT puanının 20 ve üzerinde olması, astımın kontrol altında olduğunu düşündürür. ACQ'nun değerlendirilmesinde ise; 0.75 puan ve altı kontrollü, 0.75-1.5 puan kısmi kontrol, 1.5 puanın üzeri ise kontrolsüz olarak değerlendirilir [16]. Bazılarının Türkçeye çevrilerek geçerliliğinin kanıtlandığı bu testler Ek 1-3'te sunulmaktadır [17].

## Gelecek Risklerin Değerlendirilmesi

Semptom kontrolü değerlendirilen hasta mutlaka ataklar, persistan hava akımı kısıtlanması ve ilaç yan etkileri gibi gelecek riskler açısından da değerlendirilmelidir.



Tablo 4.3.1. Astımın değerlendirilmesi [1]

**1. Astım kontrolünü değerlendir (Semptom kontrolü + Gelecek riskler)**

- Son 4 haftadaki semptom kontrolünü değerlendir.
- Ataklar, persistan hava akımı kısıtlanması ve ilaç yan etkileri açısından hastanın riskleri olup olmadığını belirle.
- Tedaviye başlamadan önce ve tedaviyi izlerken solunum fonksiyonlarını ölç ve kaydet.

**2. Tedavi durumunu değerlendir**

- Hastanın halen almakta olduğu tedaviyi belgelendir.
- İnhalasyon tekniğini gör, hasta uyumunu sağla, ilaç yan etkisi olup olmadığını değerlendir.
- Hastaya yazılı eylem planı ver.
- Hastanın tedaviye bakışını ve tedaviden beklentilerini öğren.

**3. Komorbiditeleri değerlendir**

- Rinit, sinüzit, rinosinüzit, gastroözefageal reflü, obezite, obstrüktif uyku apnesi, depresyon, anksiyete gibi komorbiditeler hastanın semptomlarının artmasına, yaşam kalitesinin bozulmasına ve bazen kötü astım kontrolüne neden olabilir.

Tablo 4.3.2. Semptom kontrol düzeyleri

| Astım semptom kontrolü                                |      |       | Semptom kontrolünün düzeyi    |                            |                           |
|-------------------------------------------------------|------|-------|-------------------------------|----------------------------|---------------------------|
| Son 4 haftada hastanın semptomları                    |      |       | İyi kontrol                   | Yetersiz kontrol           | Kötü kontrol              |
| Haftada ikiden fazla gündüz semptomu                  | Evet | Hayır |                               |                            |                           |
| Astım nedeniyle herhangi bir gece uyanma              | Evet | Hayır | Bunlardan hiçbirinin olmaması | Bunlardan 1-2'sinin olması | Bunlardan 3-4'ünün olması |
| Kurtarıcı ilaca haftada ikiden fazla gereksinim duyma | Evet | Hayır |                               |                            |                           |
| Astım nedeniyle herhangi bir aktivite kısıtlaması     | Evet | Hayır |                               |                            |                           |

**Ataklar:** Astımlı hastanın gelecekte astım atağı geçirmeye aday olup olmadığı konusunda karar vermek ve bunun önlemlerini almak gerekir. Semptomların kontrol altına alınması atakların azalmasını sağlar [2,3]. Ancak semptomlardan bağımsız olarak atak riskini artıran birçok neden vardır. Bunlardan bir veya birkaçının olduğu hastada astım atak riski artmıştır [1] (Tablo 4.3.3).

**Persistan hava akımı kısıtlanması:** Astımlı hastada normalden fazla FEV<sub>1</sub> kaybına ve persistan hava akımı kısıtlanmasına neden olan risk faktörleri saptanmalı ve düzeltilmesi mümkün olanlar için önlemler alınmalıdır. Bunlar [7,18]:

- Düzenli inhale steroid kullanılmaması,
- Sigara içimi, mesleki maruziyet ve iritanlarla karşılaşma,
- Düşük FEV<sub>1</sub>,
- Sık astım atağı,

- Balgamda veya kanda eozinofili,
- Astımın uzun yıllardır devam ediyor olması.

**Tedavi yan etkileri:** Gereksiz yüksek doz İKS kullanımı, sık oral steroid kullanımı ve inhalasyon tekniğinin doğru olup olmadığı konusunda hastalar değerlendirilmelidir.

Aşağıdaki hasta örneklerinde görüldüğü gibi her hasta özelinde astım kontrol düzeyi tanımlanırken hem semptom kontrolü hem de gelecek risk birlikte değerlendirilmelidir [1]:

**Hasta A:** Semptom kontrolü iyi, ancak atak riski yüksek çünkü hastanın geçen yıl iki kez atak geçirme öyküsü var.

**Hasta B:** Semptom kontrolü kötü ve aynı zamanda atak riski yüksek çünkü kötü semptom kontrolü ile birlikte hasta obez, sigara içiyor ve FEV<sub>1</sub> değeri düşük.

**Hasta C:** Semptom kontrolü yetersiz ve atak riski yüksek çünkü hasta uyumsuz, inhaler ilaçlarını doğru kullanmıyor.

Tablo 4.3.3. Astımda atak riskini artıran durumlar [1]

- Yetersiz semptom kontrolü
- Bir önceki yıl atak öyküsü olması
- Yüksek doz kurtarıcı ilaç kullanıyor olması (ayda > 1 kutu)
- Yetersiz inhale steroid kullanımı (reçete edilmemiş olması, hasta uyumsuzluğu ve inhalasyon tekniğinin iyi olmaması)
- FEV<sub>1</sub>'in düşük olması (< %60)
- Sigara içimi
- Komorbiditeler (obezite, rinosinüzit vb.)
- Psikososyal sorunlar
- Gebelik
- Kan veya balgam eozinofilisi
- Astım atağı nedeniyle entübasyon veya yoğun bakıma yatış öyküsü
- Son 1 yılda ≥ 1 ağır atak varlığı



*Hasta D:* Semptom kontrolü iyi ve atak riski düşük çünkü FEV<sub>1</sub> normal, atak öyküsü yok, sigara içmiyor, uyumlu hasta, ilaçlarını doğru kullanıyor.

#### **Astım Kontrolünün Değerlendirilmesinde Solunum Fonksiyon Testlerinin Yeri**

Solunum fonksiyon testleri ile astım semptomları her zaman korelasyon göstermediği için astım kontrolünün değerlendirilmesinde FEV<sub>1</sub> yer almamaktadır. Ancak hastanın en iyi FEV<sub>1</sub> değerinin belirlenmesi, tedaviye yanıtın izlenmesi, gelecek risklerin öngörülebilmesi için ilk tanı aşamasında, tedaviye başlarken ve tedavi izleminde FEV<sub>1</sub> değerleri ölçülmelidir. İnhaler steroid tedavisi ile FEV<sub>1</sub> günler içerisinde düzelmeye başlar ve yaklaşık iki ay içerisinde maksimum düzeye ulaşır ve plato çizer [19].

FEV<sub>1</sub> değerinin düşük olması tedavi yetmezliğinin bir göstergesi olabileceği gibi, tedaviye rağmen düşük kalması astım atağı ve persistan hava akımı kısıtlamasının habercisi olarak da değerlendirilebilir [20-22]. Sık semptomu olan ancak FEV<sub>1</sub> değeri normal ya da yüksek olan bir hastada kalp hastalıkları, postnazal akıntı, gastroözefageal reflü gibi diğer nedenler araştırılmalıdır.

FEV<sub>1</sub> değeri düşük ancak semptomu olmayan hastalarda ise semptom algılamasının zayıf olduğu ya da semptom çıkacak kadar aktivite yapmadığı, sedanter yaşam sürdürdüğü düşünülmelidir. Bu grup hastada FEV<sub>1</sub> düşüklüğü yeterli tedavi edilmiş hava yolu inflamasyonuna bağlıdır [23,24].

Kontrol edici tedavi almakta olan bir hastada ya da 4 saat içerisinde kısa etkili veya 12 saat içerisinde uzun etkili beta2-agonist kullanmış bir hastada eğer ciddi reverzibilite (FEV<sub>1</sub>'de > %12 ve > 200 mL artış) halen devam ediyorsa bu kontrol altına alınmamış astım bulgusu olarak kabul edilir [1].

#### **Astım Ağırlığı**

Daha önceki yıllarda astım ağırlığı hastanın semptomlarının yoğunluğuna, solunum fonksiyonlarının düzeyine, atak olup olmadığına göre sınıflandırılır ve astım tedavisi de hastanın ağırlığına göre düzenlenirdi. O dönemlerde astım ağırlığı ve astım kontrolü birbirleriyle karıştırılır ve genellikle de birbirlerinin yerine kullanılırdı.

Günümüzde astım ağırlığı retrospektif olarak semptomları ve atakları kontrol altında tutabilen minimum ilaç gereksinimine göre sınıflandırılmaktadır. En uygun basamakta en az 3 aydır kontrol altında olan hastada eğer astım kontrolü [1]:

- Basamak 1-2 tedavisi ile (düşük doz İKS, LTRA, sadece kurtarıcı ilaç) sağlanabiliyorsa "hafif astım",
- Basamak 3 tedavisi ile (düşük doz İKS + UEBA) sağlanabiliyorsa "orta astım",
- Basamak 4-5 tedavisi ile (orta-yüksek doz İKS + UEBA ve ek diğer ilaçlar) sağlanabiliyor ya da bu tedavilere rağmen astım kontrol altına alınamıyorsa "ağır astım" denilmektedir.

#### **Ağır astım mı? Kontrol altına alınamamış astım mı?**

Yüksek doz inhale steroid + UEBA kombinasyon tedavisine rağmen semptomları devam eden ve sık atak geçiren bir hastada ağır astım mı, yoksa kontrol altına alınamamış astım mı

olduğuna karar vermek önemlidir, çünkü her iki grupta hastaya yaklaşım farklıdır. Bu grup hastaların büyük çoğunluğu ağır astım değil kontrol altına alınamamış astımdır.

Tedaviye yanıt alınamayan bu grup hastada öncelikle yapılması gerekenler;

- Astım tanısı kesinleştirilir (Kalp hastalıkları, diğer kronik akciğer hastalıkları, üst solunum yolu hastalıkları vb. ekarte edilmelidir).
- Hasta uyumu sağlanır.
- Hastanın inhaler ilaçları doğru kullanması sağlanır (Astım tedavi başarısızlığındaki en önemli nedendir. Hastaların büyük çoğunluğu inhalerlerini doğru kullanamaz).
- Eşlik eden hastalıklar tedavi edilir (rinit, sinüzit, obezite, OSAS, GÖR).
- Tetikleyiciler uzaklaştırılır (ev içi, iş yeri ortamındaki iritanlar, sigara dumanı ve allerjenler).

Tüm bu nedenler tek tek gözden geçirilip düzeltildikten sonra verilen tedavi ile hasta kontrol altına alınabiliyorsa bu klinik tabloya "kontrol altında olmayan astım" denir. Ancak tüm bu önlemlere rağmen yüksek doz tedavi ile hasta kontrol altına alınamıyorsa "tedaviye dirençli zor astım" denir.

#### **B. ASTIM TEDAVİSİ ve İZLEM**

##### **ANAHTAR NOKTALAR**

- Astım tedavisinin amacı iyi semptom kontrolü ve normal günlük aktivite düzeyini sağlamanın yanı sıra astım atakları, persistan hava akımı kısıtlanması ve ilaç yan etkileri gibi riskleri azaltmaktır.
- Kontrol temelli tedavi hastada "astım kontrol düzeyinin belirlenmesi - buna göre tedavinin düzenlenmesi - tedaviye yanıtın izlenmesi" ile giden kesintisiz aktif bir döngüdür.
- Tedavinin başarısında hasta-hekim işbirliği, hasta uyumu ve inhaler ilaçların doğru kullanılması çok önemlidir.
- Çok sayıda randomize klinik ve gözlemsel çalışmalar sonucu elde edilen verilere göre genel tedavi önerilerinde bulunmaktadır. Ancak bazı hastalarda hastanın özelliklerine, tercihlerine, hastalığın fenotipine göre daha iyi yanıt vereceği düşünülen kişiselleştirilmiş tedaviler uygulanmalıdır.
- Düzenli İKS tedavisi astım semptomlarının kontrolünde, atakların önlenmesinde, hastane yatışlarının ve mortalitenin azalmasında oldukça etkilidir. Bu nedenle erken dönemde başlanmalıdır.
- Düşük doz İKS tedavisine rağmen semptom kontrolü sağlanamayan ya da atakları olan hastalarda basamak çıkmak gerekir, ancak öncelikle hasta uyumu, inhaler tekniği, tetikleyiciler açısından hasta tekrar değerlendirilmelidir.
- Basamak çıkarken sadece İKS alan hastalarda iki seçenek vardır;
  - İnhaler steroide bir uzun etkili beta2-agonist eklenebilir.
  - Tek başına İKS veya İKS + uzun etkili beta-2-agonist kombinasyonu tedavisine rağmen atakları olan hastalarda, İKS/formoterol fiks kombinasyonunun idame ve kurtarıcı olarak kullanılması atak sayılarını azaltmaktadır.
- Astım kontrolü sağlanan ve en az 3 ay kontrolde olan hastada tedavide basamak inilir.
  - Basamak inerken hastaya yazılı eylem planı verilir ve yakından izlenir.

- Basamak inerken İKS tamamen kesilmemelidir. Sadece astım tanısını kesinleştirmek için bazı hastalarda geçici olarak kesilip izlenebilir.
- Tüm astımlı hastalarda:
  - İnhaler ilaçların doğru kullanılması sağlanmalıdır. Bu ilaçların etkili olabilmesi için doğru teknik kullanılmaları temel koşuldur.
  - Semptomları olmasa bile kontrol edici ilaçları mutlaka düzenli kullanmaları için hasta uyumunun sağlanması gerekir.
  - Hastalar hastalığını kendilerinin takip edebilmesi için eğitilmelidir.
- Bir veya daha fazla atak risk faktörü taşıyan hastalar:
  - Düzenli İKS kullanmalı ve risk faktörü olmayanlara göre daha sık izlenmelidir.
  - Risk faktörleri belirlenip düzeltilmelidir (örn. sigara içimi).
  - Semptom kontrolü sağlamak, atakları azaltmak için gerektiğinde nonfarmakolojik tedavi yöntemlerine başvurulmalıdır.

### Kontrol sağlamaya yönelik tedavi

Astım tedavisinin hedefi; semptom kontrolünün sağlanması ile birlikte astım atağı, persistan hava akımı kısıtlanması ve ilaç yan etkileri gibi risklerin önlenmesidir. Kontrol temelli tedavi hastada “astımın değerlendirilmesi - tedavinin düzenlenmesi - tedaviye yanıtın izlenmesi” ile giden kesintisiz aktif bir döngüdür (Şekil 4.3.1) [1]. Tedavinin başarısında hasta-hekim işbirliği, hasta uyumu ve inhaler ilaçların doğru kullanılması çok önemlidir.

Astım tedavisinde kullanılan ilaçlar üç gruptur. Bunlar:

- **Kontrol edici ilaçlar:** Hastanın yakınması olsun, olmasın idame tedavide düzenli kullanılan ilaçlardır. Bunlar hava yolu inflamasyonunu baskılar, semptom kontrolü sağlar, atakları önler ve solunum fonksiyon kaybını azaltır.
- **Semptom giderici ilaçlar (kurtarıcılar):** Sadece semptom olduğu zaman semptomu gidermek amacıyla kullanılırlar. Kurtarıcı ilaçlara sık gereksinim olması kontrol edici ilaçların yetersiz olduğunun ya da kullanılmadığının göstergesidir.
- **Ek tedaviler:** Yüksek doz İKS/UEBA kombinasyonu ile semptom kontrolü sağlanamayan veya atakları olan ağır hastalarda tedaviye eklenen ilaçlardır.

### İlk Kez Tedaviye Başlanması

Astım tanısı konduktan sonra en kısa sürede kontrol edici tedaviye başlamak gerekir. İnhaler steroidlerin erken dönemde başlanması çok daha iyi yanıt alınmasını sağlayabilir [25]. Tanı konduktan yıllar sonra İKS başlanırsa yanıt oranları düşük olur ve benzer tedavi yanıtı için daha yüksek dozlara gereksinim duyulabilir. İKS kullanmayan hastalarda daha sık ataklar görülür ve yıllar içerisinde solunum fonksiyon kayıpları daha fazla olabilir [26].

Kontrol edici seçenekler arasında kişiye göre karar verilmelidir. Hekimin tercihinin yanında hastanın özellikleri, gelecek riskinin yüksek olması, İKS tedavi yanıtının düşük olması

(sigara içen, sık atak geçiren, kan eozinofilisi olanlar), fenotipi, hastanın tercihi, inhaler teknik, uyum ve maliyet de dikkate alınmalıdır.

Daha önce hiç tedavi almamış, astım tanısı yeni konmuş ve ilk kez tedaviye başlanacak hastada semptomların düzeyi ve atak öyküsü ilaç seçiminde yol gösterici olur [1].

- Ayda > 2 ama haftada ≤ 2 gündüz semptomu, ayda birden fazla gece semptomu olan veya çok daha seyrek semptomu olup atak riskleri taşıyan hastalarda kontrol edici ilaç olarak tek başına düşük doz İKS başlanır (Kanıt B).
- Hemen her gün semptomu olan, haftada > 1 gece uyanmaları olan ve atak riski taşıyan hastalarda orta-yüksek doz İKS (Kanıt A) veya düşük doz İKS + UEBA kombinasyonu (> 12 yaşta) (Kanıt A) başlanır.
- Ağır astım bulguları olan, ya da atak ile başvuran hastada kısa süreli oral steroid verilir ve birlikte yüksek doz İKS (Kanıt A) veya orta doz İKS + UEBA kombinasyonu (> 12 yaşta) (Kanıt D) başlanır.

Tedaviye başlamadan önce:

- Hastanın semptom kontrol düzeyi ve varsa tüm risk faktörleri kaydedilir.
- FEV<sub>1</sub> değeri kaydedilir.
- İnhaler ilaçlarını doğru kullandığından emin olunur.

İlk tedaviye başladıktan sonra tedaviye yanıtı belirlemek için 2-3 ayda bir, ağır astımlılar ise daha sık olarak düzenli takip edilir. Bundan sonra hastaların izlenmesi basamak tedavi kurallarına göre yapılır.

### Basamak Tedavisi

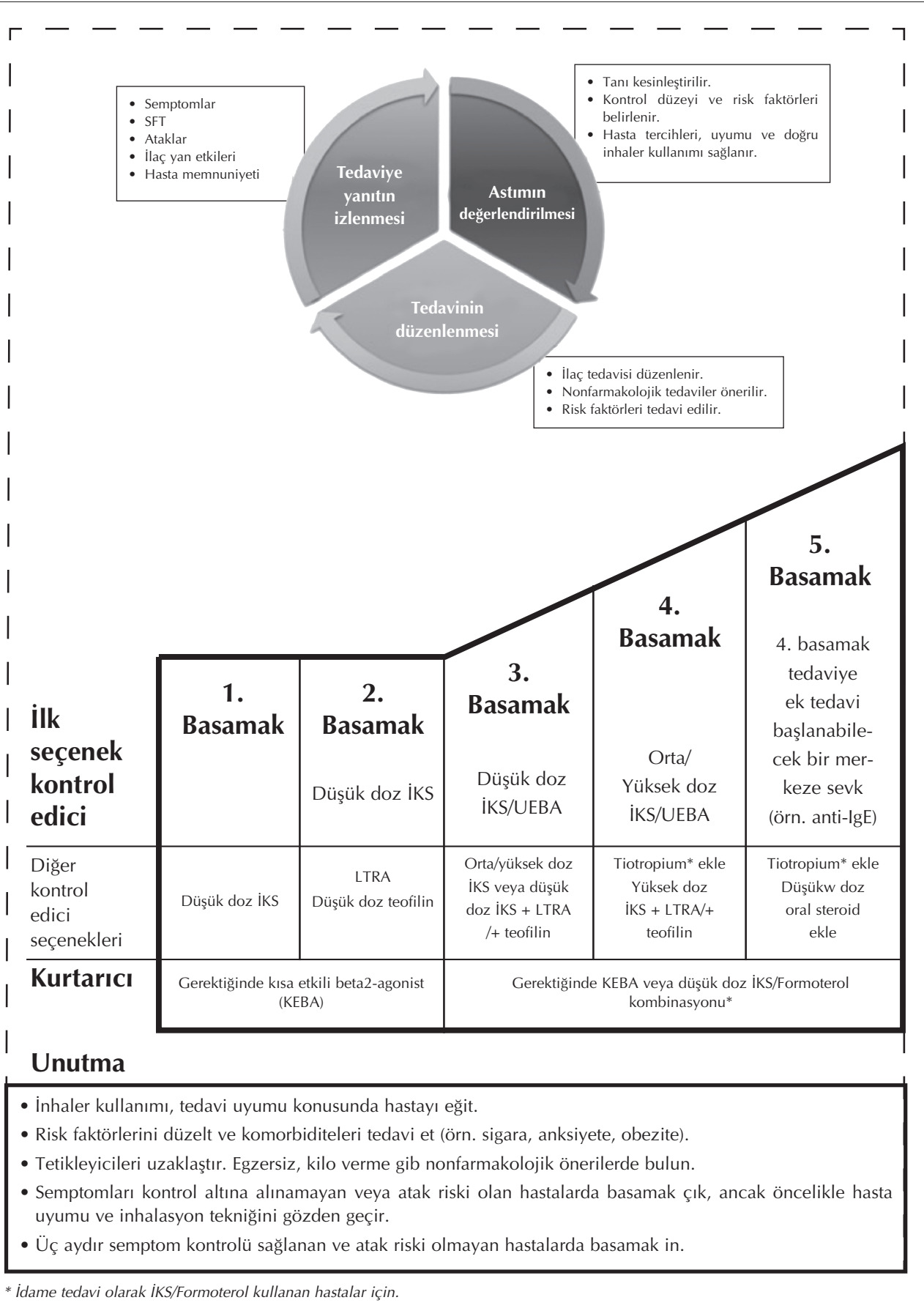
Basamak tedavisi; astım kontrol düzeyine göre tedavinin ayarlandığı ve ideal tedavinin uygulanmasını hedefleyen bir yöntemdir. Kontrol altında olmayan hastalarda ilaç doz ve çeşidinin artırılması (basamak çıkmak), iyi kontrol sağlanan hastalarda ise ilaç doz ve çeşidinin azaltılması (basamak inmek) şeklinde uygulanır. İyi kontrol sağlanan ve en az 2-3 aydır kontrol altında olan hastada tedavi bir basamak inilir.

Kullandığı tedaviye rağmen (2-3 ay) iyi kontrol sağlanamayan hastalarda bir basamak çıkılır. Ancak basamak çıkmadan önce mutlaka aşağıda belirtilen, kontrolü güçleştiren nedenler gözden geçirilmeli, düzeltilmeli ve tedavi edilmelidir:

- Kuşku varsa tanının doğrulanması,
- Tedaviye uyumu,
- İnhaler ilaçların tekniğine uygun, doğru kullanılması,
- Tetikleyiciler (ev ve iş yeri ortamındaki iritanlar, allerjenler, sigara, ilaçlar),
- Komorbiditeler (obezite, GÖR, rinit, sinüzit, nazal polip, anksiyete, depresyon).

### Basamaklara göre tedavi yaklaşımı:

**1. basamak:** İlk seçenek tedavi semptom oldukça kullanılan kurtarıcı ilaçlardır [27]. Çok seyrek (ayda ikiden az) ve kısa süreli (2 saatten kısa) gündüz semptomu olan, hiç gece semptomu olmayan ve solunum fonksiyonları normal olan hastalarda semptomları oldukça sadece KEBA kullanması önerilir.



Şekil 4.3.1. Astımın değerlendirilmesi - tedavinin düzenlenmesi - tedaviye yanıtın izlenmesi [1].

Ancak daha sık semptomu olan, FEV<sub>1</sub> değeri %80'in altında olan, atak riskleri taşıyan, bir önceki yıl atak öyküsü olan hastalarda ise düşük doz İKS başlanmalıdır [28,29] (Kanıt B).

**2. basamak:** Düzenli düşük doz İKS ve semptom giderici KEBA bu basamak hastaların ilk seçenek ilaçlarıdır. Düzenli İKS kullanımı semptom kontrolünü sağladığı gibi atakları, hastane yatışlarını ve ölüm oranlarını da azaltır [28-30] (Kanıt A).

Bu basamakta İKS kullanamayan, yan etkileri görülen veya astım ile birlikte allerjik riniti olan hastalarda LTRA kullanılabilir. Ancak LTRA'lar İKS'ler kadar etkin değildir dolayısıyla ilk seçenek ilaç değildir [31] (Kanıt A).

İkinci basamakta ilk kez tedaviye düşük doz İKS/UEBA kombinasyonu başlanması tek başına İKS'ye göre daha iyi semptom kontrolü ve daha iyi solunum fonksiyon değerleri sağlar, ancak kombinasyon tedavisi daha pahalıdır ve atak oranları da tek başına İKS'ye göre farklı değildir (Kanıt A). Bu nedenle ikinci basamakta ilk seçenek ilaç olarak İKS/UEBA kombinasyonu önerilmez [32].

Ara dönemlerde hiç yakınması olmayan, sadece allerjen mevsiminde semptomları ortaya çıkan gerçek mevsimsel allerjik astımlı hastalarda İKS sadece allerjen karşılaşmasının olduğu dönemde kullanılabilir [1] (Kanıt D).

**3. basamak:** Düşük doz İKS/UEBA kombinasyonu bu basamak için ilk seçenek ilaçlardır. İKS'ye UEBA eklenmesi tek başına aynı doz İKS'ye göre semptomlarda ve solunum fonksiyonlarında daha belirgin düzeltilmeler sağlamakta ve atak riskini azaltmaktadır [33].

İKS/UEBA içeren ilaçlar iki farklı yöntemle uygulanabilmektedir:

- Düzenli idame düşük doz İKS/UEBA kombinasyonu ve semptom giderici olarak KEBA,
- Düzenli idame düşük doz İKS/Formoterol kombinasyonu ve semptom giderici olarak da İKS/Formoterol kombinasyonu (> 12 yaş).

Halen piyasada olan İKS/UEBA kombinasyonları flutikazon propionat/formoterol, flutikazon propionat/salmeterol, budesonid/formoterol ve beklometazon/formoteroldür. İdame ve kurtarıcı olarak sadece budesonid/formoterol veya beklometazon/formoterol fiks kombinasyonları kullanılabilir. Atak riski yüksek olan hastalarda (Tablo 4.3.3) idame ve kurtarıcı olarak İKS/formoterol kombinasyonunun kullanılması standart tedavi ile benzer semptom kontrolü sağlarken atak oranlarında anlamlı azalmalara neden olmaktadır [34-37].

Üçüncü basamakta diğer tedavi seçenekleri UEBA eklemek yerine İKS dozunu artırmak veya İKS'ye UEBA yerine LTRA veya teofilin eklemektir. Ancak bu seçenekler İKS/UEBA kombinasyonu kadar etkili tedavi seçenekleri değildir [38,39] (Kanıt A).

**4. basamak:** Bu basamakta ilk seçenek tedavi düşük doz İKS/formoterol fiks kombinasyonunun idame ve kurtarıcı olarak kullanılması ya da idame orta doz İKS/UEBA kombinasyonu ile birlikte kurtarıcı olarak KEBA kullanılmasıdır.

Bir önceki yıl  $\geq 1$  atak öyküsü olan hastalarda idame ve kurtarıcı İKS/formoterol tedavisi, aynı doz İKS/UEBA ya da daha yüksek doz İKS içeren standart tedavilere göre atak oranlarında anlamlı azalmalar sağlamaktadır [37] (Kanıt A). İdame ve kurtarıcı İKS/formoterol tedavisi basamak 3, 4 ve 5'te öneril-

mektedir. Bu yöntem ile tedavi edilen hastalarda basamak inme ve basamak çıkma idame olarak alınan İKS/formoterol dozu azaltıp artırılarak yapılır. Günde tek doz flutikazon/vilanterol de kullanılabilir. 6-11 yaş çocuklarda, orta doz İKS ile astım kontrolü sağlanamıyorsa, hasta konunun uzmanına sevk edilmelidir.

Atak öyküsü olan hastalarda İKS + UEBA tedavisine tiotropium eklenebilir [40,41] (Kanıt B).

Dördüncü basamakta yüksek doz İKS/UEBA kombinasyonu diğer bir seçenektir. İKS dozunun artırılması minimal ek yarar sağlar (Kanıt A), ancak yan etki riski artar [38]. Dolayısıyla orta doz İKS/UEBA ile kontrol altına alınamayan hastalarda yüksek doz İKS/UEBA 3-6 ay gibi bir süre denir, ek yanıt alınmazsa İKS dozu azaltılır ve farklı bir basamak çıkma stratejisi uygulanır [1] (Kanıt B).

Bu basamakta diğer bir seçenek de orta-yüksek doz İKS'ye LTRA veya teofilin eklemektir. Ancak bu seçenekler İKS/UEBA kombinasyonu kadar etkili tedavi seçenekleri değildir.

**5. basamak:** Hasta uyumunun iyi olmasına, inhaler ilaçları doğru kullanmasına rağmen basamak 4 tedavileri ile semptom kontrolü sağlanamayan ve atakları olan hastalar daha ayrıntılı incelenmesi ve ek tedavi yöntemlerinin uygulanması amacıyla bir astım merkezine sevk edilmelidir (Kanıt D).

Beşinci basamakta uygulanabilecek ek tedaviler aşağıda özetlenmiştir:

- Tiotropium:** Dördüncü basamak tedavilerine rağmen atak geçiren erişkin hastalarda tedaviye tiotropium eklenmesi solunum fonksiyonlarında ek düzeltilmelere ve ilk atak için geçen sürenin uzamasına neden olmaktadır [40,41] (Kanıt B).
- Anti-IgE:** Dördüncü basamak tedavileri ile kontrol altına alınamayan ağır, perennial allerjisi olan astımlı hastalarda uygulanabilir (Kanıt A) [42,43].
- Balgam eozinofilisinin izlenmesi ile tedavinin ayarlanması:** Yüksek doz İKS/UEBA tedavisine rağmen semptomları ve/veya astım atakları olan, balgam eozinofili yüksek bulunan (> %3) hastalarda İKS dozunun balgam eozinofil sayısını düşürecek şekilde ayarlanmasıdır. Bu yöntemle atak sayılarının azaldığı ve gereksiz yüksek doz İKS kullanımının önüne geçildiği [44] (Kanıt A).
- Bronşiyal termoplasti:** Etkinliğine dair yeterli veri olmaması, maliyetinin yüksek olması, hangi grup hastaların cevap verdiğinin belli olmaması gibi nedenlerle öncelikli olarak önerilmemektedir.
- Düşük doz oral steroid:** Hasta uyumunun iyi olmasına, inhaler ilaçları doğru kullanmasına rağmen basamak 4 tedavileri ile semptom kontrolü sağlanamayan ve atakları olan hastalarda düşük doz oral steroid (< 7.5 mg/gün prednizolon) denebilir (Kanıt D), ancak hasta yan etkiler açısından izlenmelidir (Kanıt D).

#### Tedavi yanıtının izlenmesi ve tedavinin düzenlenmesi

Hangi basamakta olursa olsun bir kez astım kontrol altına alınınca 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 2-4 hafta sonra izlem viziti yapılmalıdır [1] (Kanıt D).

**Basamak çıkma:** Kullandığı tedavi ile semptom kontrolü sağlanamayan ve atak riski olan hastalarda (Tablo 4.3.3) tedavide bir basamak çıkılır. Basamak çıkma üç farklı şekilde uygulanabilir [1]:

- **Uzun süreli basamak çıkma (en az 2-3 ay):** Tedaviye uyumu ve inhaler tekniğinin iyi olmasına, tetikleyicilerin ve komorbiditelerin düzeltilmesine rağmen kullandığı ilaçlarla kontrol sağlanamayan hastalarda bir üst basamağa çıkılır. Eğer 2-3 ay süreyle verilen yeni tedavi ile kontrol sağlanamaz ise bir önceki basamağa inilip diğer tedaviler denenir ya da uzman merkeze yönlendirilir.
- **Kısa süreli basamak çıkma (1-2 hafta):** Viral solunum yolu enfeksiyonları sırasında ya da mevsimsel allerjen maruziyeti dönemlerinde kontrol kaybı yaşanan hastalarda 1-2 hafta süreyle İKS dozu artırılır. Buna kısa süreli basamak çıkma denir.
- **Günlük ayarlamalar:** Budesonid/formoterol ya da beklometazon/formoterol kombinasyonları ile idame ve kurtarıcı tedavi uygulanan hastalarda semptomlardaki değişikliklere göre hastalar kurtarıcı İKS/formoterol sayılarını artırılıp, azaltılırlar. Buna günlük ayarlama denir. Günlük ayarlama idame İKS/formoterol dozunda değişiklik yapılmaz. Eğer idame İKS/formoterol dozu artırılıp tedaviye devam edilirse bu uzun süreli basamak çıkmadır.

**Basamak inme:** Astım kontrolü sağlandıktan sonra 3 ay süre ile kontrolde kalan hastalarda tedavi bir basamak aşağı inilir (Tablo 4.3.4). Basamak inmenin amacı semptom kontrolü sağlayan ve atakları önleyen minimum efektif dozu bulmak, böylece ilaç yan etkilerini ve tedavi maliyetini en aza indirmektir.

Basamak inmenin ideal zamanı, hangi ilaçların öncelikle azaltılacağı, ne kadar dozda azaltılması gerektiği konusunda yeterli çalışma yoktur. Hastanın halen kullanmakta olduğu ilaçlara, risk faktörlerinin varlığına ve hasta tercihlerine göre basamak inme hastadan hastaya farklılıklar gösterebilir (Tablo 4.3.5). Kısa sürede hızlı basamak inme semptomlarda ve atak riskinde artışa neden olur [45]. İKS'lerin tamamen kesilmesi atak riskinde ciddi artışlarla sonuçlanır. Basamak inilen hastalar semptom kontrolü ve atak riski açısından izlenmelidir [1].

**Risk faktörlerinin tedavisi:** Bazı hastalarda maksimum tedaviye rağmen semptomlar kontrol altına alınamayabilir ve ataklar olur. Bu grup hastalarda mutlaka risk faktörleri (Tablo 4.3.3) tekrar değerlendirilmeli ve tedavi edilmelidir. Önlenemeyen ataklar daha sonraki yıllarda sık atakların nedenidir. Klinik pratikte astım ataklarının önlenmesi uygun tedavi ve atak risklerinin azaltılması ile mümkün olur (Tablo 4.3.6). Atak için risk faktörü olan bir hastada yapılması gerekenler:

- Atak için risk faktörü ya da faktörleri saptanıp düzeltilmelidir.
- Hastaya inhale steroid reçete edildiğinden emin olunmalıdır.
- Hastanın tedaviye uyumu ve inhaler tekniği kontrol edilmelidir.
- Risk faktörü olmayanlara göre hasta daha yakından izlenmelidir.
- Hastaya yazılı eylem planı verilmelidir.

**İlaç dışı girişimler ve tedavi yöntemleri:** Semptom kontrolü sağlamak ve atakları önlemek için farmakolojik tedavinin yanı sıra gerektiğinde Tablo 4.3.7'de belirtilen non-farmakolojik girişimler de uygulanabilir [1].

#### Hastaların Uzman Bir Merkeze Sevki

Astımlı hastaların büyük çoğunluğu birinci ve ikinci basamak sağlık kuruluşlarında tedavi edilebilir. Uzman bir merkeze sevk edilmesi gereken astımlı hastaların özellikleri aşağıda özetlenmiştir [1]:

- Tanı güçlüğü yaşanan hastalar:
  - Kronik enfeksiyon semptomları olan veya kardiyak ve akciğer dışı bir hastalık düşünülen,
  - Deneme İKS veya oral steroid tedavisinden sonra kesin tanı konamayan,
  - Astım ve KOAH ile uyumlu ortak bulguları olan.
- Mesleki astım kuşkusu olan hastalar:
  - Mesleki astım tanısının kesinleştirilmesi, maruziyetin saptanması ve eliminasyonu ve farmakolojik tedavinin düzenlenmesi için sevk edilir.
- Kontrol altına alınamamış veya sık atağı olan hastalar:
  - Hasta uyumunun iyi olmasına ve ilaçları doğru kullanmasına rağmen 4. basamak tedaviler ile semptomları kontrol altına alınamayan veya sık atağı olan hastalar sevk edilmelidir. Ancak sevk edilmeden önce risk faktörleri ve komorbiditelerin tedavi edilmiş olması gerekir.
  - Astım nedeniyle sık hastane ve acil servis başvuruları.

**Tablo 4.3.4. Basamak inmede genel kurallar ve seçenekler [1]**

- Astım kontrolü sağlandıktan sonra 3 ay süre ile kontrolde kalan ve solunum fonksiyonları stabilleşen hastada basamak inilir. Atak riski yüksek olan (Tablo 4.3.3) ve persistan hava akım kısıtlanması olan hastalarda yakın takip yapılamayacaksa basamak inilmelidir.
- Basamak inmek için uygun zaman seçilir (solunum yolu enfeksiyonu, allerjen maruziyeti, gebelik, yolculuk dönemlerinde basamak inilmemelidir).
- Basamak inmeden önce SFT değerleri, semptom skoru, atak riski (Tablo 4.3.3) kaydedilir. Hastaya ayrıntılı anlatılır ve hastanın aktif katılımı sağlanır ve yakından izlenir.
- Üçer ay aralıklarla İKS dozunda %25-50 azaltma bir çok hasta için en pratik ve en güvenilir yöntemdir.

SFT: Solunum fonksiyon testi, İKS: İnhaler kortikosteroid.



Tablo 4.3.5. Basamak inme seçenekleri [1]

| Tedavi basamağı | Kullanılmakta olan ilaçlar ve dozları              | Basamak inme seçenekleri                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----------------|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5. basamak      | Yüksek doz İKS/UEBA ve oral steroid                | <ul style="list-style-type: none"> <li>Yüksek doz İKS/UEBA'ya devam edilir, oral steroid dozu azaltılır (Kanıt D).</li> <li>Oral steroid dozunu azaltmak için balgam eozinofilisi ile takip edilebilir (Kanıt B).</li> <li>Günaşırı oral steroid (Kanıt D) denenebilir.</li> <li>Oral steroid yerine daha yüksek doz İKS (Kanıt D) verilebilir.</li> <li>Uzman merkeze sevk (Kanıt D).</li> </ul> |
|                 | Yüksek doz İKS/UEBA ve ek kontrol edici tedaviler  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 4. basamak      | Orta- Yüksek doz İKS/UEBA idame                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>İKS dozunu %50 azaltarak İKS/UEBA kombinasyonuna devam edilir (Kanıt B).</li> <li>UEBA'nın kesilmesi kontrol kaybına neden olabilir (Kanıt A).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                  |
|                 | Orta doz İKS/formoterol idame ve kurtarıcı tedavi  | <ul style="list-style-type: none"> <li>İdame İKS/formoterol dozu düşürülür ve kurtarıcı İKS/formoterole devam edilir (Kanıt D).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                 | Yüksek doz İKS ve diğer bir kontrol edici          | <ul style="list-style-type: none"> <li>İKS dozu %50 azaltılarak diğer kontrol ediciye devam edilir (Kanıt B).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 3. basamak      | Düşük doz İKS/UEBA idame                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>İKS olarak budesonid, siklosonid, mometazon içeren kombinasyon kullanılıyorsa İKS/UEBA günde tek doza düşülür (Kanıt D).</li> <li>UEBA kesilmesi kontrol kaybına neden olabilir (Kanıt A).</li> </ul>                                                                                                                                                      |
|                 | Düşük doz İKS/formoterol idame ve kurtarıcı tedavi | <ul style="list-style-type: none"> <li>İdame İKS/formoterol günde tek doza düşürülür, kurtarıcı İKS/formoterole devam edilir (Kanıt C).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                |
|                 | Orta-yüksek doz İKS                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>İKS dozu %50 azaltılır (Kanıt B).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 2. basamak      | Düşük doz İKS                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Günde tek doza geçilir (budesonid, siklosonid, mometazon) (Kanıt A).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                 | Düşük doz İKS veya LTRA                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>6-12 aydır semptomu olmayan ve atak riski olmayan hastada kontrol edicinin kesilmesi düşünülebilir (Kanıt D), ancak atak riski artacağından erişkin hastada kesilmesi önerilmemektedir (Kanıt A).</li> </ul>                                                                                                                                               |

İKS: İn hale kortikosteroid, UEBA: Uzun etkili beta2-agonist, LTRA: Lökotrien reseptör antagonisti.

Tablo 4.3.6. Atak sayısını azaltmaya yönelik olarak risk faktörlerinin düzeltilmesi/yönetilmesi [1]

|                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bir önceki yıl en az bir ağır astım atağı öyküsü olan hastada | <ul style="list-style-type: none"> <li>Atak riskini azaltacak diğer tedavi yöntemleri denenir. Örneğin; İKS/formoterol idame ve kurtarıcı tedavi (Kanıt A).</li> <li>Eğer bir risk faktörü yoksa astım tedavisinde bir üst basamağa çıkılır (Kanıt A).</li> <li>Atak için tetikleyiciler varsa uzaklaştırılır (Kanıt C).</li> </ul>                |
| Sigara içen hastada                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>Sigarayı bırakmak için tüm çabalar gösterilir (Kanıt A).</li> <li>Sigara içen hastada eğer kontrol sağlanamıyor ise İKS daha yüksek dozlarda verilebilir (Kanıt B).</li> </ul>                                                                                                                              |
| Düşük FEV <sub>1</sub> , özellikle < %60 ise                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Üç ay yüksek doz İKS ve/veya iki hafta oral steroid denenebilir (Kanıt B).</li> <li>KOAH ekarte edilmelidir (Kanıt D).</li> <li>Yanıt yoksa uzman görüşü alınmalıdır (Kanıt D).</li> </ul>                                                                                                                  |
| Obezite                                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Kilo verme konusunda tüm çabalar gösterilmelidir (Kanıt B).</li> <li>Astım semptomları ile obezite semptomlarını karıştırmamak için dikkatli olunmalıdır (Kanıt D).</li> </ul>                                                                                                                              |
| Psikolojik ve sosyoekonomik sorunlar                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>Dikkate alınmalı ve düzeltilmelidir (Kanıt D).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Allerjen maruziyeti                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>Basit allerjenden korunma yöntemleri uygulanabilir. Pahalı yöntemlerden kaçınılmalıdır (Kanıt C).</li> <li>Tedavide basamak çıkılabilir (Kanıt D).</li> <li>Astımda allerjen immünoterapi etkinliği sınırlıdır (Kanıt A).</li> <li>Gıda allerjisi kanıtlanmışsa gıda eliminasyonu sağlanmalıdır.</li> </ul> |
| Balgam eozinofilisi                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>Persistan balgam eozinofilisi olan hastada semptom kontrol düzeyine bakılmaksızın İKS dozu artırılmalıdır. (Kanıt A).</li> </ul>                                                                                                                                                                            |

İKS: İn hale kortikosteroid, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı.

**Tablo 4.3.7. İlaç dışı girişimler ve tedaviler [1]**

|                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Solunum egzersizi                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>Ağır astımlı hastalarda farmakoterapiye pulmoner rehabilitasyon eklenmelidir (Kanıt B).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Aktif, pasif sigara dumanı maruziyetinden kaçınma | <ul style="list-style-type: none"> <li>Aktif ve pasif sigara dumanı maruziyetini önlemek için tüm çabalar gösterilmelidir (Kanıt A).</li> <li>Sigara içen veya sigara içme öyküsü olan astımlı hastalar KOAH ve AKOS açısından değerlendirilmelidir (Kanıt D).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Fiziksel aktivite                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>Olumlu genel sağlık etkileri nedeniyle fiziksel aktivite açısından hastalar cesaretlendirilmelidir (Kanıt A).</li> <li>Egzersizin neden olabileceği bronkokonstrüksiyonun önlenmesi ve tedavisi için hasta bilgilendirilmelidir.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Mesleksi maruziyetten kaçınma                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>Her erişkin hastadan ayrıntılı meslek ve maruziyet öyküsü alınmalıdır (Kanıt A).</li> <li>Eğer mesleksi maruziyet varsa en kısa sürede bu saptanmalı ve hasta uzaklaştırılmalıdır (Kanıt A).</li> <li>Kuşkulu ya da kanıtlanmış mesleksi astımı olan hasta mutlaka meslek hastalıkları ile ilgili uzman bir merkeze gönderilmelidir (Kanıt A).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Astımı kötüleştiren ilaçlardan kaçınma            | <ul style="list-style-type: none"> <li>Her zaman hastalara kullandığı başka ilaçlar olup olmadığı sorulmalıdır (Kanıt D).</li> <li>Nonsteroid antiinflatuar ilaç reçete edilecek her astımlı hastada mutlaka intolerans öyküsü sorulmalı, eğer intolerans öyküsü varsa bu ilaçlar kullanılmamalıdır (Kanıt A). Ancak eğer daha önce bir reaksiyon öyküsü yoksa aspirin ve nonsteroid antiinflatuar ilaçlar astımda kontrendike değildir (Kanıt A).</li> <li>Oral ya da intraoküler beta-bloker ilaçlar yakın gözlem altında başlanmalıdır (Kanıt D).</li> <li>Kardiyoselektif beta-bloker kullanımı için astım mutlak kontrendikasyon değildir, ancak yarar-zarar açısından iyi değerlendirilip dikkatli kullanılmalıdır (Kanıt D).</li> </ul> |
| Ev içi allerjen maruziyetinden kaçınma            | <ul style="list-style-type: none"> <li>Rutin olarak allerjen eliminasyonu önerilmemektedir (Kanıt A).</li> <li>Duyarlanmış kişilerde tek bir yöntemle yapılan ev içi allerjen eliminasyonunun yararlı olduğuna dair kanıt yoktur (Kanıt A).</li> <li>Duyarlanmış kişilerde birden fazla yöntemle yapılan allerjen eliminasyonu, bazı hastalarda yarar sağlayabilmektedir.</li> <li>Allerjen eliminasyon yöntemleri genellikle karmaşık ve pahalıdır. Hangi hastaların yararlanacağını belirleyebilmek için geçerli bir yöntem yoktur (Kanıt D).</li> </ul>                                                                                                                                                                                     |
| Sağlıklı diyet ve kilo verme                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Sağlıklı yeme alışkanlığı kazanma ve kilo verme açısından hastalar desteklenmelidir.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Ev içi hava kirliliğinden kaçınma                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>Isınma ve pişirme için hava kirliliğine neden olmayan yöntemler seçilmelidir (Kanıt B).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Aşılama                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>Özellikle çocuk ve ileri yaş astımlı hastalar pnömokok hastalığı için risk gruplarıdır, ancak astımlı hastalarda rutin pnömokok aşısı uygulanması için yeterli kanıt yoktur (Kanıt B).</li> <li>Orta-ağır astımlı hastalar da her yıl influenza aşısı yapılmalıdır. En azından genel olarak toplumun aşılanmasının önerildiği dönemlerde astımlı hastalar da aşılanmalıdır (Kanıt D).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Bronşiyal termoplasti                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>Tedavi ile kontrol altına alınamayıp uzman merkezlere sevk edilen bazı çok seçilmiş erişkin hastalarda, bazı ülkelerde bir tedavi seçeneğidir (Kanıt B).</li> <li>Çalışma sayısının az olması nedeniyle hasta seçiminde çok dikkatli olunmalıdır. Kronik sinüziti, solunum sistemi enfeksiyonları olan ve FEV<sub>1</sub> beklenenin %60'ından düşük olan hastalara uygulanmamalıdır (Kanıt D).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Allerjen immünoterapi                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>Farmakoterapi ve korunma ile karşılaştırıldığında allerjen immünoterapinin olası etkileri ile uygulama güçlüğü, uzun süren tedavinin yüksek maliyeti ve yan etkileri iyi tartılmalı ve ona göre karar verilmelidir (Kanıt D).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Dış ortam allerjen maruziyetinden kaçınma         | <ul style="list-style-type: none"> <li>Duyarlı kişilerin dış ortam allerjen yoğunluğunun arttığı dönemlerde dışarıya çıkmamaları, kapı, pencereleri kapalı tutmaları maruziyeti kısmen azaltabilir (Kanıt D).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Dış ortam hava kirliliğinden kaçınma              | <ul style="list-style-type: none"> <li>Kontrol altındaki astımlı hastanın uygunsuz hava koşullarından kaçınması gereksizdir (Kanıt D).</li> <li>Uygunsuz hava koşullarında (soğuk, kuru, kirli hava) astımlı hastanın ağır egzersiz yapmaması evden çıkmaması uygun olur. Viral enfeksiyonlar esnasında da kirli havadan kaçınmalıdır (Kanıt D).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Gıda ve katkı maddesinden kaçınma                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>Gıda allerjisi ve katkı maddesi duyarlılığı kesin olarak kanıtlanmamış hastalarda gıda kısıtlaması önerilmez (Kanıt D).</li> <li>Gıda allerjisi olanlarda gıda kısıtlaması astım ataklarında azalma sağlar (Kanıt D).</li> <li>Katkı maddesi duyarlılığı olan kişilerde ise katkı maddesinin mutlak kısıtlanması genellikle gerekmez, astım kontrolü sağlandıkça duyarlılık azalır (Kanıt D).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, AKOS: Astım-KOAH overlap sendromu.

- Astımdan ölüme neden olabilecek herhangi bir risk faktörü olan hastalar:
  - Yoğun bakım yatışı ve mekanik ventilasyon gerektiren ölümcül atak öyküsü olan,
  - Anafilaksi ve gıda allerjisi öyküsü olan.
- Ciddi tedavi yan etkisi çıkan veya çıkma riski olan hastalar:
  - Ağır tedavi yan etkileri ortaya çıkan,
  - Uzun süre oral steroid gereken,
  - Sık oral steroid kullanan (yılıda ikiden fazla).
- Özel bir alt grup astımı olan, ya da komplike hastalar:
  - Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç intoleransı, bronkopulmoner aspergilloz, eozinofilik granümatöz polianjitis vb.

## KAYNAKLAR

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2015 (updated). www.ginasthma.org
2. McCoy K, Shade DM, Irvin CG, et al. Predicting episodes of poor asthma control in treated patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:1226-33.
3. Meltzer EO, Busse WW, Wenzel SE, et al. Use of the Asthma Control Questionnaire to predict future risk of asthma exacerbation. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:167-72.
4. Teeter JG, Bleecker ER. Relationship between airway obstruction and respiratory symptoms in adult asthmatics. *Chest* 1998;113:272-7.
5. Lange P, Parner J, Vestbo J, et al. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma *N Engl J Med* 1998;339:1194-200.
6. Kohansal R, Martinez-Camblor P, Agusti A, et al. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham off spring cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:3-10.
7. Ulrik CS. Outcome of asthma: longitudinal changes in lung function. *Eur Respir J* 1999;13:904-18.
8. Raissy HH, Kelly HW, Harkins M, Szefer SJ. Inhaled corticosteroids in lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:798-803.
9. Foster JM, Aucott L, van der Werf RH, et al. Higher patient perceived side effects related to higher daily doses of inhaled corticosteroids in the community: a cross-sectional analysis. *Respir Med* 2006;100:1318-36.
10. Roland NJ, Bhalla RK, Earis J. The local side effects of inhaled corticosteroids: current understanding and review of the literature. *Chest* 2004;126:213-9.
11. 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.
12. Juniper EF, Buist AS, Cox FM, et al. Validation of a standardized version of the Asthma Quality of Life Questionnaire. *Chest* 1999;115:1265-70.
13. Juniper EF, Svensson K, Mörk AC, Ståhl E. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. *Respir Med* 2005;99:553-8.
14. Juniper EF, Bousquet J, Abetz L, et al. Identifying 'well-controlled' and 'not well-controlled' asthma using the Asthma Control Questionnaire. *Respir Med* 2006;100:616-21.
15. 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.
16. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:59-99.
17. Uysal MA, Mungan D, Yorgancıoğlu A, et al. The validation of the Turkish version of Asthma Control Test. *Qual Life Res* 2013;22:1773-9.
18. O'Byrne PM, Pedersen S, Lamm CJ, et al. Severe exacerbations and decline in lung function in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:19-24.
19. Reddel HK, Jenkins CR, Marks GB, et al. Optimal asthma control, starting with high doses of inhaled budesonide. *Eur Respir J* 2000;16:226-35.
20. Fuhlbrigge AL, Kitch BT, Paltiel AD, et al. FEV(1) is associated with risk of asthma attacks in a pediatric population. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:61-7.
21. Osborne ML, Pedula KL, O'Hollaren M, et al. Assessing future need for acute care in adult asthmatics: the Profile of Asthma Risk Study: a prospective health maintenance organization-based study. *Chest* 2007;132:1151-61.
22. Kitch BT, Paltiel AD, Kuntz KM, et al. A single measure of FEV1 is associated with risk of asthma attacks in long-term follow-up. *Chest* 2004;126:1875-82.
23. Killian KJ, Watson R, Otis J, et al. Symptom perception during acute bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:490-6.
24. Rosi E, Stendardi L, Binazzi B, Scano G. Perception of airway obstruction and airway inflammation in asthma: a review. *Lung* 2006;184:251-8.
25. Busse WW, Pedersen S, Pauwels RA, et al. The Inhaled Steroid Treatment As Regular Therapy in Early Asthma (START) study 5-year follow-up: effectiveness of early intervention with budesonide in mild persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1167-74.
26. Selroos O. Effect of disease duration on dose-response of inhaled budesonide in asthma. *Respir Med* 2008;102:1065-72.
27. Using beta 2-stimulants in asthma. *Drug Ther Bull* 1997;35:1-4.
28. 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.
29. Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2003;361:1071-6.
30. Adams NP, Bestall JB, Malouf R, et al. Inhaled beclomethasone versus placebo for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD002738.
31. Wilson AM, Dempsey OJ, Sims EJ, Lipworth BJ. A comparison of topical budesonide and oral montelukast in seasonal allergic rhinitis and asthma. *Clin Exp Allergy* 2001;31:616-24.
32. NiChroinin M, Greenstone I, Lasserson TJ, Ducharme FM. Addition of inhaled long-acting beta2-agonists to inhaled steroids as first line therapy for persistent asthma in steroid-naïve adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;7:CD005307.
33. Ducharme FM, NiChroinin M, Greenstone I, Lasserson TJ. Addition of long-acting beta2-agonists steroids versus same dose inhaled corticosteroids for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;12:CD005535.
34. Cates CJ, Karner C. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus current best practice (including inhaled steroid maintenance), for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;4:CD007313.

35. Kew KM, Karner C, Mindus SM, Ferrara G. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus combination inhaler maintenance for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;12:CD009019.
36. Papi A, Corradi M, Pigeon-Francisco C, et al. Beclometasone-formoterol as maintenance and reliever treatment in patients with asthma: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2013;1:23-31.
37. Bateman ED, Harrison TW, Quirce S, et al. Overall asthma control achieved with budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy for patients on different treatment steps. *Respir Res* 2011;12:38.
38. Powell H, Gibson PG. Inhaled corticosteroid doses in asthma: an evidence-based approach. *Med J Aust* 2003;178:223-5.
39. 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.
40. Kerstjens HA, Disse B, Schröder-Babo W, et al. Tiotropium improves lung function in patients with severe uncontrolled asthma: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:308-14.
41. Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med* 2012;367:1198-207.
42. Bousquet J, Cabrera P, Berkman N, et al. The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma. *Allergy* 2005;60:302-8.
43. Busse WW, Massanari M, Kianifard F, Geba GP. Effect of omalizumab on the need for rescue systemic corticosteroid treatment in patients with moderate-to-severe persistent IgE-mediated allergic asthma: a pooled analysis. *Curr Med Res Opin* 2007;23:2379-86.
44. Petsky HL, Cates CJ, Lasserson TJ, et al. A systematic review and meta-analysis: tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide for sputum eosinophils). *Thorax* 2012;67:199-208.
45. Fitz Gerald JM, Boulet LP, Follows RM. The CONCEPT trial: a 1-year, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy comparison of a stable dosing regimen of salmeterol/fluticasone propionate with an adjustable maintenance dosing regimen of formoterol/budesonide in adults with persistent asthma. *Clin Ther* 2005;27:393-406.

**Ek 1. Astım Kontrol Testi (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 | Hiçbir zaman | 5 |
|---------|---|------------|---|-------|---|---------|---|--------------|---|

**2. Son 4 hafta 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 | Hiçbir zaman | 5 |
|------------------------|---|---------------|---|-----------------|---|-----------------|---|--------------|---|

**3. Son 4 hafta süresince astım şikayetleriniz kaç gece veya sabah sizi normal kalkış saatinden önce uyandırdı?**

|                         |   |                  |   |                 |   |                  |   |              |   |
|-------------------------|---|------------------|---|-----------------|---|------------------|---|--------------|---|
| Haftada en az dört gece | 1 | Haftada 2-3 gece | 2 | Haftada bir kez | 3 | Bir veya iki kez | 4 | Hiçbir zaman | 5 |
|-------------------------|---|------------------|---|-----------------|---|------------------|---|--------------|---|

**4. Son 4 hafta süresince rahatlatıcı inhaler cihazınızı veya salbutamol türü nebulizer cihazınızı kaç kez kullandınız?**

|                         |   |                  |   |             |   |                  |   |              |   |
|-------------------------|---|------------------|---|-------------|---|------------------|---|--------------|---|
| Haftada en az dört gece | 1 | Haftada 2-3 gece | 2 | Haftada kez | 3 | Bir veya iki kez | 4 | Hiçbir zaman | 5 |
|-------------------------|---|------------------|---|-------------|---|------------------|---|--------------|---|

**5. Son 4 haftadaki astım kontrolünüzü nasıl değerlendirirsiniz?**

|                           |   |               |   |                    |   |             |   |                         |   |
|---------------------------|---|---------------|---|--------------------|---|-------------|---|-------------------------|---|
| Hiç kontrol altında değil | 1 | Zayıf düzeyde | 2 | Bir dereceye kadar | 3 | İyi düzeyde | 4 | Tamamen kontrol altında | 5 |
|---------------------------|---|---------------|---|--------------------|---|-------------|---|-------------------------|---|

**Hasta toplam puanı:**


**Değerlendirme:** Her sorunun cevabıyla ilişkili puanlar yazılır. Beş puanın toplamı toplam puanı oluşturur (ACT puanının 20 ve üzerinde olması, astımın kontrol altında olduğunu düşündürür).



## Ek 2. Astım Kontrol Ölçeği

|                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ASTIM KONTROL ÖLÇEĞİ (ACQ)©<br>(TURKISH VERSION)                                                                                                                                                           | HASTANIN KİMLİĞİ: .....<br>TARİH: .....                                                                                                                                                                        |
| <p><b>Lütfen 1'inciden 6'nçıya kadar soruları cevaplandırınız.</b></p> <p><b>Geçtiğimiz 7 gün boyunca nasıl olduğunuzu en iyi anlatan cevabın numarasını daire içine alınız.</b></p>                       |                                                                                                                                                                                                                |
| 1. Geçtiğimiz 7 gün boyunca, gece süresince ortalama olarak kaç defa <b>astımınız tarafından uyandırıldınız?</b>                                                                                           | 0 Hiç<br>1 Hemen hemen hiç<br>2 Bir-iki kez<br>3 Bir kaç kez<br>4 Çok kez<br>5 Pek çok kez<br>6 Astım yüzünden hiç uyuyamadım                                                                                  |
| 2. Geçtiğimiz 7 gün boyunca, sabahları <b>uyandırdığınızda, astım belirtileriniz</b> ortalama olarak, ne kadar <b>ciddiydi?</b>                                                                            | 0 Belirti yok<br>1 Çok hafif belirtiler<br>2 Hafif belirtiler<br>3 Orta düzeyde belirtiler<br>4 Oldukça ciddi belirtiler<br>5 Ciddi belirtiler<br>6 Çok ciddi belirtiler                                       |
| 3. Genel olarak, geçtiğimiz 7 gün boyunca, astımınız yüzünden günlük <b>faaliyetleriniz</b> ne kadar <b>kısıtlandı?</b>                                                                                    | 0 Hiç kısıtlanmadı<br>1 Çok hafif kısıtlandı<br>2 Hafifçe kısıtlandı<br>3 Orta derecede kısıtlandı<br>4 Aşırı derecede kısıtlandı<br>5 Çok fazla kısıtlandı<br>6 Tamamen kısıtlandı                            |
| 4. Genel olarak, geçtiğimiz 7 gün boyunca, astımınız yüzünden ne kadar <b>nefes darlığı</b> yaşadınız?                                                                                                     | 0 Hiç<br>1 Çok az<br>2 Az<br>3 Orta düzeyde<br>4 Oldukça<br>5 Büyük ölçüde<br>6 Çok büyük ölçüde                                                                                                               |
| 5. Genel olarak, geçtiğimiz 7 gün boyunca, ne kadar süre ile <b>hırıltılı soludunuz?</b>                                                                                                                   | 0 Hiç<br>1 Hemen hemen hiç<br>2 Kısa bir zaman<br>3 Orta uzunlukta zaman<br>4 Zamanın çoğunda<br>5 Zamanın büyük kısmında<br>6 Sürekli                                                                         |
| 6. Geçtiğimiz 7 gün boyunca, her gün ortalama kaç puf <b>nefes açıcı fısfs</b> (örn. Ventolin/Bricanyl) kullandınız?<br>(Eğer bu soruya nasıl cevap verileceğinden emin değilseniz lütfen yardım isteyin.) | 0 Hiçbir zaman kullanmadım<br>1 Günde ortalama 1-2 puf<br>2 Günde ortalama 3-4 puf<br>3 Günde ortalama 5-8 puf<br>4 Günde ortalama 9-12 puf<br>5 Günde ortalama 13-16 puf<br>6 Günde ortalama 16 puf'tan fazla |
| <p><b>Klinik ekibin elemanlarından birisi tarafından doldurulacaktır</b></p>                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                |
| 7. Bronkodilatör öncesi FEV <sub>1</sub> .....                                                                                                                                                             | 0 > %95<br>1 %95-90<br>2 %89-80<br>3 %79-70<br>4 %69-60<br>5 %59-50<br>6 < %50                                                                                                                                 |
| Öngörülen FEV <sub>1</sub> .....                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                |
| Öngörülen FEV <sub>1</sub> %'si: .....                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                |
| (Noktalı çizgilere gerçek değerleri kaydediniz ve yandaki sütunda FEV <sub>1</sub> '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).

## Ek 3. Çocukluk Çağı Astım Kontrol Testi

## Çocuklar için Solunum ve Astım Kontrol Testi (ÇİSAKT)

|   |                                                                                                                                                                                                             |                                                  |                                                       |                                                     |                                                         | Puan                 |
|---|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|----------------------|
| 1 | Son 4 hafta boyunca çocuğunuz kaç defa hırıltı, nefes darlığı veya öksürük gibi solunum problemleri yaşadı?                                                                                                 |                                                  |                                                       |                                                     |                                                         | <input type="text"/> |
|   | Hiç yaşamadı<br><input type="checkbox"/> 20                                                                                                                                                                 | Bir veya iki defa<br><input type="checkbox"/> 15 | Haftada 1 defa<br><input type="checkbox"/> 10         | Haftada 2 veya 3 defa<br><input type="checkbox"/> 5 | Haftada 4 veya daha fazla<br><input type="checkbox"/> 0 |                      |
| 2 | Son 4 hafta boyunca çocuğunuz kaç defa hırıltı, nefes darlığı veya öksürük gibi solunum problemleri nedeniyle gece uykusundan uyandı?                                                                       |                                                  |                                                       |                                                     |                                                         | <input type="text"/> |
|   | Hiç uyanmadı<br><input type="checkbox"/> 20                                                                                                                                                                 | Bir veya iki defa<br><input type="checkbox"/> 15 | Haftada 1 defa<br><input type="checkbox"/> 10         | Haftada 2 veya 3 defa<br><input type="checkbox"/> 5 | Haftada 4 veya daha fazla<br><input type="checkbox"/> 0 |                      |
| 3 | Son 4 hafta boyunca hırıltı, nefes darlığı veya öksürük gibi solunum problemleri çocuğunuzun oyun oynama, okula gitme gibi yaşına uygun günlük olağan aktivitelerini ne ölçüde etkiledi?                    |                                                  |                                                       |                                                     |                                                         | <input type="text"/> |
|   | Hiç etkilemedi<br><input type="checkbox"/> 20                                                                                                                                                               | Biraz etkiledi<br><input type="checkbox"/> 15    | Orta derecede etkiledi<br><input type="checkbox"/> 10 | Oldukça çok etkiledi<br><input type="checkbox"/> 5  | Aşırı etkiledi<br><input type="checkbox"/> 0            |                      |
| 4 | Son 3 ay boyunca solunum problemleri (hırıltı, nefes darlığı veya öksürük) nedeniyle çocuğunuza kaç defa hızlı rahatlatıcı etkili ilaçlardan (örn. ventolin, vent-0-sal, Bricanyl) vermek zorunda kaldınız? |                                                  |                                                       |                                                     |                                                         | <input type="text"/> |
|   | Hiç vermedim<br><input type="checkbox"/> 20                                                                                                                                                                 | Bir veya iki defa<br><input type="checkbox"/> 15 | Haftada 1 defa<br><input type="checkbox"/> 10         | Haftada 2 veya 3 defa<br><input type="checkbox"/> 5 | Haftada 4 veya daha fazla<br><input type="checkbox"/> 0 |                      |
| 5 | Son 12 ay boyunca çocuğunuz kaç defa solunum sıkıntısı diğer ilaçlarla iyileştirilemediği için kortizon (kortikosteroid) (örn. Prednol, Dekort, Deltacortil) kullandı?                                      |                                                  |                                                       |                                                     |                                                         | <input type="text"/> |
|   | Hiç kullanmadı<br><input type="checkbox"/> 20                                                                                                                                                               | Bir defa<br><input type="checkbox"/> 15          | İki defa<br><input type="checkbox"/> 10               | Üç defa<br><input type="checkbox"/> 5               | Dört veya daha fazla<br><input type="checkbox"/> 0      | Toplam               |

## BÖLÜM 4.4

## ASTIM KÖTÜLEŞMESİ ve ASTIM ATAĞI

## ANAHTAR NOKTALAR

- Astım atağı; ilerleyen nefes darlığı, öksürük, hırıltı veya göğüste baskı hissinin ortaya çıkmasıdır. Atağın şiddetini; nefes darlığının derecesi, solunum sayısı, kalp atım hızı, oksijen satürasyonu ve PEF, FEV<sub>1</sub> gibi solunum fonksiyon bozuklukları belirler.
- Astım kötüleşmesi ve astım atağında tedavi yaklaşımı; yazılı eylem planı ile hastanın kendi kendini tedavi etmesinden, daha ağır atakların birinci basamakta veya acil serviste tedavisine kadar giden bir süreçtir.
- Tüm hastaların elinde; kontrol edici ve semptom giderici ilaçlarını, sistemik steroidi ne zaman, nasıl kullanacağını belirten hasta (çocuk hastalar için ebeveynleri) ile birlikte hazırlanmış yazılı bir eylem planı bulunmalıdır.
- “Yazılı Eylem Planı”na sahip hastalarda semptomların yanı sıra, erişkin ve beş yaş üzeri çocuk hastalar için PEFmetre ile ölçülen zirve akım hızı değerlerine göre atak tedavisi evde başlamalıdır. Ancak ciddi ataklar, özellikle riskli hastalarda yakın gözlem altında ve hastane koşullarında tedavi edilmelidir.
- Astım atağının temel tedavisi oksijen desteği, kısa etkili beta2-agonistler ve sistemik steroidlerdir. Kısa etkili beta2-agonistler, “spacer” aracılığı ile ölçülü doz inhaler formda ya da nebulizatör ile verilmeli, sistemik steroidden kaçınılmamalıdır. Kısa etkili antikolinerjikler ağır ataklarda tercih edilmelidir.
- Tedavinin amacı, hava yolu obstrüksiyonunu olabildiğince hızla düzeltmek ve atak tekrarlarını önlemektir. Akciğer grafisi ve antibiyotikler rutin olarak önerilmez.
- Atak sonrası gelecek bir olası atak için risk faktörleri mutlaka değerlendirilmeli ve hasta eğer ayaktan takip ediliyorsa 1-2 hafta içerisinde erken bir kontrol vizitine çağrılmalıdır.

## GİRİŞ

Astım atağı, astımlı bir hastada ilerleyen nefes darlığı, öksürük, hırıltı veya göğüste baskı hissi yakınmalarının ortaya çıkışı, buna PEF, FEV<sub>1</sub> azalması gibi solunum fonksiyon testi bozukluklarının eşlik etmesi ve klinik ve fonksiyonel düzeltme için sistemik steroid gerekmesi olarak tanımlanır. Atak; astımlı hastalarda aniden, akut olarak ya da saatler, günler içerisinde subakut olarak gelişebileceği gibi daha önceden astım tanısı almamış bir kişide akut olarak da ortaya çıkabilir. Semptomların aniden ortaya çıkışı daha çok “atak” ola-

rak tanımlanırken, kronik zayıf astım kontrolü zemininde var olan semptomların günler içerisindeki ilerleyici bozulmaları için “alevlenme” tanımı da kullanılabilir. Ataklar evde ya da birinci basamak sağlık hizmeti koşullarında tedavi edilebilen hafif-orta şiddette ataklardan, donanımlı hastane koşulları gerektiren ağır ve yaşamı tehdit edici ataklara kadar uzanan klinik bir spektrum ile kendini gösterebilirler.

Atağın şiddeti; öykü, hastanın var olan semptomları, fizik muayene, kan gazı/nabız oksimetri, erişkinler ve beş yaş üzeri çocuklar için PEFmetre/solunum fonksiyon testleri eşliğinde belirlenebilir.

“Hafif atak” günlük aktivitelerinin astım semptomları ile kısıtlanması ve 2 günden uzun sürede PEF’de %20’den fazla azalma olması şeklinde tanımlanabilir. Hastanın hala cümleler kurarak konuşabildiği, uzanmak yerine oturmayı tercih ettiği ancak ajite olmadığı, yardımcı solunum kaslarının henüz devreye girmediği, nabızın hızlanarak 100-120 civarında seyrettiği, oksijen satürasyonunun minimal düştüğü (oda havasında %90-95 satürasyon) ve PEF değerinin beklenen ya da kişinin sahip olduğu en iyi değer yarısının üzerinde olduğu (PEF > %50) ataklar “hafif-orta atak” olarak kabul edilebilirler.

“Ağır astım atağı” huzursuz, ajite hastanın ancak kelimeler ile konuşabildiği ve ortopneik durumda olduğu, solunum sayısının dakikada 30’un, nabızın 120’nin üzerine çıktığı, oda havasında oksijen satürasyonunun %90’ın, PEF’in beklenen ya da kişinin kendisine ait geçmişteki en iyi değerinin %50’sinin altına düştüğü ataklardır.

“Yaşamı tehdit eden atak” ise; uykululuk ve bilinç bulanıklığının başladığı, sessiz göğüsün geliştiği ataktır. Ağır atakların hafif ya da astım kontrolü iyi giden hastalarda da meydana gelebileceği unutulmamalıdır.

Ayırıcı tanıda kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) alevlenmesi, hiperventilasyon sendromu, akciğer tromboembolisi, sol kalp yetmezliği gibi sık görülen klinik tablolar düşünülmelidir [1,2].

## Astım Atağı Nedenleri

Astım atağını tetikleyen nedenler iki ana başlık altında incelenebilir:

1. Tetikleyicilerle karşılaşma,
2. Kullanılan antiinflamatuvar tedavinin yetersiz kalması.

Tetikleyiciler olarak; viral infeksiyonlar, allerjenler, ilaçlar, egzersiz, soğuk hava, gastroözefageal reflü, emosyonel faktörler gibi nonspesifik nedenler sayılabilir. Bunlardan soğuk hava ve egzersiz doğrudan düz kas spazmı yaparak; allerjenler, viral solunum yolu infeksiyonları, mesleki ajanlar, iç ve dış ortam hava kirliliği ise hava yolu inflamasyonunu artırarak atağa neden olur. Aslında pek çok atağın altında özellikle rinovirüslerin oluşturduğu viral infeksiyonlar yatmaktadır [3-5]. 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 infeksiyonların sinerjik etki gösterdikleri ve atak riskini önemli oranda artırdıkları gösterilmiştir [6]. Aspirin, diğer nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ve beta-blokerler ise astım atağını tetikleyen ilaçlar içinde en sık karşılaşılanlardandır.

Klinik pratikte; astım atakları yavaş kötüleşen ataklardan, aniden gelişen ataklara kadar değişkenlik göstermektedir. Ani ortaya çıkan ataklardan çoğunlukla viral infeksiyonlar veya allerjenler sorumlu iken, yavaş gelişen ataklardan öncelikle antiinflamatuvar tedavinin yetersizliği sorumlu tutulmaktadır [1,2,7].

### ATAK TEDAVİSİ

Atağın şiddeti hafife alınmamalı, temelde her ağırlık basamağındaki astımlının 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 ağır 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. Ağır ataklar, sık atak geçirme ve mortalite için risk faktörleri taşıyan hasta grupları Tablo 4.4.1'de özetlenmiştir [1,4,8-15].

### YAZILI EYLEM PLANI EŞLİĞİNDE ASTIM ATAĞININ HASTA TARAFINDAN TEDAVİSİ

Tüm erişkin ve beş yaş üzeri hastaların elinde kendisine özel hazırlanmış, semptomlarını, kişisel en iyi PEF değerini ya da beklenen en iyi PEF değerini içeren "yazılı bir eylem planı" olmalı ve bunun eşliğinde ataklar sırasında kontrol edici ve kurtarıcı ilaçlarını nasıl kullanacağını ve ne zaman tıbbi yardım isteyeceğini anlatan bir eğitim, hasta ve hasta yakınlarına verilmelidir. "Yazılı astım eylem planı" hastanın atağı erken tanınmasını ve erken müdahalesini sağlar, dolayısıyla kişisel astım yönetiminin önemli bir parçasıdır. Hasta ya da çocuk hastalar için hasta yakını bu yazılı eylem planları sayesinde semptom kötüleşmesini ve hafif atakları evde kolayca tanıyabilir ve ilk tedavisini uygulayabilir (Şekil 4.4.1).

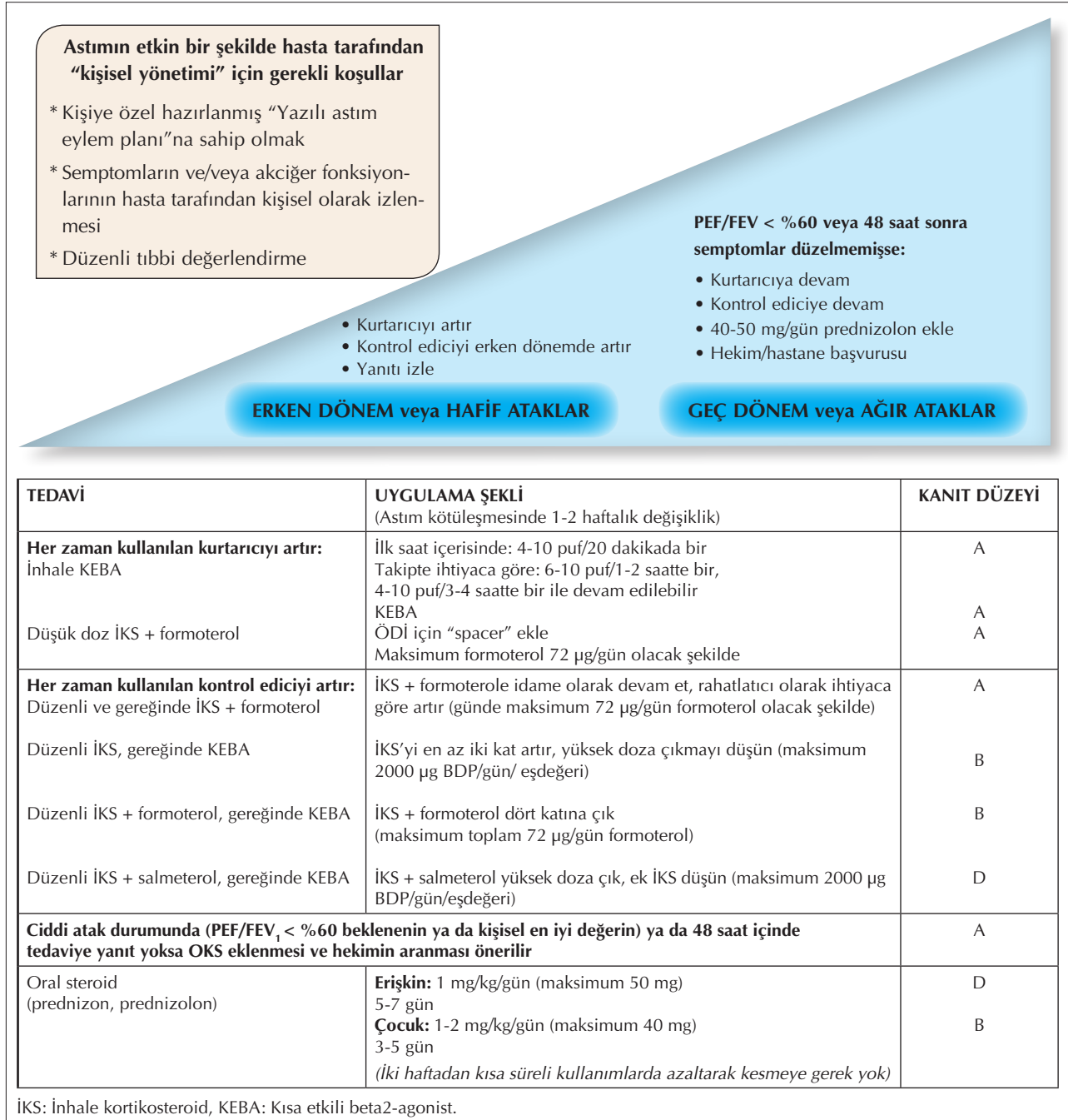
### İnhale Kısa Etkili Beta2-Agonistler (KEBA)

Yazılı eylem planı eşliğinde evde atağın ilk dakikalarında acil olarak uygulanmaya başlanılan tekrarlanan inhale KEBA atağa yol açan etken ortadan kalkana veya kontrol edicinin etkisi ortaya çıkana kadar geçici rahatlama sağlar. İlk saat içerisinde her 20 dakikada bir uygulanan 4-10 puf KEBA genellikle hava yolu kısıtlılığında hızla düzelme sağlar. İlk saati takiben her 3-4 saatte bir 4-10 puf KEBA, ihtiyaca göre maksimum 6-10 puf ile her 1-2 saatte bir KEBA kullanımına devam edilir. Semptomlar kontrol altına alınmışsa ve PEF beklenenin ya da kişinin kendisine ait en iyi değerinin %60-80'ine ulaşmışsa ek KEBA'ya gerek yoktur. Ancak, tekrarlanan dozlara 1-2 gün içinde yanıt alınamaması durumunda kontrol edici tedavi eğer hala artırılmamışsa artırılmalı ve durum bir kez daha gözden geçirilmelidir.

KEBA'nın "spacer" eklenmiş ölçülü doz inhaler (ÖDi) veya kuru toz inhaler (KTİ) ile verilmesinin solunum fonksiyonlarında nebulizatör kullanımına benzer düzelme sağladıkları gösterilmiştir (Kanıt A) [16,17]; ancak ağır astım atağındaki hastalar bu çalışmalara dahil edilmemiştir. Plastik "spacer"; statik elektrik yükünü azaltmak, böylece ilacın odacığın yüzey çeperine yapışmasını engellemek için her kullanım sonrası su ve deterjan ile iyice yıkanmalı ve havada kurutulduktan sonra kullanılmalıdır. İlk kez kullanılacak "spacer" içerisine en az 20 kez salbutamol inhaler sıkılarak hastanın bu işlem sonrasında kullanımı sağlanmalıdır.

**Tablo 4.4.1. Ağır ataklar, sık atak geçirme ve mortalite için risk taşıyan hasta grupları**

| RİSKLİ GRUPLAR |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atak nedeniyle entübasyon ve mekanik ventilasyon öyküsü olan astımlı hastalar</li> <li>• Son bir yılda astım nedeni hastaneye yatış ya da acil servise başvuru öyküsü olan hastalar</li> <li>• Oral steroid kullanmakta olan veya kullanmayı yeni bırakmış hastalar</li> <li>• İnhal steroid kullanmayan, yetersiz kullanan veya uyumu az olan hastalar</li> <li>• Aşırı beta2-agonist kullanan astımlı hastalar (<math>\geq 1</math> kutu/ay salbutamol ya da eşdeğeri)</li> <li>• Sürekli düşük FEV<sub>1</sub> sahibi olmak (beklenenin %60'ından düşük değerler)</li> <li>• Balgam ve kan eozinofilisine sahip olan hastalar</li> <li>• Doktor tanımlı besin allerjisi olan astım hastaları</li> <li>• Gebelik</li> <li>• Eşlik eden diğer hastalıkların varlığı (örn. obezite, kardiyovasküler veya diğer akciğer hastalıkları)</li> <li>• Aktif maruziyet öyküsü: sigara içimi, mesleki solunum zararlıları maruziyeti, duyarlı hastada allerjen maruziyeti</li> <li>• Tedaviye uyumsuz hastalar</li> <li>• Psikiyatrik hastalık veya psikososyal sorunları olan hastalar</li> <li>• Düşük sosyoekonomik düzeye sahip hastalar</li> </ul> |



Şekil 4.4.1. Astım kötüleşmesinin “Yazılı eylem planı” eşliğinde hasta tarafından yönetimi.

### İnhale Kortikosteroidler (İKS)

Kontrol edici tedaviyi artırma kriterleri hastadan hastaya ve kullandığı kontrol ediciye göre değişmektedir. Astımda yazılı eylem planlarını oluşturan başlıca basamakların kanıta dayalı bir biçimde değerlendirildiği bir derlemede ataklarda İKS dozunun en az iki kat artırılmasının astım iyileşmesine katkıda bulunduğunu ve sağlık hizmetlerinin kullanımını azalttığı gösterilmiştir [18]. Ancak, plasebo kontrollü çalışmalarda İKS dozunun geçici olarak 2 katına artırılmasının etkili bulunmadığı gösterilmiştir, İKS dozunun artırmada 5-7 günü bulan gecikmelerin bu sonuca katkıda bulunmuş olabileceği düşünülmektedir (Kanıt A) [19,20]. Çocuklarda İKS dozunun 2 katına çıkarma açısından sadece küçük bir çalışma vardır [21].

Erişkinde [22] ve çocuklarda [23] daha yüksek doz İKS kullanımının astım kötüleşmesinin atağa dönüşmesinin engellenmesine yardım edeceği yönünde yeni veriler bulunmaktadır. İKS dozunu 4 katına çıkarmanın (BDP 2000 µg eşdeğeri) PEF değeri çok düşen olgularda (oral kortikosteroid) OKS ihtiyacını azaltmakta etkili olduğu bulunduğu gösterilmiştir [24]. Erişkinde 7-14 gün yüksek doz (500-1600 µg BDP-HFA eşdeğeri) İKS’nin semptom kötüleşmesinde kısa süreli OKS kullanımına eş etkili olduğu gösterilmiştir (Kanıt düzeyi A) [22].

### Düşük Doz İKS (Budesonid veya Beclometazon) ile Etkisi Hızlı Başlayan Uzun Etkili Beta2-Agonistler (UEBA) (Formoterol) Kombinasyonu

Kullanılan ilaç, hem kurtarıcı hem de kontrol edici olarak tek bir inhaler içinde hızlı etkili UEBA (formoterol) ve düşük doz



İKS (budesonid veya beklometazon) kombinasyonu ise; astım kontrolünü olumlu etkilemekte ve astım şiddetlenmesinin çok erken evresinde uygulandığında risk grubu hastalarda OKS gerektiren atakları ve hastane başvurularını azaltmaktadır (Kanıt düzeyi A) [25,26]. İKS + formoterol kombinasyonu günde formoterol dozu maksimum 72 µg olana kadar kullanılabilir (Kanıt düzeyi A). Bu uygulama 4-11 yaş arası çocukların ataklarında da etkilidir [27] (Kanıt düzeyi B). Ancak bu uygulama etkisi daha yavaş başlayan diğer UEBA kombinasyonları ile uygulanmamalıdır. Diğer İKS + UEBA kombinasyonlarında ayrı bir İKS inhaleri eklenerek İKS dozunun artırılması sağlanabilir.

### Oral Kortikosteroidler

Yazılı eylem planında hastalara ne zaman ve ne dozda OKS alacakları belirtilmelidir. OKS verilecek hasta grupları Şekil 4.4.1’de incelenebilir. OKS’ler, 40-50 mg/gün dozda ve 5-7 gün boyunca verilmelidir [22]. Yaşları 6-11 olan çocuklar için önerilen OKS tedavisi; 1-2 mg/kg/gün, maksimum 40 mg/gün olacak şekilde 3-5 günlük uygulamadır.

Hasta tarafından yönetilen bir atak tedavisinden sonra mümkünse hastalar 1-2 hafta içinde birinci basamak hekimleri tarafından semptom kontrolü ve risk faktörleri yönünden değerlendirilmeli, yazılı eylem planı, inhaler tekniği ve tedaviye uyum kontrol edilmelidir. Bu değerlendirmede eğer atağın kontrol altına alınamamış bir astım sonucu ortaya çıktığı düşünülürse idame tedavide basamak artımına gidilir, yoksa alevlenmeden 2-4 hafta sonra idame tedavisi önceki düzeyine indirilir (Kanıt düzeyi D).

## BİRİNCİ BASAMAK SAĞLIK KURULUŞLARINDA ASTIM ATAĞININ TEDAVİSİ

### Atak Şiddetinin Değerlendirilmesi

Birinci basamakta, iyi bir anamnez ve fizik muayene sonrası tedavi hemen başlamalı, atağın şiddeti iyi değerlendirilmelidir (Şekil 4.4.2). Hayatı tehdit edici atak bulgusu varsa acil servise yönlendirmek için hazırlıklar yapılırken “spacer” ile KEBA, oksijen ve sistemik steroid hemen başlanmalıdır. Öyküde; atak başlangıç zamanı, nedenleri, varsa astım ilişkili ölüm için risk faktörleri, kullanmakta olduğu tüm ilaçlar, cihazlar, doz ayarlamaları sorgulanmalı, kaydedilmelidir. Fizik muayenede; atağın şiddeti ile ilgili vital bulgular (bilinç durumu, vücut ısı, kalp atım hızı, solunum sayısı, kan basıncı vb.), komplikasyonlar (pnömotoraks, pnömoni, pnömomediasten, anafilaksi vb.) iyi değerlendirilmeli, dikkatli bir ayırıcı tanı yapılmalıdır.

### Objektif Ölçümler

**Nabız oksimetri:** Çocuklarda ve erişkinlerde oksijen satürasyonunun %90’ın altında olması atağın ciddi olduğunu gösterir.

**PEF:** Beş yaşından büyük çocuklarda bakılmalıdır.

### Tedavi

**İnhale KEBA:** Hafif ve orta ataklarda; ilk saat için her 20 dakikada bir 4-10 puf inhale KEBA oldukça etkili bulunmuştur. Bu grup ataklarda KEBA’nın “spacer” eklenmiş ÖDİ ile KTI ile verilmesinin solunum fonksiyonlarında nebülizer

kullanımına benzer düzelme sağladıkları gösterilmiştir (Kanıt düzeyi A) [16,17]. Daha sonra her 1-2 saatte bir 6-10 puf, ihtiyaca göre 3-4 saatte bir 4-10 puf olarak devam edilebilir. Başlangıç tedaviye yanıt iyi ise (PEF > %60-80) ek KEBA gerekmez (Şekil 4.4.2).

**Oksijen tedavisi:** Nabız oksimetri ile izlenmeli, satürasyon doku hipoksemisini önleyecek şekilde %93-95 (6-11 yaş arası çocuklarda %94-98) düzeyinde tutulmalıdır. Kontrollü ve titre edilen oksijen tedavisi yüksek akımlı %100 oksijen tedavisinden daha iyi klinik sonuçlar sağlar (Kanıt düzeyi B). Takip için nabız oksimetri yoksa oksijen tedavisi yine de kesilmemelidir, ancak hasta bilinç bulanıklığı, düşkünlük ve uykuya meyil açısından yakından takip edilmelidir.

**Sistemik kortikosteroidler:** Durumu gittikçe kötüleşen veya başvuru öncesinde kontrol edici ilaçlarını artırmış olan hastalarda OKS hemen başlanmalıdır (Kanıt düzeyi B). Önerilen doz erişkinde 1 mg/kg’dan maksimum 50 mg/gün, 6-11 yaş çocuklarda ise 1-2 mg/kg’dan, maksimum 40 mg/gün prednizolon veya eşdeğeridir. Bu tedavi 5-7 gün sürdürülmelidir (Kanıt düzeyi B) [28,29].

**Kontrol edici ilaç:** Zaten kontrol edici kullanan hastalar atağı izleyen 2-4 hafta boyunca Şekil 4.4.1’de belirtildiği gibi ilaç dozlarını artırmalıdır. Ancak bu atak sırasında kontrol edici kullanmayan hastalarda, geçirilen atak gelecek atak riskini artıracığı için düzenli İKS kullanımı önerilmelidir.

**Antibiyotik:** Ateş, pürülan balgam ve radyolojik olarak pnömoni varlığı dışında antibiyotik kullanılmamalıdır.

### Yanıtın Değerlendirilmesi

Hasta yakından izlenmeli ve yanıtı göre tedavi ayarlanmalı, tedaviye yanıt yeterli değilse bir üst sağlık kuruluşuna sevk edilmelidir. Klinik ve fonksiyonel yanıt alınan hastalar evde bakım olanakları da yeterli ise taburcu edilmelidir.

### İzlem

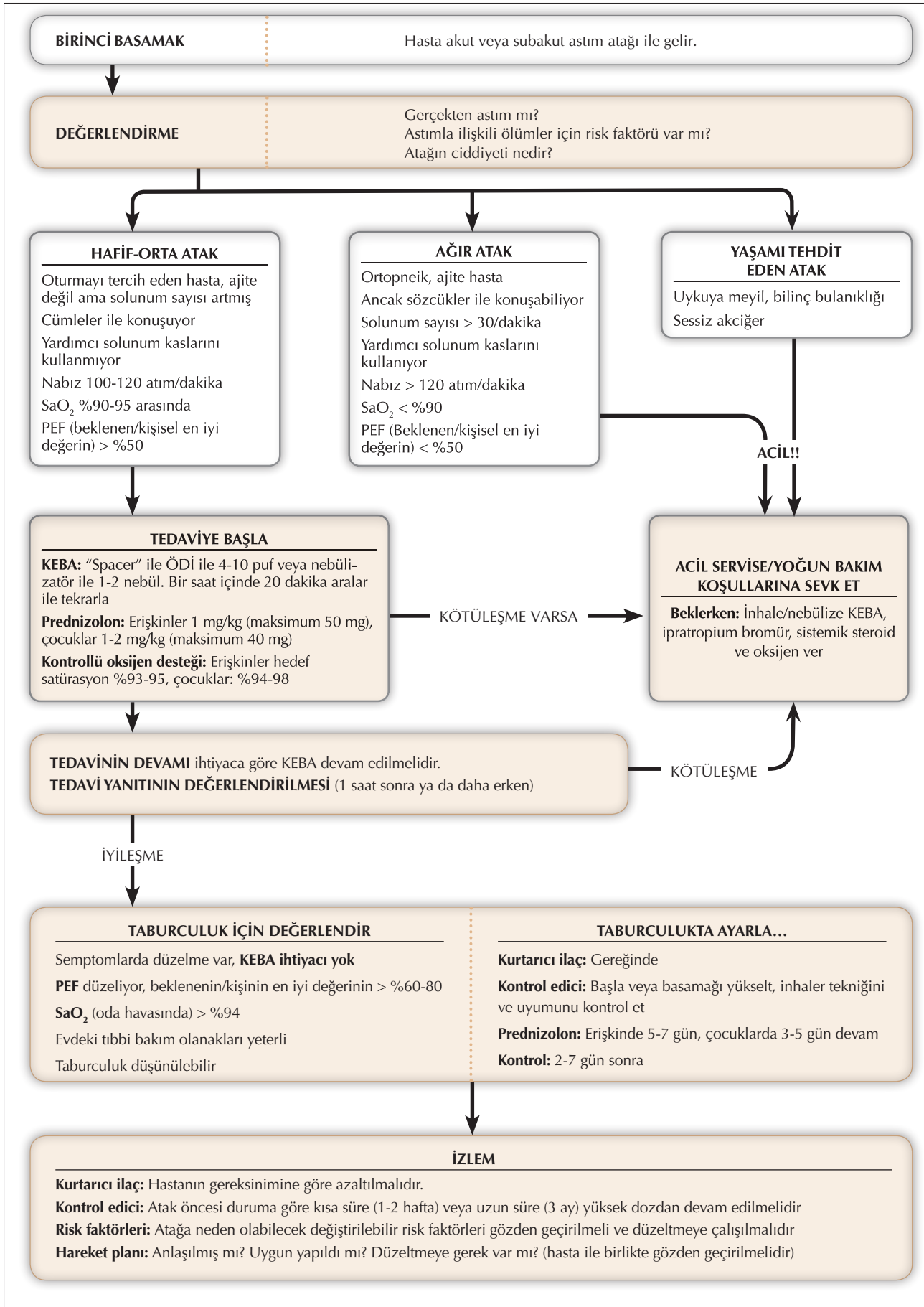
Taburcu edilen hastalara gereğinde kurtarıcı ilaç kullanımı anlatılmalı, düzenli kontrol edici ilacı için basamak artımına gidilmelidir. Ayrıca hastanın inhaler tekniği ve tedavi uyumu gözden geçirilmelidir ve mümkünse 5-7 gün sonra hastanın tekrar görülmesi planlanmalıdır. İzlem görüşmesinde artırılmış kontrol edici tedavisi duruma göre 1-2 hafta veya 3 ay boyunca önerilen dozlarda sürdürülmeli, yazılı eylem planı, atağa götüren risk faktörleri gözden geçirilmeli, ve gerekli uyarlamalar yapılmalıdır (Şekil 4.4.1) [1].

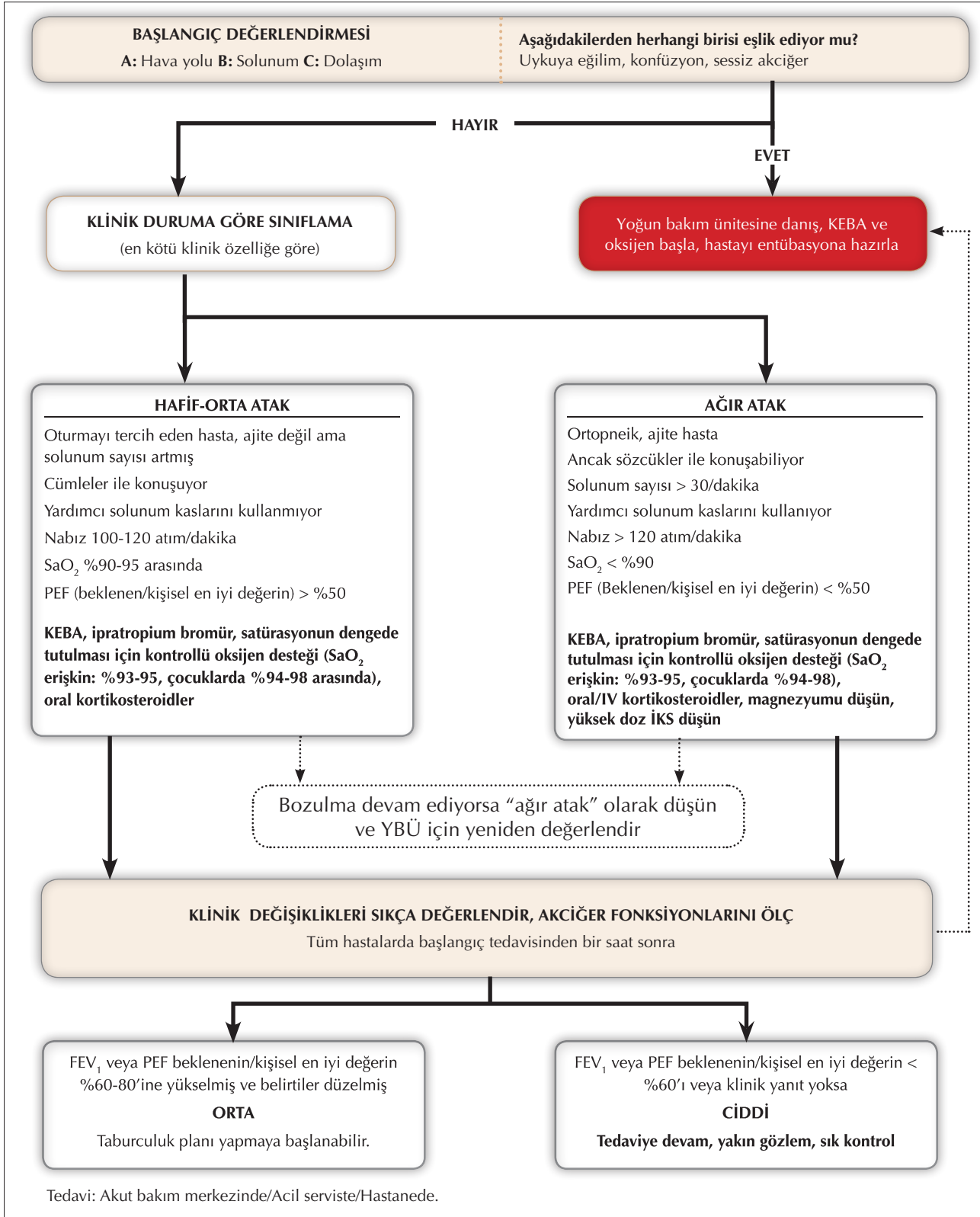
### ASTIM ATAĞININ ACİL SERVİSTE/HASTANEDE YÖNETİMİ

Ağır astım atağı, yaşamı tehdit edici tıbbi acil durumlardan biridir. Eğer atak, ağır bir astım atağı ise mutlaka bir akut bakım merkezinde, acil serviste, hastanede aşağıdaki şekilde değerlendirilmelidir.

### Öykü

Hastalar ağır atak sırasında hastane koşullarında tedavi edilmelidir. Ağır astım atağı ile hastaneye başvuran hastada ilk aşamada; atağın başlama biçimini, almakta veya almış olduğu ilaçları ve hastanın yüksek risk faktörlerini başlangıçta saptayacak kısa ve hızlı bir öykü almak çok önemlidir [30,31].





Şekil 4.4.3. Astım atağının acil serviste yönetimi.

**Fizik Muayene**

Kısa öykünün ardından hemen fizik muayene yapılmalıdır. Fizik muayene sırasında ilk dikkat edilmesi gereken nokta hastanın genel durumudur. Hastanın konuşamayacak kadar şiddetli bir nefes darlığının olması, oturur durumda, ortopne-

ik pozisyonda bulunması ağır astım atağı kliniği için tipiktir. Solunum sayısı ve nabız artmıştır, yardımcı solunum kasları solunuma katılmaktadır, eşlik eden sessiz göğüs, siyanoz olabilir (Şekil 4.4.2) [1]. Bazı astımlı hasta grupları, ağır astım atağı açısından daha fazla risk altındadırlar (Tablo 4.4.1).

## Objektif Ölçümler

**Solunum fonksiyon testleri:** Fizik bakı, tek başına atağın şiddetini değerlendirmede yetersizdir, yanı sıra PEF, FEV<sub>1</sub> ve oksijen satürasyonu (SaO<sub>2</sub>) ölçümü gibi fonksiyonel ölçümler yapılmalıdır. Ağır ataktaki hastanın rutin spirometreye uyumu zordur, bu durumda el tipi bir spirometre ile FEV<sub>1</sub>, PEF ya da basit bir PEFmetre ile PEF ölçümü yapılabilir. Tedavi başlamadan önce hastanın bazal PEF ya da FEV<sub>1</sub> değerleri mutlaka bilinmelidir. Başlangıç ve en iyi PEF değeri bilinen hastalarda, tedavi boyunca sık PEF ölçümleri ile tedaviye yanıt objektif olarak izlenebilir.

**Oksijen satürasyonu:** İzlemede kullanılan bir diğer fonksiyonel parametre SaO<sub>2</sub> olmalıdır. Tercih edilen yöntem, parmak ucu nabız oksimetresidir ve PEF ölçümü yapılamayan çocuklarda önemlidir. Çocuklarda SaO<sub>2</sub>'nin < %92 olması hastaneye yatış endikasyonudur. Çocuklarda ve erişkinde SaO<sub>2</sub>'nin < %90 olması doku hipoksisinin başladığını ve hastaya agresif tedavi uygulamak gerektiğini düşündürür [32]. SaO<sub>2</sub> mutlaka tedavi başlanmadan önce değerlendirilmelidir.

**Arter kan gazları:** Rutin olarak önerilmez. Başlangıç oksijen tedavisine yanıtsız veya PEF değeri beklenenin (tercihan kişinin kendi beklenen en iyi değerinin) %30-50'si arası olan hastalarda ek olarak arter kan gazı ölçümü mutlaka yapılmalıdır. PaO<sub>2</sub>'nin 60 mmHg'nin altında, PaCO<sub>2</sub>'nin ise 45 mmHg'nin üzerinde olması solunum yetersizliği olarak kabul edilmeli, yaklaşım ona göre düzenlenmelidir.

**Akciğer grafisi:** Akciğer grafisinin ataktaki hastaların değerlendirilmesinde öncelikli yeri yoktur. Ancak ilk tanı, pnömoni, pnömotoraks, pnömomediasten ve benzeri, klinik tabloyu bozan ek patoloji kuşkusunu olan ve özellikle de tedaviden sonraki 6-12 saatlik dönemde herhangi bir düzelleme gözlenmeyen hastalarda akciğer filmi mutlaka çekilmelidir [1,33].

**Oksijen:** SaO<sub>2</sub> %93-95 olacak şekilde, nabız oksimetre kontrolünde nazal kanül veya maske ile (1-3 L/dakika) uygulanmalıdır. Her ne kadar ağır astım ataklarında yüksek akımlı oksijen kullanımının KOAH'daki gibi sakıncaları olmadığı belirtilse de; mikroatelektaziler ve intrapulmoner şantların oluşabileceği, kardiyak çıkışta ve koroner kan akımında azalmalara neden olabileceği, ağır hava yolu obstrüksiyonu olan olgularda CO<sub>2</sub> retansiyonunu artırabileceği göz önünde bulundurulmalı ve oksimetre takibi ile SaO<sub>2</sub> > %90 tutacak bir akım hızı ile oksijen tedavisi verilmelidir [14,33,34].

**Kısa etkili beta2-agonistler (KEBA):** Atak boyunca, başlangıçta ilk 1 saatte sürekli veya 20 dakika ara ile 1 saat boyunca 4 kez, sonra hastanın ihtiyacına göre 1-6 saatlik aralar ile tümü inhaler formlarda verilmelidirler. Ancak ilk 1 saatten sonra gerekli durumlarda sürekli uygulama devam edebilir. Nefes darlığının çok olduğu, inspiratuvar kapasitenin ileri derecede düştüğü ağır astım ataklarında nebülizatör ile inhalasyon tedavisi ilk seçenektir. Elde nebülizatör olmadığı zaman, "spacer" ile verilen 400 µg salbutamol, nebülizatör aracılığı ile verilen 2.5 mg salbutamole alternatif olabilir. Bu şekilde verilen beta2-agonistlerin jet nebülizatörler ile eşit hızda bronkodilatasyon sağladığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Ek olarak, "spacer" ile ÖDİ uygulaması, nebülizatör uygulamasına göre çok daha maliyet etkindir (Kanıt düzeyi A) [16].

- Salbutamol ÖDİ (100 µg/puf) 4-8 puf (bir seferde maksimum 800 µg, ya da nebülizatör ile bir seferde maksimum 2 nebül (2.5 mg salbutamol/1 nebül flakonu) olacak şekilde arka arkaya,
- Terbutalin ÖDİ (250 µg/puf) 2-4 puf ya da KTİ (500 µg/çekim) 1-2 çekim (bir seferde maksimum 1000 µg) olacak şekilde verilebilir.

IV beta2-agonistlerin ağır astım atağında rutin kullanımına dair yeterli kanıt yoktur [35].

**Sistemik steroidler:** Sistemik steroidler atak düzelmesini belirgin hızlandırmaktadırlar, bu nedenle erişkin, ergen ve 6-11 yaş arasındaki çocuklarda hafif atak dışındaki tüm astım ataklarında verilmelidirler (Kanıt düzeyi A) [1,2,12,36,37]. Oral kullanım IV kullanım kadar etkili olmakla birlikte, ağır ataklarda, kusan hastada veya ventilasyon-entübasyon planlanan hastalara tedaviye IV yolla başlamak tercih edilebilir. Çocuklarda oral likid formu tercih edilmektedir. Etki mekanizmasından kaynaklanan zaman kaybı nedeniyle ağır astım atağında steroidler olabildiğince erken, mümkünse ilk 1 saat içinde verilmelidir. Halen sistemik steroid alırken atak ortaya çıkmış hastalar ve önceki ataklarında sistemik steroid gerekmiş olan hastalarda tedaviye mümkün olduğunca erken başlamak özellikle önemlidir. Sistemik steroidlerin atakta düzelmeyi hızlandırıcı etkileri dışında, tartışmalı olmakla birlikte atak tekrarını önleyici veya hastaneye yatışları azaltıcı etkileri olduğu üzerinde de durulmaktadır. Önerilen doz erişkinde 1 mg/kg'dan maksimum 50 mg/gün prednizolon eşdeğeri veya bölünmüş dozlarda 200 mg hidrokortizondur. Yaşları 6-11 olan çocuklarda ise 1-2 mg/kg'dan, maksimum 40 mg/gün prednizolon veya eşdeğeri [38]. Erişkinde 5-7 günlük, çocuklarda ise 3-5 günlük tedavi yeterli olmaktadır [28,29].

**Nebülize steroidler:** Eğer hastalar atakla acil servise başvurdıkları dönemde sistemik kortikosteroid almıyorlarsa, ilk bir saat içerisinde verilecek yüksek doz İKS'nin hastaların hastaneye yatış gereksinimlerini azalttığı gösterilmiştir (Kanıt A). Ancak hastalar zaten sistemik steroid kullanıyorlarsa veriler çelişkilidir. Sistemik steroidlerin sağladığı etkinliği sağlayabilmek için kullanılması gereken eşdeğer İKS dozunun yüksek maliyeti, ataklarda İKS kullanımını, özellikle bu grup hastalar için ilk seçenek olmaktan uzaklaştırmaktadır [1]. İKS'ler özellikle orta ve ağır ataklarda kesinlikle sistemik steroid yerine kullanılmamalıdır.

Geçirilen ve acil servis başvurusu gerektiren bir astım atağı, gelecekteki bir diğer astım atağı için risk faktörü sayıldığı için bu hastalar evlerine gönderilmeden önce mutlaka düzenli İKS kontrol edici tedavi reçete edilmelidir (Kanıt düzeyi B) (Tablo 4.4.1).

**İpratropium bromür:** Çocuk ve erişkinde orta ve ağır ataklarda tedaviye ipratropium eklenmesi, bronkodilatör yanıtta artış sağlar [39,40]. KEBA'larla kombine edilmiş antikolinergiklerin (ipratropium bromür + salbutamol/fenoterol) bu ilaçların tek tek kullanımına göre PEF ve FEV<sub>1</sub> değerlerini artırdığı ve hastaneye yatışları azalttığı gösterilmiştir [35,39]. Birden fazla bronkodilatör gereken ağır ataklarda ipratropium ile kombine beta2-agonistler önerilebilir [41]. Teofilinden



önce denenmelidir. İpratropium ek olarak beta-blokerler ile oluşan ataklarda önemli bir alternatiftir.

- İpratropium bromür nebulizatör ile bir seferde maksimum 2 nebül (0.5 mg ipratropium/2 mL),
- İpratropium bromür + salbutamol ÖDİ kombine preparat (20 µg ipratropium + 100 µg salbutamol) 4-8 puf (bir seferde maksimum 160 + 800 µg) ya da nebulizatör ile bir seferde maksimum 2 nebül (0.5 mg ipratropium + 2.5 mg salbutamol) arka arkaya,
- İpratropium bromür + fenoterol hidrobromür respimat ÖDİ (ipratropium bromür 0.02 mg, fenoterol hidrobromür 0.05 mg) ya da kombine nebül (0.5 mg ipratropium ve 1.25 mg fenoterol). On iki yaşın altındaki çocuklar için önerilmemektedir.

**Magnezyum sülfat:** Bronş düz kasında kalsiyum kanallarını bloke ederek kas kasılmasını engelleyerek ve varolan bronkospazmı çözerek etkili olurlar. Acil servise başvuran ataktaki hastalar için rutin kullanımda önerilmemekle birlikte; hastaneye başvurduğunda FEV<sub>1</sub>'i beklenenin %25-30'u olan erişkinlerde, başlangıç tedavisine yanıt vermeyen ve persistan hipoksemisi olan erişkinler ve çocuklarda ve bir saatlik tedavi sonrası FEV<sub>1</sub> değeri beklenenin %60'ının üzerine çıkmayan çocuklarda ve erişkinlerde hastaneye yatış oranlarını azaltabileceği gösterilmiştir (Kanıt düzeyi A) [1,42-44]. IV magnezyum ağır atak tedavisinde IV teofilin ve IV beta2-agonistten daha etkili bulunmuştur, ancak çok ağır ataklar dışında önerilmemektedir [45]. 2 g magnezyum %0.9'luk salin solüsyonu içinde, 20 dakikalık infüzyon şeklinde kullanılmaktadır.

**Teofilin:** Pek çok çalışmada kısa etkili bronkodilatörlerden daha az etkili olduğunun gösterilmesi ve yan etki potansiyelinin yüksekliği nedeniyle akut atakta çok az önemi vardır. Erişkinlerde, ciddi astım ataklarında verilmesinin ek bir yara-

rı gösterilememiştir. Bu nedenle de kullanımı; ölüm riski olan astımlılar, inhaler ve IV beta2-agonistlere, inhaler ipratropium bromür, IV steroid ve IV magnezyuma yanıt vermeyen hastalarla sınırlanmıştır [1,8,13]. IV teofilin, hastaneye yatışlarda yakın izleme ve kan düzey ölçümü yapıldıktan sonra 6 mg/kg 30 dakikadan uzun süreli infüzyonla başlanmalı ve sonra 0.5-0.9 mg/kg/saat idame dozu ile devam edilmelidir. Halen oral teofilin almakta olanların bazal serum düzeylerini bilmek özellikle önemlidir, bu hastalara başlangıç yükleme dozu verilmemelidir. İlaç etkileşimlerine dikkat edilmelidir [46].

**Astım atağında noninvaziv mekanik ventilasyon:** Astım atağı sırasında ortaya çıkan hiperkapnik solunum yetmezliği acil olarak yoğun bakım tedavisi endikasyonudur. Hem erişkin, hem de çocuk hastalar için noninvaziv mekanik ventilasyon uygulamasının etkili olduğunu gösteren çalışmalar olmakla birlikte bunlar henüz yeterli sayıda değildir. Solunum yetmezliği gelişme riski olan astım atağında erken noninvaziv mekanik ventilasyon entübasyona bir alternatif olarak denebilir ancak rutin kullanımı için daha geniş olgulu serilere gereksinim vardır [47,48].

**Diğer tedaviler:** Atak, anafilaksi ve anjiyoödem ile birlikte ise IM epinefrin kullanılabilir. Bu durum dışında endikasyonu yoktur. Ataklarda, bakteriyel enfeksiyonu düşündüren ateş, pürülan balgam, pnömoni veya sinüzit varlığı gösterilmedikçe antibiyotikler rutin olarak verilmez. Inhaler mukolitik ilaçların atakta etkinliği gösterilmemiştir. 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. Helyum oksijen tedavisi ile ilgili kanıtlar şimdilik yetersizdir.

Tablo 4.4.2. Atak tedavisinde kullanılan ilaçlar ve dozları

| İlaç grup                    | İlaç jenerik             | Jenerik form ve dozu                | Önerilen doz                                           |
|------------------------------|--------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Kısa etkili bronkodilatörler | Salbutamol               | ÖDİ (100 µg/puf)                    | 4-8 puf                                                |
|                              |                          | Nebül (2.5 mg/flakon)               | 1-2 kez                                                |
|                              | Terbutalin               | ÖDİ (250 µg/puf)                    | 2-4 puf                                                |
|                              |                          | KTİ (500 µg/çekim)                  | 1-2 çekim                                              |
|                              | İpratropium              | Nebül (0.5 mg/2 mL)                 | 1-2 kez                                                |
|                              | İpratropium + salbutamol | ÖDİ (20 µg + 100 µg, sırasıyla)     | 2-8 puf                                                |
|                              |                          | Nebül (0.5 mg + 2.5 mg, sırasıyla)  | 1-2 kez                                                |
|                              | İpratropium + fenoterol  | ÖDİ (20 µg + 50 µg, sırasıyla)      | 2-8 puf                                                |
|                              |                          | Nebül (0.5 mg + 1.25 mg, sırasıyla) | 1-2 kez                                                |
| Sistemik steroidler          | Prednizon                | Tablet ya da flakon (IV olarak)     | 40-80 mg                                               |
|                              | Prednizolon              |                                     |                                                        |
|                              | Metilprednizolon         |                                     |                                                        |
| Metilksantinler              | Teofilin                 | Flakon IV olarak                    | 6 mg/dk 30 dk'lık infüzyon<br>0.5-0.9 mg/kg/saat idame |
| Magnezyum                    | Magnezyum sülfat %15     | Flakon IV olarak (1.5 g/10 mL)      | 2 g 50 mL %0.9'luk solüsyon içinde 30 dk'da infüzyon   |

ÖDİ: Ölçülü doz inhaler, KTİ: Kuru toz inhaler, IV: Intravenöz.



Atak tedavisinde kullanılan ilaçların ayrıntılı dökümü Tablo 4.4.2'de gösterilmiştir.

### Astım Ataklarının Doğal Seyri

- Atakların çoğu tedavi ile 2-3 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 veremekte, hastaneye yatırılmaları gerekmektedir.

### 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.

- KEBA'lara 3-4 saatten daha kısa aralıklarla gereksinim olmaması,
- SaO<sub>2</sub> > %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<sub>1</sub> değerinin %70'in üzerinde olması (KEBA'dan sonra),
- İnhaleleri düzgün durumda kullanıyor olması, hastanın taburcu olabileceğinin göstergeleridir.

### Taburculuk Sonrası Öneriler

- Tedavinin başlangıcından itibaren erişkinler için toplam 5-7 gün önerilen sistemik steroid tedavi (1 mg/kg/gün, maksimum 50 mg/gün olacak şekilde), çocuklar için; toplam 3-5 gün ve 1-2 mg/kg/gün maksimum 40 mg/gün olacak şekilde planlanmalıdır.
- Bronkodilatör tedavi semptomatik ve objektif kriterlere dayanarak kademeli azaltılmalıdır.
- İpratropium bromür atak bitiminde kesilmelidir.
- İnhale steroide başlanmalı veya kullanıyorsa devam edilmelidir.
- Atak tedavisi sırasında kesilmiş olan UEBA tekrar başlanmalıdır.
- İnhaleler kullanım teknikleri ve yapıyorsa evde PEFmetre kullanımı gözden geçirilmeli, atağa götüren nedenlerden korunma öğretilmelidir.
- 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.
- Bu bilgileri içeren bir yazılı astım eylem planı verilerek bir sonraki ziyaret planlanmalıdır.

Astım atağı ile acil servise kabul edilen hastalara acil servise veya acilden çıktıktan sonra uygulanan eğitimle; acile başvuru ve hastaneye yatışların azaldığı, kendi kendilerine atakla-

rına müdahale etmelerinde ilerlemeler sağlandığı gösterilmiştir [49-51].

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 yeterli tedavinin zamanında verilmemesi ölümlere yol açabilmektedir. Hangi hastanın tedaviye yanıt vermediğini hızla tespit edebilmek ve ihtiyacı olan hastalara yoğun bakım desteği sağlayabilmek sağkalım oranlarını artırmaktadır.

### KAYNAKLAR

- Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. Revised 2015; available from <http://www.ginasthma.org>.
- Rodrigo GJ, Rodrigo C, Hall JB. Acute asthma in adults: a review. *Chest* 2004;125:1081-102.
- Reddel H, Ware S, Marks G, Salome C, Jenkins C, Woolcock A. Differences between asthma exacerbations and poor asthma control. *Lancet* 1999;353:364-9.
- 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.
- Folkerts G, Buse WW, Nijkamp FP, et al. Virus-induced airway hyperresponsiveness and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1708-20.
- 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.
- 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;52:1013-20.
- Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. Task Force Report. *Eur Respir J* 2014;43:343-73.
- Mc Fadden ER. Acute severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:740-59.
- Crompton GK. Management of severe asthma. In: Barnes PJ (ed). *Asthma, Basic Mechanisms and Clinical Management*. 3<sup>rd</sup> ed. London: Academic Press, 1998:821-34.
- Janson C, Boe J, Crompton GK. Acute asthma. *Eur Respir J* 2000;10:503-6.
- Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the diagnosis and management of asthma-Full Report 2007. *J. Allergy Clin Immunol* 2007;120:94-138.
- Romagnoli M, Caramori G, Braccioni F, Ravenna F, Barreiro E, Siafakas NM, et al; the ENFUMOSA Study Group. Near-fatal asthma phenotype in the ENFUMOSA Cohort. *Clin Exp Allergy* 2007;37:552-7.
- Aldington S, Beasley R. Asthma exacerbations-5: assesment and management of severe asthma in adults in hospital. *Thorax* 2007;62:447-58.
- 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, 1999: 227-91.
- Cates CJ, Welsh EJ, Rowe BH. Holding chambers (Spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013.
- Selroos O. Dry-powder inhalers in acute asthma. *Ther Deliv* 2014;5:69-81.

18. Gibson PG, Powell H. Written action plans for asthma: an evidence-based review of the key components. *Thorax* 2004;59:94-9.
19. Fitz Gerald JM, Becker A, Sears MR, Mink S, Chung K, Lee J. Doubling the dose of budesonide versus maintenance treatment in asthma exacerbations. *Thorax* 2004;59:550-6.
20. Harrison TW, Osborne J, Newton S, Tattersfield AE. Doubling the dose of inhaled corticosteroid to prevent asthma exacerbations: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:271-5.
21. Garrett J, Williams S, Wong C, Holdaway D. Treatment of acute asthmatic exacerbations with an increased dose of inhaled steroid. *Arch Dis Child* 1998;79:12-7.
22. Reddel HK, Barnes DJ. Pharmacological strategies for self-management of asthma exacerbations. *Eur Respir J* 2006;28:182-99.
23. Ducharme FM, Lemire C, Noya FJ, et al. Preemptive use of high-dose fluticasone for virus-induced wheezing in young children. *N Engl J Med* 2009;360:339-53.
24. Osborne J, Mortimer K, Hubbard RB, Tattersfield AE, Harrison TW. Quadrupling the dose of inhaled corticosteroid to prevent asthma exacerbations: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:598-602.
25. Bateman ED, Harrison TW, Quirce S, et al. Overall asthma control achieved with budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy for patients on different treatment steps. *Respir Res* 2011;12:38.
26. Patel M, Pilcher J, Pritchard A, et al. Efficacy and safety of maintenance and reliever combination budesonide/formoterol inhaler in patients with asthma at risk of severe exacerbations: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2013;1:32-42.
27. Bisgaard H, Le Roux P, Bjamer D, Dymek A, Vermeulen JH, Hultquist C. Budesonide/foarmoterol maintenance plus reliever therapy: a new strategy in pediatric asthma. *Chest* 2006;130:1733-43.
28. Hasegawa T, Ishihara K, Takakura S, et al. Duration of systemic corticosteroids in the treatment of asthma exacerbation; a randomized study. *Intern Med* 2000;39:794-7.
29. Jones AM, Munavvar M, Vail A, et al. Prospective, placebo-controlled trial of 5 vs 10 days of oral prednisolone in acute adult asthma. *Respir Med* 2002;96:950-4.
30. Oguzulgen IK, Turktas H, Mullaoglu S, Ozkan S. What can predict the exacerbation severity in asthma? *Allergy Asthma Proc* 2007;28:1-4.
31. Cairns CB. Acute asthma exacerbations: phenotypes and management. *Clin Chest Med* 2006;27:99-108.
32. White CS, Cole RP, Lubetsky HW, Austin JH. Acute asthma. Admission chest radiography in hospitalized adult patients. *Chest* 1991;100:14-6.
33. Inwald D, Roland M, Kuitert L, McKenzie SA, Petros A. Oxygen treatment for acute severe asthma. *BMJ* 2001;323:98-100.
34. Perrin K, Vijesinghe M, Healy B, et al. Randomised controlled trial of high concentration versus titrated oxygen therapy in severe exacerbations of asthma *Thorax* 2011;66:937-41.
35. 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.
36. 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.
37. Manser R, Reid D, Abramson M. Corticosteroids for acute severe asthma in hospitalised patients (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2007.
38. 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.
39. 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.
40. Rowe BH, Edmonds ML, Spooner CH, et al. Evidence-based treatments for acute asthma. *Respir Care* 2001;46:1380-90.
41. Rodrigo GJ, Rodrigo C. Triple Inhaler Drug Protocol for the treatment of acute severe asthma. *Chest* 2003;123:1908-15.
42. 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.
43. Fitz Gerald JM. Magnesium sulfate is effective for severe acute asthma treated in the emergency department. *West J Med* 2000;172:96.
44. Kokturk N, Turktas 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.
45. Goodacre S, Cohen J, Bradburn M, Gray A, Benger J, Coats T. Intravenous or nebulised magnesium sulphate versus standard therapy for severe acute asthma (3Mg trial): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2013;1:293-300.
46. Baççioğlu A, Bakırtaş A, Öner Erkeköl F, Kalaycı Ö, Bavbek S. Survey of physicians' attitudes towards the use of magnesium sulfate for acute asthma exacerbations in Turkey. *J Asthma* 2015;1-25.
47. Lim WJ, Mohammed Akram R, Carson KV, et al. Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to severe acute exacerbations of asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD004360.
48. Carroll CL, Schramm CM. Noninvasive positive pressure ventilation for the treatment of status asthmaticus in children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;96:454-9.
49. Tapp S, Lasserson TJ, Rowe B. Education interventions for adults who attend the emergency room for acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;18.
50. 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.
51. Fitz Gerald JM, Gibson PG. Asthma exacerbations-4: prevention. *Thorax* 2006;61:992-9.

## BÖLÜM 4.5

## ÖZEL DURUMLAR

## ANAHTAR NOKTALAR

- Gebe astımlılarda, 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.
- Astımlı hastalar, cerrahi girişim öncesinde semptomlar, ilaç kullanımı, yapılacak cerrahi işlemin özellikleri açısından değerlendirilmeli ve solunum fonksiyonları gözden geçirilmelidir.
- Üst solunum yolunu etkileyen rinit, sinüzit, polip gibi patolojiler, astımın kontrol altına alınabilmesi için uygun şekilde tedavi edilmelidir.
- Yaşlı ve ergenlik dönemindeki astımlı olgularda, takip ve tedavide döneme özgü özellikler dikkate alınmalıdır.

Astımlı hastalarda gebelik, cerrahi, rinit, sinüzit, nazal polip, meslek astımı, solunum yolu infeksiyonları, gastroözefageal reflü, egzersize bağlı astım ve aspirine duyarlı astım gibi özel durumlar, yaşlılarda ve adolesan dönemde astım 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-eklamps, antepartum veya postpartum vajinal 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 bebek ve solunum bozuklukları riskini artırmaktadır. Gestasyon veya bebeklik döneminde sigaraya maruziyet bebekte astım gelişimine neden olmaktadır [1-5].

## Gebe Astımlıda Yapılması Gerekenler

- Gebeliği süresince oluşabilecek olası değişikliklerle anlatılmalıdır.
- Gebelikte doktor önerisiyle kullanılabileceği astım ilaçlarının güvenli olduğu, bebeğe zararı olmayacağı aksine astımın kontrol altında olmasının zararları anlatılmalıdır.
- Gebe astımlı ile gebe olmayan astımlının ilaç tedavisinde değişiklik olmadığı anlatılmalıdır.
- Tüm tetikleyicilerden uzak durması önerilmelidir.
- Sigara kesinlikle bırakılmalıdır.
- Tüm gebelik süresince yakın takip edilmelidir (spirometre/PEFmetre) [4].

## ASTIM İLAÇLARI

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].

Gebe astımlıda kullanılabilecek ilaçlar ve güvenlik kategorileri Tablo 4.5.1'de özetlenmiştir [2].

## Astım İlaçlarının Kullanımı

**Kısa etkili beta2-agonistler (KEBA):** Kullanım ve güvenilirlik konusunda yeterli veri mevcuttur. Terbutalin ilk seçenektir.

**Tablo 4.5.1. Gebede kullanılabilecek astım ilaçları ve güvenlik kategorileri [2]**

| İlaçlar                                                      | Güvenlik Kategorisi |
|--------------------------------------------------------------|---------------------|
| Kısa etkili beta2-agonistler                                 |                     |
| Salbutamol                                                   | C                   |
| Terbutalin                                                   | C                   |
| Albuterol                                                    | C                   |
| Uzun etkili beta2-agonistler                                 |                     |
| Formoterol                                                   | C                   |
| Salmeterol                                                   | C                   |
| İnhale kortikosteroidler                                     |                     |
| Beklometazon                                                 | C                   |
| Budesonid                                                    | B                   |
| Flutikazon                                                   | C                   |
| Mometazon                                                    | C                   |
| Triamsinolon                                                 | C                   |
| Siklesonid                                                   | C                   |
| Flunisolid                                                   | C                   |
| Sistemik kortikosteroidler                                   | C                   |
| İnhale kortikosteroid-uzun etkili beta2-agonist kombinasyonu |                     |
| Salmeterol/Flutikazon                                        | C                   |
| Lökotrien reseptör antagonistleri                            |                     |
| Montelukast                                                  | B                   |
| Zafirlukast                                                  | B                   |
| Teofilin                                                     | C                   |
| Anti-IgE (Omalizumab)                                        | B                   |

**Uzun etkili beta2-agonistler (UEBA):** Yeterli veri yoktur ancak salmeterolün salbutamole benzer güvenlik profili ve reçetelenme sonuçlarına göre güvenli olduğu düşünülmektedir. Salmeterol ve formoterolü kullanmakta olan hastalara ilaçları bırakılmamalı ancak mümkünse ilk trimestırda önerilmemelidir.

**İnhale kortikosteroidler (İKS):** Kullanımı ile fetal komplikasyonlar arasında ilişki gösterilmemiştir. Kontrol edici olarak ilk sırada önerilen ilaçtır. Gebelikte düzenli kullanımının atak ve hastane başvuru sıklığını azalttığı gösterilmiştir. Genel prensipte olduğu gibi kontrol sağlanan minimum dozda kullanılmalıdır. Bu konuda en fazla veri olan budesonid grubu tercih edilmelidir, ancak diğer İKS'lerin güvenli olmadığını gösteren veri yoktur.

**Kombine preparatlar:** Gebelikte etkinlik ve güvenilirliği için henüz yeterli çalışma yoktur.

**Sistemik kortikosteroid:** Steroidlerin teratojenik olmadığı konusunda yeterli sayıda kanıt vardır. Çalışmaların çoğunda ilk trimestırda kullanım ile yarı damak arasında anlamlı ilişki gösterilmemiştir.

Gebeliği sırasında sistemik steroid gereksinimi olan hastalarda prenatal komplikasyonların fazla görüldüğü ancak bunun

ilaç etkisi mi yoksa hastalığın şiddeti ile mi bağlantılı olduğu anlaşılamamıştır.

Şiddetli astımı olanlarda endikasyon olduğu zaman kullanımdan kaçınmamak gerekir. Ancak sistemik steroid gereksinimi olan astımlı gebelerin yüksek risk taşıdığı bilinmelidir.

**Lökotrien reseptör antagonistleri (LTRA):** Bu ilaçlarla yapılan hayvan çalışmalarının sonuçları güvenlidir ancak insanda yeterli kanıt yoktur. Gebelik öncesi sadece bu ilaçlarla yanıt alınan olgularda devamı önerilmektedir.

**Teofilin:** Yapılan çalışmalar terapötik düzeyde kalma koşulluyla oral veya IV olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Gebelikte protein bağlanması azaldığı, serbest ilaç düzeyleri artacağı için daha düşük terapötik düzey yeterli olabilir. Ancak bulantı ve reflüyü artırıcı etkisi göz önünde bulundurulmalıdır.

**Omalizumab:** FDA tarafından B kategorisinde değerlendirilen omalizumab gebelikten önce başlanmısa gebelik süresince de kullanılabilir fakat gebelik döneminde başlanması önerilmemektedir [6].

Allerjik rinit de eşlik ediyorsa intranazal steroidler de eklenmelidir. Gerekirse LTRA eklenebilir, antihistaminik olarak ikinci kuşaklardan loratadin veya setirizin 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 İlaçlar

Bromfeniramin, epinefrin, adrenalin (anafilaksi dışında), alfa-adrenerjik ilaçlar, dekonjestanlar, tetrasiklin, sülfonamid, siprofloksasin, iyot tedavisi, immünoterapinin yeni başlanması veya doz artırımı önerilmez [7].

#### ATAK TEDAVİSİ

Sıklıkla viral infeksiyonlar veya koruyucu tedavi yetersizliği ile oluşur, DDK bebek riskini artırır. Fetal hipoksiyi önlemek için çok hızlı ve enerjik tedavi yapılmalıdır. Gebenin oksijen basıncı (PO<sub>2</sub>) 70 mmHg'nın, saturasyonu %95'in üzerinde tutulmalıdır.

Nebülize KEBA, 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 7.5 mg/gün dozun üzerinde prednizolon kullananlarda doğum sırasında sistemik steroid uygulanmalıdır.



İndüksiyon için prostaglandinler ve oksitosin emniyetli olup kullanılabilir [3,4].

### Postpartum Dönem

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 anestezi tipisi, daha önceki cerrahi girişimler ve lateks duyarlılığı ile yakından ilişkilidir. Toraks ve batin operasyonlarında ve endotrakeal entübasyon uygulanan genel anestezide risk en yüksektir [2,5]. Entübasyonun tetiklediği bronkokonstrüksiyon, hipoksemi ve olası hiperkapni, öksürük etkinliğinin bozulması sonucu gelişen ateletazi ve akciğer enfeksiyonları, lateks ve hatta bazı anestetik ajanlarla 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. Eklenecik tedavi için yeterli süre olabilmesi için bu değerlendirme mümkünse cerrahi girişimden birkaç gün önce yapılmalıdır. Hastanın FEV<sub>1</sub> değeri kişisel en iyi değerinin %80'inin altında ise, son altı ay içinde sistemik kortikosteroid almış ya da yüksek doz İKS kullanıyorsa cerrahi öncesi sistemik steroid verilmeli, cerrahi sonrası doz 24 saat içinde hızla düşürülmelidir [2,5].

Daha önce yüksek doz İKS alan bazı hastalarda -özellikle çocuklarda- daha yüksek dozda kortikosteroid gerekebilir [5].

### RİNİT, SİNÜZİT, NAZAL POLİP

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

### Allerjik Rinit

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 intermitan (IAR) ve persistan (PAR) olarak ikiye ayırmıştır. Bu terimler mevsimsel ve perennal rinitle eş anlamlı değildir. Haftada 4 günden fazla semptomu olan hastalar PAR olarak tanımlanır. PAR her zaman allerjiyle

bağlantılı olmayabilir. Hastalık şiddeti ise hafif, orta ve ağır olarak sınıflandırılır (Tablo 4.5.2) [8].

Astım olgularının %75'inde AR, AR olgularının da %10-40'ında astım varlığı veya gelişimi bilinmektedir. Alt ve üst hava yolları yatay ve dikey bir etkileşim içindedir. Her iki hastalık birbirine paralel seyir gösterir. Rinit astım gelişimine öncülük ettiği gibi astımlılarda rinit varlığı astımın şiddeti için önemli bir risk faktörüdür [8,9].

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

AR ve astım için risk faktörleri ortaktır. Ev tozu akarları, ev hayvanları, polenler gibi iç ve dış ortam allerjenleri, mesleki etkilenimler, aspirin gibi nonspesifik 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 etkilediğini bilmek ve tedaviyi bu şekilde düzenlemek gerekir [2,8,9].

**AR tanısı:** 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), rinomanometrik ve spirometrik ölçümler, allerji testleri tanıyı koyduracaktır.

Bazı ilaçlar, meslek, gıda, emosyonel ve hormonal durum, anatomik bozukluklar, kimyasal etkenler, viral ve bakteriyel enfeksiyonlar gibi nonallerjik bazı etkenler AR'ı düşündürcek semptomlar oluşturabilir [4,8]. AR'a yaklaşım Şekil 4.5.1'de özetlenmiştir [8].

**Tablo 4.5.2. ARIA allerjik rinit sınıflandırılması [8]**

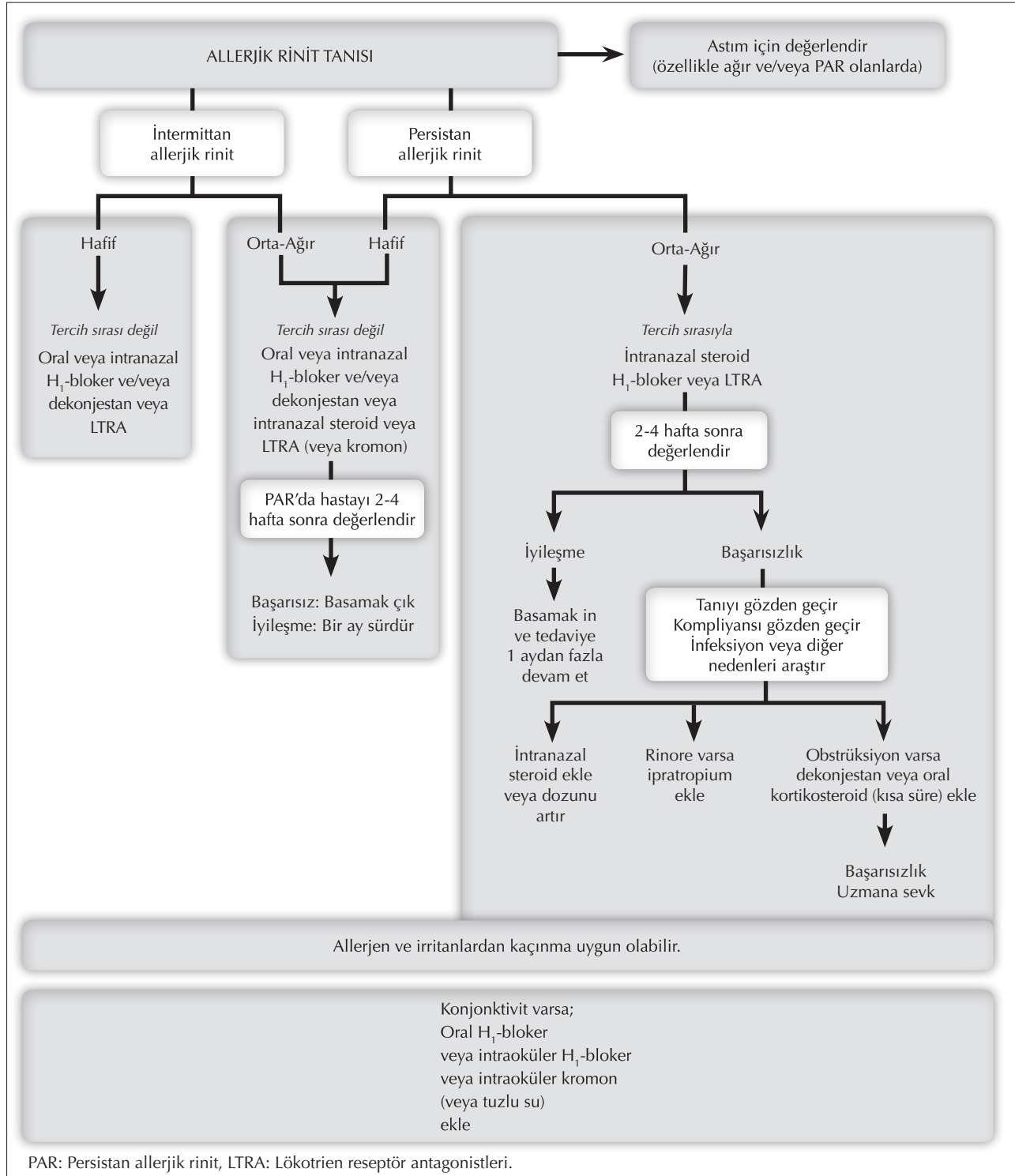
|                                                               |
|---------------------------------------------------------------|
| 1. İntermittan allerjik rinit (IAR)                           |
| Semptomlar haftada < 4 günden az ya da 4 ardışık haftadan az  |
| 2. Persistant allerjik rinit (PAR)                            |
| Haftada 4 günden fazla semptom ya da 4 ardışık haftadan fazla |
| <b>Rinit şiddetine göre;</b>                                  |
| 1. Hafif                                                      |
| Aşağıdakilerin hiçbiri yok;                                   |
| • Uykuda bozukluk                                             |
| • Günlük aktiviteler ve sporda etkilenim                      |
| • İş veya okul etkilenimi                                     |
| • Semptom var ama rahatsız edici değil                        |
| 2. Orta/Ağır                                                  |
| Aşağıdakilerden 1 veya daha fazlası mevcut;                   |
| • Uykuda bozukluk                                             |
| • Günlük aktiviteler ve sporda etkilenim                      |
| • İş veya okul etkilenimi                                     |
| • Rahatsız edici semptomlar                                   |



**Sinüzit**

Sinüzit, üst solunum yolu infeksiyonları, AR, nazal polip sonucu ortaya 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. Hem akut hem de kronik sinüzit astım kontrolünü bozabilir.

Klinik olarak sinüzit tanısı zordur, bu nedenle gerekli olduğu durumlarda paranazal bilgisayarlı tomografi (BT) önerilmektedir [8,11]. Tedavide nazal konjesyonu azaltmak için topikal nazal dekonjestan veya nazal veya sistemik kortikosteroid verilmelidir [2,5,8]. Kronik rinosinüzit ve astımlı olgularda sinüs cerrahisinin sonuçları çelişkilidir. Eşlik eden nazal polipozis ve analjezik intoleransının endoskopik sinüs cerrahi başarısını azaltabileceği ve nüks riskini artırdığı bilinmektedir [12]. Tanı ve tedavide karar kulak burun boğaz uzmanlarıyla ortaklaşa alınmalıdır.



Şekil 4.5.1. Allerjik rinitte yaklaşım.

## Nazal Polip

Astımlı hastalarda görülen nazal polipler sıklıkla Aspirin duyarlılığı ile birlikte [13,14]. 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 sayıdaki 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 [2,3]. Türkiye'de 1970'den bu yana resmi kayıtlara girmiştir ve pek çok farklı iş kollarından meslek astımı çalışmaları sunulmuştur (Tablo 4.5.3).

Erişkin döneminde ortaya çıkan veya çocukluk astımının erişkin döneminde yinelediği tüm kişilerde mesleksele maruziyet akla gelmelidir. Ancak astımı olan ve toz veya dumana bağlı nonspesifik etkilenimi olan kişileri mesleksele maruziyete bağlı astım gelişen kişilerden ayırt etmek gerekir [2-5]. İş yeri ilişkili astım, meslek astımı ve iş yerinde alevlenen astım olarak ikiye ayrılırken meslek astımı iritanlara bağlı ve duyarlaştırıcılara bağlı astım olarak ikiye ayrılır [45].

İş yeriyle ilişkili hava yolu kısıtlılığı semptomlarının varlığı ve iş yeri dışında semptomların düzelmesi kuşkanmak 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].

İş yerinde semptomu olan kişiler seri solunum fonksiyon ölçümlerine alınmalıdır. Ancak spirometrinin bu şekilde uygulanması pratik olamayacağı için başlangıç araştırmalarında iş ve iş dışında PEF ölçümleri önerilir. Duyarlılığı %70-80, özgülülüğü %85-90 olan bu yöntemin %30 yanlış negatiflik verebileceği için meslek astımını dışlamada yetersiz olabileceği bildirilmektedir [3].

Deri prik testi veya serum spesifik IgE tanısı destekleyebilir ancak bu alanda standardize edilmiş allerjenler çok kısıtlıdır. Nonspesifik bronş provokasyon testi de iş yerinde ve iş yeri dışında ayrı yapıldığı koşullarda bile orta derecede duyarlı ve özgündür. 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 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 İNFEKSİYONLARI

Solunum yollarının viral, nadiren bakteriyel infeksiyonları astımlı hastalarda mevcut semptomları artırabilir ve astım ataklarını tetikleyebilir [46-48]. Astımlı hastalarda viral infeksiyonlar 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 hışıltılı epizotları ve astım ataklarını tetikleyebilir. Yenidoğanda hışıltılı epizotların %50'sinden, bronşiyolitlerin ise %80'inden respiratuvar sinsitiyal virüsler sorumludur [49-51]. Parainfluenza, influenza, adenovirüs ve koronavirüs gibi diğer solunum yolu virüsleri de çocuklarda hışıltılı epizotları, erişkinde de astım ataklarını tetikleyebilirler [51-53].

Astımlı hastalarda solunum yollarında gelişen viral infeksiyonlar hava yolu epitel hasarını ve mediyatör salınımını artırarak, virüs spesifik IgE antikor üretimini uyararak ve inhale antijene geç astmatik yanıtı tetikleyerek hışıltılı epizotlara ve bronş aşırı cevaplılığına sebep olmaktadır. Ancak bu ilişkinin mekanizması henüz anlaşılamamıştır [49,50].

**Tablo 4.5.3. Türkiye'deki meslek astımı çalışmaları**

| İş kolu                   | Araştırmacı                                                    |
|---------------------------|----------------------------------------------------------------|
| Oto ve mobilya boyacıları | Özkurt, Uçgun, Turgut, Çımrın, Yılmaz, Fişekçi [15-20]         |
| Fırıncı                   | Kılıçaslan, Topçu [21,22]                                      |
| Poliüretan köpük          | Yorgancıoğlu [23]                                              |
| Kuaförler                 | Fişekçi, Akpınar, Gülmez [24-26]                               |
| Dokuma                    | Özesmi, Kılıçaslan, Güven, Görgüner, Şahin, Er, Zencir [27-33] |
| Orman ürünleri            | Erdoğan [34]                                                   |
| Lateks                    | Çuhadaroğlu [35]                                               |
| Toz morfin işçileri       | Ardıç [36]                                                     |
| Deterjan işçileri         | Kılıçaslan [37]                                                |
| Cam süsleme               | Demirel [38]                                                   |
| Çiçek satıcıları          | Odabaşı [39]                                                   |
| Seramik işçileri          | Şakar [40]                                                     |
| Bisiklet işçileri         | Temel [41]                                                     |
| Gül yetiştiricileri       | Demir [42]                                                     |
| Seyisler                  | Tutluoğlu [43]                                                 |
| Ayçiçeği işçileri         | Atış [44]                                                      |

Solunum yollarının viral infeksiyonlarının tetiklediği astım ataklarının tedavisinde kısa etkili beta2-agonistler ve oral kortikosteroidlerin tedaviye erken dönemde başlanması veya inhaler kortikosteroid dozunun en az 4 kat artırılması önerilmektedir. Astımlı hastada gelişen viral infeksiyonlar sırasında eğer bakteriyel infeksiyon şüphesi yoksa antibiyotik verilmemelidir. İnfeksiyonun tedavisinden sonra da astım semptomları birkaç hafta devam edebilir. Antiinflamatuvar tedavi yeterli kontrol sağlanıncaya kadar sürdürülmelidir [50].

Solunum yollarının bakteriyel infeksiyonları daha az sıklıkla astım ataklarına sebep olmaktadır. *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ve *Moraxella catarrhalis* infeksiyonlarının özellikle sinüziti olan hastalarda astım atakları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [48]. Eğer bakteriyel bir solunum yolu infeksiyonu şüphesi varsa tedavi bu organizmalara göre planlanmalıdır.

*Mycoplasma pneumoniae* ve *Chlamydia pneumoniae* gibi atipik bakteriyel infeksiyonların astım patogenezi ya da kötüleşmesindeki rolü henüz kesin değildir [52,53].

### GASTROÖZEFAJEAL REFLÜ ve ASTIM

Gastroözefageal reflü (GÖR), hışıltılı solunumu ve öksürüğü provoke edebilir ve astımlı hastalarda semptomları artırabilir. Toplum geneliyle karşılaştırıldığında astım hastalarında GÖR üç kat daha sık görülmektedir [54,55]. Bu hastaların bazılarında hiatus hernisi de bulunmaktadır, ayrıca teofilin ve beta2-agonist kullanımı, alt özefageal sfinkteri gevşeterek semptom görülme olasılığını artırabilir.

Astımı kontrol altına alınamayan ve özellikle nokturnal semptomları olan hastalarda tipik reflü yakınmaları olmasa da reflü düşünülmelidir. Kesin tanı özefageal pH ve akciğer fonksiyonu eş zamanlı izlenerek konur [56-58]. Ancak çocuklarda çoğu zaman klinik bulgular yol göstericidir.

Reflü yakınması olan ve özellikle nokturnal astımı olan hastalara medikal tedavi verilmelidir. Diyet, kilo verme ve yatak başının yükseltilmesi gibi yaşam stiline yönelik önerilerle 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 betamimetik kullanımından kaçınması söylenmelidir. Başlangıç tedavisi mutlaka proton pompa inhibitörleri (PPI) veya H<sub>2</sub> reseptör antagonistlerini 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 nokturnal astım semptomlarını azalttığı, yaşam kalitesini artırdığı gösterilmiştir [57,59-61]. Asemptomatik GÖR'ü olan hastalarda PPI kullanmaları astım semptomlarında ve kontrolünde ek bir katkısı bulunmamaktadır [62-64].

Cerrahi tedavi endikasyonları konusunda halen kesin kriterler mevcut olmamakla birlikte özefajiti biyopsi ile ispatlanmış olan ve medikal tedaviye cevap vermeyen ağır semptomları olan hastalarda cerrahi düşünülmelidir [60,61,65].

### ASİRİNE BAĞLI ASTIM

Aspirine bağlı astım (ABA), rinosinüzit, nazal polip ve aspirin duyarlılığı ile birlikte [66]. Sıklıkla üçüncü ve dördüncü dekadlarda vazomotor rinit semptomları ile başlar. Rinore ataklarının yerini birkaç gün-ay sonra burun tıkanıklığı alır. Aylar içinde; kronik nazal konjesyon, anozmi 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 [2,13,67-70].

Astımlı bir hastada aspirin veya diğer siklooksijenaz-1 inhibitörlerinin alımından sonraki ilk iki saat içinde akut bir astım atağı gelişebilir. Astım atağına baş ve boyunda hiperemi, burun akıntısı veya tıkanıklığı ve konjonktival iritasyon da eşlik edebilir. Şiddetli bronkospazm, şok, bilinç kaybı ve hatta solunum arresti gelişebilir [68,71-73].

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 (IL-5) ekspresyonu da artmıştır. Ayrıca, ABA'lı hastaların yaklaşık %70'inde gösterilen LTC<sub>4</sub> sentaz genindeki polimorfizm ile kısmen ilişkili olarak sisteinil lökotrien aktivasyonu da artmıştır. Bununla birlikte aspirinin tam olarak hangi mekanizma üzerinden bronkokonstrüksiyonu tetiklediği halen bilinmemektedir [74-77]. Siklooksijenaz (COX) inhibitörlerinin hastalığı tetikleyici etkileri hem ilacın COX 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. Nonstereoid antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) ilaç kullanımının zorunlu olduğu hastalarda COX-2 inhibitörleri bir hekim gözetiminde verilebilir [78-84]. Tipik öyküsü olan çocuklara bu grup ilaçlar verilmemelidir. Üst hava yolu hastalığı (nazal polipozis) olan astımlı çocukların aileleri NSAİİ'lerden uzak durmaları konusunda uyarılmalı, bunun yerine gerektiğinde asetaminofen/parasetamol gibi zayıf COX-1 inhibitörü ilaçları kullanmaları önerilmelidir.

Antilökotrien ilaçlar hastaların bir bölümünde yarar sağlayabilir [67,85].

NSAİİ kullanması gereken NSAİİ'lere duyarlı hastalarda hastane koşullarında bu konuda bir uzman denetiminde desensitizasyon uygulanabilir [86].

### EGZERSİZE BAĞLI ASTIM

Fiziksel egzersiz astım semptomları için önemli bir uyarıdır ve çoğu zaman egzersizden sonra semptomlar ve bronkokonstrüksiyon şiddetlenir [87].

Hasta yalnızca egzersiz sırasında veya egzersiz sonrasında semptom yaşıyorsa ve alevlenmeler için başka risk faktörü yoksa egzersizden önce veya sonra gelişen semptomları gidermek için kısa etkili beta2-agonist kullanımı yeterlidir [87]. Egzersize bağlı olmayan astım semptomları veya alev-

lenmelerle ilgili herhangi bir risk faktörü bulunan hastalarda, inhale kortikosteroid veya lökotrien reseptör antagonisti ile düzenli kontrol edici kullanılmalıdır [2,87].

### YAŞLILARDA ASTIM

Yaşlılarda komorbid hastalıklar astım teşhisini güçleştirmektedir. Yaşlılarda semptomları algılamada azalma, dispnenin yaşlılarda normal olarak kabul görmesi, mobilizasyonda ve aktivitede azalma hastalık teşhisini geciktirmektedir [88]. Bu yaş grubunda sıklıkla saptanabilen kalp yetersizliği ile ayırıcı tanının yapılabilmesi için ayrıntılı anamnez ve fizik inceleme ile birlikte serum beyin natriüretik peptid (BNP) ve EKO tetkikleri yardımcı olabilir [89]. Sigara öyküsü veya biomass maruziyeti olan yaşlı hastalarda KOAH ve Astım KOAH Overlap Sendromu (AKOS) da ayırıcı tanıda düşünülmelidir [90].

Yaşlı hastalarda en sık görülen hastalıklardan biri olan koroner hastalıklar ve hipertansiyon tedavisinde kullanılan beta blokerler konusu hala tartışmalı olmasına karşın genel görüş selektif beta-blokerler daha iyi tolere edilmesine karşın tamamen de masum değildir, bu nedenle beta-bloker kullanılırken kar-zarar ilişkisi dikkate alınarak her hastaya özel karar verilmelidir [91].

### ERGENLİK DÖNEMİNDE ASTIM

Ergenlik çağında yaşanan hızlı fiziksel, duygusal, bilişsel ve sosyal değişimler dikkate alınmalıdır. Astım kontrolünde iyileşme ve kötüleşme görülebilir erkeklerde kızlara göre daha fazla remisyon görülür. Bu çağda sigara gibi riskli alışkanlıklar da sorgulanmalıdır.

Tedavide Dünya Sağlık Örgütü tarafından yayımlanan genel ilkelere dikkat edilmelidir [92]. Ergenin kişisel, sosyal ve çevresel özelliklerine göre tedavi ayarlanmalıdır [2].

### KAYNAKLAR

1. Türk Toraks Derneği Ulusal Astım Tanı ve Tedavi Rehberi. Turkish Thoracic Journal 2014;15(Suppl 1).
2. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Revised edition 2014.
3. BTS/SIGN Asthma Guideline 2014.
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. Maselli DJ, Adams SG, Peters JL, Levine SM. Management of asthma during pregnancy. Ther Adv Respir Dis 2013;7:87-100.
7. Toraks Derneği Ulusal Astım Tanı ve Tedavi Rehberi Toraks Dergisi 2000; Ek 1.
8. Bousquet J, Schunemann HJ, Samolinski B, Demoly P, Baena-Cagnani CE, Bachert C, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): Achievements in 10 years and future needs. J Allergy Clin Immunol 2012;130:1049-62.
9. Mungan D. Astım ve Rinit Birlikteliği. Ankara: Poyraz Tıbbi Yayıncılık, 2007.
10. Karadağ F, Çildağ O, Pirim C ve ark. Astımlı olgularımızda paranazal sinüs patolojisi sıklığı ve serum eozinofil ve Ig E düzeyi ile ilişkisi. ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2001;2:9-12.
11. Nuhoglu Y, İşcan M, Nuhoglu 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.
12. Pata YS, Bicik E, Aygünç E ve ark. Endoskopik sinüs cerrahisinin geç dönem sonuçları. Türkiye Klinikleri K.B.B Dergisi 2003;3:9-15.
13. Dursun E, Samim E, Korkmaz H ve ark. Nazal polipozisli olgularda endoskopik sinüs cerrahisi. Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi 1998;6:71-80.
14. 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.
15. Özkurt S, Zencir M, Hacıoğlu M ve ark. Oto boyacılarında mesleksi astım sıklığı. Solunum Dergisi 2003;5:49-53.
16. Uçgun İ, Özdemir N, Metintaş M ve ark. Oto ve mobilya boyacılarında mesleksi astım sıklığı. Solunum Hastalıkları Dergisi 1999;10:126-30.
17. Turgut T, Taşdemir C, Muz H ve ark. Elazığ merkezinde oto ve mobilya atölyelerinde çalışan boyacı işçilerinde meslek astımı sıklığı. Tuberk Toraks 2005;53:371-8.
18. Çımrın A, Akpınar M. Mobilyacı astması. (iki olgu nedeniyle). Solunum Hastalıkları 1997;8:99-102.
19. Yılmaz V, Kılıçaslan Z, İlker O ve ark. Oto boyacılarında solunum parametreleri. Solunum 1987;12:220-3.
20. Fişekçi F, Kılıçaslan Z. Mobilya cila ve boyacı atölyelerinde çalışan işçilerin solunum yakınmaları ve prick testi bulguları. Solunum Hastalıkları 1998;9:143-53.
21. Kılıçaslan Z, Erkan F, Ece T ve ark. Modern bir ekmek fabrikasında fırıncı astması ve un duyarlılığı. Solunum 1990;15:446-51.
22. Topçu F, Yorgancıoğlu A, Çımrın AH, Çelik P. Fırın çalışanlarında mesleksi astım prevalansının değerlendirilmesi. 25. Yıl Akciğer Günleri Kongre Kitabı 2000;332-41.
23. 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.
24. Peden D, Bush RK. Advances in environmental and occupational disorders in 2014. J Allergy Clin Immunol 2015;136:866-71.
25. Akpınar M, Çelikten E, Çımrın A. İzmirdeki kuaförlerde mesleksi astma prevalansı ve risk faktörleri. Solunum Hastalıkları 1998;9:261-8.
26. Gülmez İ, Çetinkaya F, Oymak FS, ve ark. Occupational asthma among hairdresser's apprentices. Eur Respir J 1998;12(Suppl 28):333.
27. Özkesmi M, Aslan H. Halı dokumacılarında kronik obstrüktif akciğer hastalığı. Solunum 1984;9:260-5.
28. Kılıçaslan Z, Yılmaz V, Çıkrıkçıoğlu S ve ark. Pamuklu tekstil çalışanlarında solunum fonksiyon bozuklukları. Solunum 1987;12:242-6.
29. Güven K, Özkesmi M, Demir R. Yün tozu ve meslek astması. Solunum 1992;17:228-35.
30. 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.
31. Şahin Ü, Akkaya A. Pamuk ipliği fabrikasında çalışan işçilerde solunum sistemi semptomları ve solunum fonksiyon testlerinin araştırılması. Solunum Hastalıkları 1998;9:129-42.
32. Er M, Emri S, Karakoca Y, Barış Yİ. Jüt ipliği fabrikasında çalışan işçilerde bisinosis ve KOAH prevalansı. Toraks Derneği 2. Kongresi Bildiri Özet Kitabı. Antalya 1998;85.
33. Zencir M, Elci OC, Uçku R, Çımrın AH. Prevalence of bysinosis among textile workers. Eur Respir J 1996;9(Suppl 23):178.
34. Erdoğan S, Gülmez İ, Ünlühizarci K ve ark. Odun tozuna maruz kalan işçilerde solunum fonksiyonları ve meslek astması prevalansı. Solunum 1995;19:127-34.



35. Çuhadaroglu Ç, Kılıçaslan Z, Alzafer S ve ark. İstanbul Tıp Fakültesi çalışanlarında lateks eldiven allerjisi. *Solunum* 1995;19:147-50.
36. Ardiç S, Özdemir N, Cingi M ve ark. Toz morfine bağlı yeni bir mesleksel astma. *Solunum Hastalıkları* 1990;1:37-50.
37. Kılıçaslan Z, Yaşa M. Bronchial asthma associated with detergent enzyme. *European Respiratory Journal* 1992;5(Suppl 15):405.
38. Demirel M, Gülmez İ, Oymak S, Demir R, Özsesmi M. Cam işçilerinde mesleksel astma. *Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği XXV. Ulusal Kongresi, İstanbul. Özet Kitabı: SB 044.*
39. Odabaşı A, Akpınar M, Çelikten E, Elçi Ö, Perim K, Büyüksirin M. Çiçek satıcılarında mesleksel astma prevalansı. *Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği XXV. Ulusal Kongresi, İstanbul. Özet Kitabı: P 007.*
40. Şakar A, Kaya E, Çelik P, Gencer N, Temel O, Yaman N, et al. Seramik fabrikası işçilerinde silikozis. *Tuberk Toraks* 2005;53:148-55.
41. Temel O, Şakar Coşkun A, Yaman N, Sarıoğlu N, Alkaç Ç, Konyar I, et al. Occupational asthma in welders and painters. *World Asthma Meeting 2007 İstanbul, Abstract, 64.*
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. Baur X, Sigsgaard T, Aasen TB, Burge PS, Heederik D, Henneberger P, et al. ERS Task Force on the Management of Work-related Asthma. Guidelines for the management of work-related asthma. *Eur Respir J* 2012;39:529-45.
46. Gem JE, Lemanske RF. Infectious triggers of pediatric asthma. *Pediatr Clin North Am* 2003;50:555-75.
47. Hui DS, Lee N, Chan PK. Update in viral infections 2014. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:676-81.
48. Martin RJ. Infections and asthma. *Clin Chest Med* 2006;27:87-98.
49. 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. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:573-8.
50. Darveaux JL, Lemanske RF Jr. Infection-related asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:658-63.
51. Edwards MR, Kabadze T, Johnson MW, Ohston SL. New treatment regimes for virus induced exacerbation of asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 2006;19:320-34.
52. Richeldi L, Ferrara G, Fabbri LM, Lasserson TJ, Gibson PG. Macrolides for chronic asthma. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005; Issue 4.
53. Johnston SL, Blasi F, Black PN, Martin RJ, Farrell DJ, Nieman RB; TELICAST Investigators. The effect of telithromycin in acute exacerbations of asthma. *N Engl J Med* 2006;354:1589-600.
54. Harding SM. Acid reflux and asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2003;9:42-5.
55. Sontag SJ. Why do the published data fail to clarify the relation between gastroesophageal reflux and asthma? *Am J Med* 2000;108:159-69.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. Gibson PG, Henry RL, Coughlan JL. Gastro-oesophageal reflux treatment for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;2:CD0011496.
60. Littne 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.
61. Harmanci E, Entok M, Metintas E, Vardareli E, Elbek O. Gastroesophageal reflux in the patients with asthma. *Allergol Immunopathol* 2001;29:123-8.
62. Chan WW, Chiou E, Obstein KL, Tignor AS, Whitlock TL. The efficacy of pump inhibitors for the treatment of asthma in adults: a meta analysis. *Arch Intern Med* 2011;171:620-9.
63. American Lung Association Asthma Clinical Research Centers, Mastrorade JG, Anthonisen NR, Castro M, Holbrook JT, Leone FT, Teague WG, Wise RA. Efficacy of esomeprazole for treatment of poorly controlled asthma. *N Engl J Med* 2009;9:360:1487-99.
64. Kiljander TO, Harding SM, Field SK, Stein MR, Nelson HS, Ekelund J, et al. Effects of esomeprazole 40 mg twice daily on asthma: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1091-7.
65. Nelson HS. Is gastroesophageal reflux worsening your patients with asthma. *Am J Respir Dis* 1990;11:827-44.
66. Samter M, Beers FR. Intolerance to aspirin. Clinical studies and consideration of its pathogenesis. *Ann Intern Med* 1968;68:975-63.
67. Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin induced asthma: advance in pathogenesis, diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:913-21.
68. Jenkins C, Costello J, Hodge L. Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice. *BMJ* 2004;328:434.
69. Kalyoncu AF, Karakoca Y, Demir AU, Alpar R, Shehu V, Cöplü L, et al. Prevalence of asthma and allergic disease in Turkish university students. *Allergol Immunopathol* 1996;24:152-7.
70. Çelik G, Mungan D, Ozer F, Ediger D, Bavbek S, Sin B, et al. Clinical feature and atopy profile in Turkish subjects with analgesic intolerance. *J Asthma* 2002;39:101-6.
71. 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.
72. Szczeklik A, Sanak M, Nizankowska-Mogilnicka E, Kielbasa B. Aspirin intolerance and the cyclooxygenase-leukotriene pathways. *Curr Opin Pulm Med* 2004;10:51-6.
73. Stevenson DD. Diagnosis, prevention, and treatment of adverse reactions to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Allergy Clin Immunol* 1984;74:617-22.
74. Nasser SM, Phister R, Christie PE, Sousa AR, Barker J, Schimitz-Schumann M, et al. Inflammatory cell population in bronchial biopsies from asprine-sensitive asthmatic subjects. *Am Respir Crit Care Med* 1996;153:90-6.
75. Sampson AP, Cowburn AS, Sladek K, Adamek L, Nizankowska E, Szczeklik A, et al. Profound overexpression of leukotriene C4 synthase in bronchial biopsies from asprine-intolerant asthmatic patients. *Int Arch Allergy Immunol* 1997;113:355-7.



76. Szczeklik A, Sanak M. Genetic mechanism in aspirin-induced asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:142-6.
77. 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.
78. Dahlen SE, Malstrom K, Nizankowska E, Dahlen B, Kuna P, Kowalski M, et al. Improvement of aspirin-intolerant asthma by montelukast, a leukotriene antagonist: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:9-11.
79. Bavbek S, Celik 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.
80. Bavbek S, Celik 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.
81. 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.
82. Celik G, Pasaoglu G, Bavbek S, Abadoglu O, Dursun B, Mungan D, et al. Tolerability of selective cyclooxygenase inhibitor, celecoxib, in patients with analgesic intolerance. *J Asthma* 2005;42:127-31.
83. 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.
84. 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.
85. Drazen JM. Asthma therapy with agents preventing leukotriene synthesis or action. *Proc Assoc Am Physicians* 1999;111:547-59.
86. Karakaya AG, Kalyoncu F. Analjezik intoleransı. *Türk Toraks Dergisi* 2000;1:82-6.
87. Parsons JP, Hallstrand TS, Mastronarde JG, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: exercise-induced bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:1016-27.
88. Gibson PG, McDonald V, Marks GB. Asthma in older adults. *Lancet* 2010;376:803-13.
89. Hanania NA, King MJ, Braman SS, et al. Asthma in elderly. Current understanding and future research needs-a report of a National Institute on Aging (NIA) workshop. *Allergy Clin Immunol* 2011;128:S4-S24.
90. Nielsen M, Barnes CB, Ulrik CS. Clinical characteristics of the asthma-COPD overlap syndrome-a systematic review. *Int Journal of COPD* 2015;10:1443-54.
91. Morales DR, Jackson C, Lipworth BJ, et al. Adverse respiratory effect of acute beta blocker exposure in asthma: A systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest* 2014;145:779-86.
92. Bousquet J, Khaltaev N. Global surveillance, prevention and control of Chronic Respiratory Diseases. A comprehensive approach. Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases. World Health Organization. 2007:148.

**BÖLÜM 5**

# ASTIM REHBERLERİNİN SAĞLIK SİSTEMİNE İMPLANTASYONU

**ANAHTAR NOKTALAR**

- Astım tedavisinde ulusal düzeyde başarının sağlanması için kanıta dayalı tedavi stratejilerinin geliştirilmesi kadar, bu stratejilerin günlük uygulamalara aktarılması da önemlidir.
- Tedavi stratejilerinin ülke gerçekleri ve maliyetler göz önüne alınarak planlanması gerçekçi olacaktır.

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 birçok 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 birinci basamakta koyulmalı, sadece tanı güclüğü çekilen hastalar sevk edilmelidir. İkinci basamakta tanı konulan hastalar tekrar birinci basamakta takip ve tedavi edilebilir. Birinci basamak sağlık hizmetlerinin ulaşılabilirliği ve kalitesi tanı konulan hastaların sayısını arttıracak, ikinci 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 [22]. Acil servisler gibi belirli alanlarda, rehberlere entegre hasta bakım algoritmalarının uygulanması sağlanabilir [21]. Ayrıca astım konusunda uzmanlaşmış özgün polikliniklere gereksinim vardır. Bu poliklinikler ve tüm acil servisler astımın ağırlık derecesinin belirlenmesi için spirometre, pef-metre ve pulseoksimetresi ile donatılmalıdır [4].

**REHBERLERİN DAĞITIMI ve EĞİTİMİ**

Rehberler birinci ve ikinci 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 farkındalık ve iyileşmenin sağlanması hedeflenmelidir [9,24]. 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 dağıtımı, eğitimi, sağlık sisteminin reorganizasyonu, insan gücü, 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'ten 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](http://www.nationalasthma.org.au)) ve ABD'de Ulusal Astım Eğitim ve Önleme Kampanyası ([www.nhlbi.nih.gov](http://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 artırılarak 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 önlenabilir 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 inhale steroid yerine oral düşük doz oral prednizolon, uzun etkili inhale beta2-agonist inhaler yerine oral teofilin kullanımı önerilmektedir [14]. Hastaların eğitimi ve sorumluluk almasının en maliyet-etkin yöntemlerden biri olduğu birçok çalışmada kanıtlanmıştır [15-18,23]. 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 oluşmakta ve toplam hastalık yükünün %50’sine neden olmaktadır [19]. Bununla birlikte, hasta kayıtları ya da acil sağlık hizmeti uygulamalarının izlenmesi, risk altındaki

hastaları saptamak ya da sağlık bakım kalitesini denetlemek amacıyla kullanılabilir [20]. Ülkenin sağlık sistemi içinde yapılacak makro değerlendirmelerde “Kaliteye Göre Düzeltilmiş Yaşam Yılları (QALY: QualityAdjusted 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 karlı 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, Harvey E, Oxman AD, Thomson MA. Closing the gap between research and practice: an over view 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, Klaukka T, Erhola M, Kaila M, 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 school teachers in Istanbul, Turkey. Asian Pac J Allergy Immunol 2006;24:9-15.
7. Ait-Khaled N, Enarson DA, Benchanif 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 child hood 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 self management. 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, Baubek 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 2012.
20. Bereznicki BJ, Peterson GM, Jackson SL, Walters EH, Fitzmaurice KD, Gee PR. Data-mining of medication records to improve asthma management. Med J Aust 2008;189:21-5.
21. Cunningham S, Logan C, Lockerbie L, Dunn MJ, McMurray A, Prescott RJ. Effect of an integrated care pathway on acute asthma/ wheeze in children attending hospital: cluster randomized trial. J Pediatr 2008;152:315-20.
22. Çalışkaner AZ, Öztürk C, Ceylan E, Pekcan S, Yılmaz O, Öztürk S, et al. The knowledge and considerations of the physicians regarding the inhaler devices in asthma and COPD: the INTEDA-1 study. Tuberk Toraks 2013;61:183-92.
23. Beyhun NE, Soyer OU, Kuyucu S, Sapan N, Altıntaş DU, Yüksel H, et al. A multi-centersurvey of child hood asthma in Turke--I: the cost and its determinants. Pediatr Allergy Immunol 2009;20:72-80.
24. Kavut AB, Kalpaklıoğlu AF. Impact of asthma education meeting on asthma control level assessed by asthma control test. World Allergy Organ J 2010;3:6-8.

## BÖLÜM 6

## ÇOCUKLUK ÇAĞI ASTIMI

## BÖLÜM 6.1

BEŞ YAŞ ve ALTI ÇOCUKLARDA  
ASTIM TANI ve AYIRICI TANISI

## ANAHTAR NOKTALAR

- Tekrarlayan hışıltılı solunum, 5 yaş ve altı çocuklarda sık rastlanan ve daha çok tekrarlayan viral üst solunum yolu infeksiyonlarının bir sonucu olarak görülen bir klinik tablodur. Pratikte hekimler için; hışıltı epizodlarının astımın ilk bulgularından biri olup olmadığı kararı her zaman güçtür.
- Hışıltı fenotiplerinin değişik sınıflandırmaları vardır, ama bunların hiçbirisi hem prognozu öngörmeye hem de klinik gereksinimleri karşılamada yeterince yol gösterici değildir.
- Tekrarlayan hışıltısı olan bir çocukta altta yatan nedenin astım olma olasılığı aşağıdakilerin varlığında yüksektir:
  - Solunum yolu infeksiyonundan bağımsız olarak egzersiz, gülme, ağlama ile ortaya çıkan hışıltı veya öksürük
  - Hastanın birinci derece yakınlarında veya hastada atopik hastalıkların (astım, atopik dermatit, allerjik rinit, besin allerjisi) varlığı
  - İki-üç aylık astım koruyucu tedavisine yanıt alınması ve bu yararın tedavinin kesilmesi ile ortadan kalkması

BEŞ YAŞ ve ALTI ÇOCUKLARDA  
ASTIM ve HIŞILTI (VİZİNG)

Astım; okul öncesi yaş grubunda ( $\leq 5$  yaş) en sık görülen kronik hastalıklardan biridir [1]. Okul devamsızlığı, uykusuz geceler, sağlık hizmeti kullanımı gibi yüksek morbidite ile karakterize önemli bir sağlık sorunudur [2]. Astımın çoğu okul öncesi çocukluk döneminde ( $\leq 5$  yaş) başlar ve bu yaş döneminde astım erkeklerde daha fazla görülür [3]. Allerjik duyarlanma astıma sıklıkla eşlik eder ve bir çocukta allerjik duyarlanma varlığı astım gelişimi için en önemli risk faktörlerinden biridir [4,5]. Astımlılarda allerjik duyarlanma olasılığı yaş ile artsa da çoğunlukla 3 yaş ve üstünde saptanabilir [6,7]. Bugün elimizdeki mevcut tedaviler astımın hem gelişimini hem de doğal seyrini etkileyememekte ama hastalığı belli oranda kontrol edebilmektedir.

Tekrarlayan hışıltılı, beş yaş ve altı çocuklarda sık rastlanan ve daha çok tekrarlayan viral üst solunum yolu infeksiyonları (ÜSYİ) ile gelişen bir durumdur [8]. Hem tedavi yanıtı hem de prognoz olarak farklı fenotipleri vardır ve hangi hışıltılı çocuğun astım olduğu günlük pratikte yanıtlanması kolay bir soru değildir [9,10].

## Hışıltı Fenotipleri

Okul öncesi yaş grubunda ( $\leq 5$  yaş) tekrarlayan hışıltısı olan çocukların farklı alt gruplar şeklinde sınıflaması (hışıltı fenotipleri) önerilmiştir ve bunlardan iki tanesi daha fazla kabul görmüştür:

**Semptoma dayalı sınıflama [11]:** Burada tekrarlayan hışıltısı olan çocuklar epizodik hışıltı (viral ÜSYİ'leri ile tetiklenen ve bu epizodları arasında hastanın asemptomatik olduğu fenotip) veya çoklu tetikleyicili hışıltı (hışıltı epizodları arasında hastanın gülme, ağlama ve egzersiz gibi nedenlerle tetiklenen semptomlarının olduğu fenotip) olarak iki grupta değerlendirilmiştir.

**Zamana dayanan sınıflama [5]:** Burada bir kohorttan elde edilen gözlemlere dayanan bir sınıflama kullanılmış ve tekrarlayan hışıltılı solunumu olan çocuklar geçici hışıltı (semptomların 3 yaştan önce başlayıp sonlandığı fenotip), persistan hışıltı (semptomların 3 yaştan önce başlayıp 6 yaştan sonra da devam ettiği fenotip) ve geç başlangıçlı hışıltı (semptomların 3 yaştan sonra başladığı fenotip) olarak üç grupta sınıflandırılmışlardır.

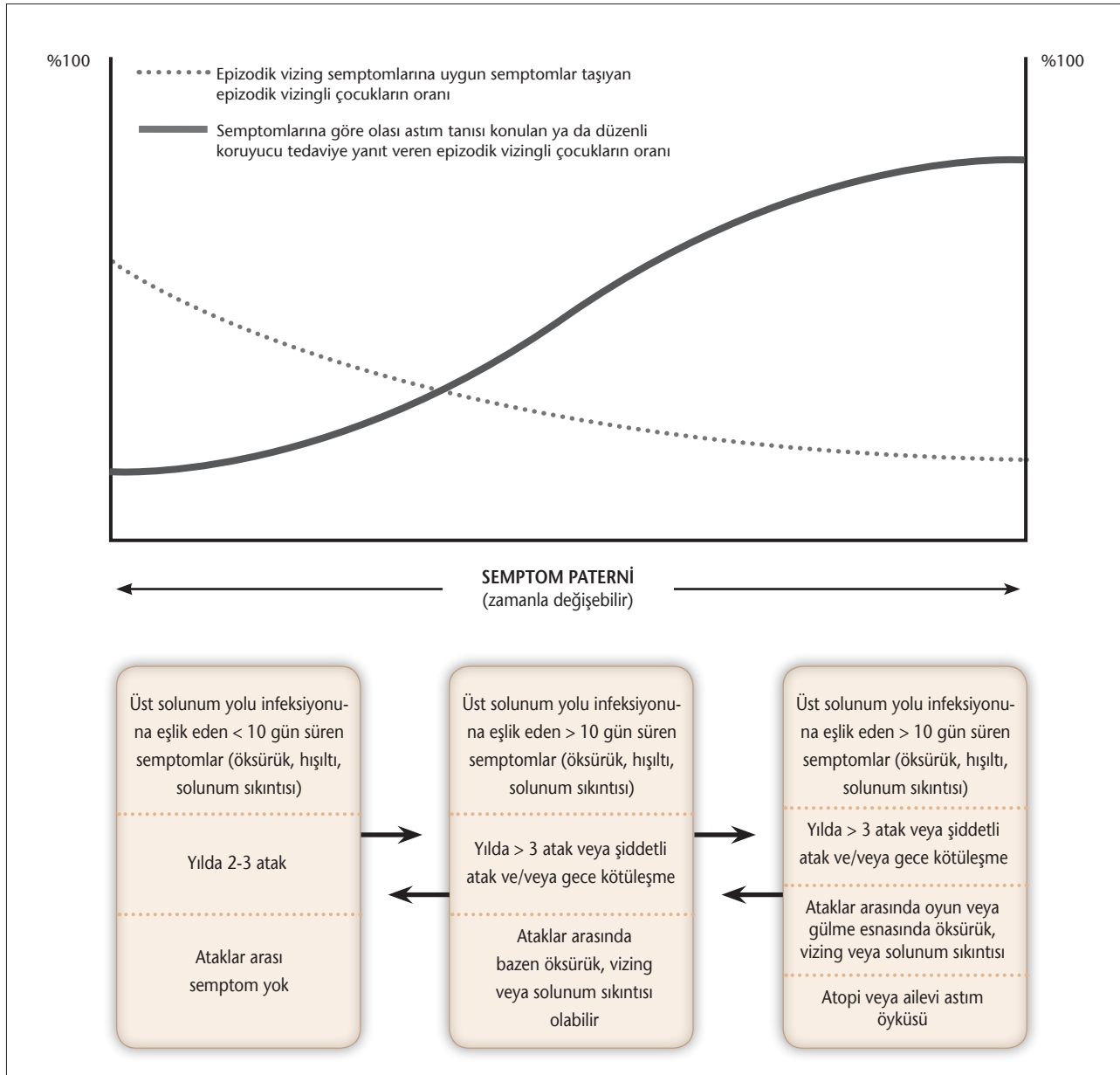
Bu hışıltı fenotip sınıflamalarından hiçbirisi pratikte değerlendirilen bir hastanın hem prognozunu öngörmeye hem de tedavi gereksinimlerini belirlemede yeterince yol gösterici değildir [10,12-15].

## Beş Yaş ve Altı Çocuklarda Astım Tanısı

Okul öncesi yaş grubunda astımın kesin tanısını koymak güçtür. Çünkü, bu yaş grubunda (özellikle de 0-2 yaş arasında) astımı olmayan çocuklarda bile öksürük ve hışıltı gibi semptomlar sıkça görülür. Bu nedenle tekrarlayan hışıltısı olan okul öncesi bir çocuğun ebeveynlerine Şekil 1'de açıklanan tarzda olasılık hesabına dayanan bir yaklaşımda bulunulduğunun iletilmesi uygun olacaktır [16]. Hem gereksiz tedavinin hem de yetersiz tedavi uygulamasının önüne geçmek için her hasta ayrı olarak değerlendirilmelidir.

Şekil 1, virüs ile tetiklenen hışıltı epizodları olan beş yaş ve altı çocuklarda semptom paterninin astım tanısı olasılığı veya tedavi yanıtı ile olan ilişkisini açıklamaktadır. Bu yaş grubunda koruyucu tedavi uygulama kararı her zaman güçtür ve verilme kararı alınması durumunda bunun bir deneme olarak görülmesi ve de yanıtın mutlaka 2-3 ay sonra değer-





**Şekil 6.1.1.** Virüs ile tetiklenen hışıltı epizodları olan beş yaş ve altı çocuklarda semptom paterninin astım tanısı olasılığı veya tedavi yanıtı ile olan ilişkisi.

lendirilmesi gerekir. Araştırmalar önemli orandaki çocukta zamanla semptom paterninin değişebileceğini ve bu nedenle her klinik vizitin, semptom paternini yeniden değerlendirilmek için, bir fırsat olarak görülmesi gerekliliğine vurgu yapmaktadır. Ailede atopik hastalık öyküsü ve hastada erken dönemde gelişen allerjik duyarlanma hem astım tanısını hem de persistan astımı öngörür. Özetle; beş yaş ve altı çocuklarda astım tanısı büyük oranda semptom paternine, astım gelişimini öngören risk faktörlerinin varlığına ve koruyucu tedavi yanıtına dayanır [16-18].

Beş yaş ve altı çocuklarda astım tanısı düşündürülen özellikler Tablo 6.1.1'de görülmektedir.

#### Tanıya Yardımcı Testler

Kesin tanı koyduran bir test mevcut değilse de tanıya yardımcı olanlar vardır.

**Tedavi yanıtı:** İki-üç aylık düşük doz inhale kortikosteroid (İKS) ve gerekikçe kullanılan kısa etkili beta2-agonist (KEBA) yanıtı astım tanısı için yarar sağlayabilir. Yanıtın değerlendirilmesinde gece ve gündüz semptomları, hışıltı epizodlarının ve atakların sıklığı değerlendirilmelidir. Bariz yarar gözlenmesi ve bu durumun tedavinin kesilmesi ile kaybolması tanıyı desteklerken hastalığın değişken doğası nedeniyle ikinci bir tedavi yanıtının değerlendirilmesi kesin tanı için gerekebilir.

**Allergen duyarlılığının gösterilmesi:** Allerji deri testi ya da allerjen spesifik IgE testinin pozitif bulunması 3 yaştan sonra beklenen bir özellik ise de yokluğu tanıyı dışlamaz.

**Akciğer grafisi:** Astım tanısı için şüphe oluştuğunda akciğer grafisi yapısal anomalileri (örn. konjenital lobar amfizem, vasküler halka gibi), kronik infeksiyonları (örn. tüberküloz),

**Tablo 6.1.1. Beş yaş ve altı çocuklarda astım tanısı düşündürülen özellikler [16]**

| Özellik                                                                                         | Astım düşündürülen karakteristikler                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Öksürük                                                                                         | Gece kötüleşebilen veya hışıltı ve solunum güçlüğüne eşlik edebildiği tekrarlayıcı veya persistan non-produktif öksürük         |
| Hışıltı                                                                                         | Belirgin üst solunum yolu infeksiyonu olmadığı durumda egzersiz, gülme, ağlama veya sigara ile tetiklenen öksürük               |
| Zorlu veya sıkıntılı solunum veya nefes darlığı                                                 | Uykuda veya aktivite, gülme, ağlama, sigara maruziyeti veya hava kirliliği gibi tetikleyicilerle tetiklenen tekrarlayan hışıltı |
| Azalmış aktivite                                                                                | Egzersiz, gülme veya ağlama ile ortaya çıkan                                                                                    |
| Özgeçmiş veya aile öyküsü                                                                       | Diğer çocuklar ile aynı güçte koşamama, oynayamama veya gülememe; yürürken çabuk yorulma (kucakta taşınmak isteme)              |
| Düşük doz inhale kortikosteroid ve lüzumu halinde kısa etkili beta2-agonist ile tedavi denemesi | Diğer allerjik hastalıkların varlığı (atopik dermatit veya allerjik rinit)<br>Birinci derece akrabalarda astım                  |
|                                                                                                 | 2-3 aylık kontrol edici tedavi ile klinik düzelme ve tedavi sonlandırıldığında kötüleşme                                        |

**Tablo 6.1.2. Beş yaş ve altı çocuklarda ileri araştırmalar yapılmasını gerektiren semptom ve durumlar [16]**

- Büyüme geriliği
- Semptomların yenidoğan döneminde başlaması
- Yakınmaların kusma ile beraber olması
- Persistan hışıltı
- Astımı kontrol edici ilaç tedavisine yetersiz yanıt
- Tetikleyiciler ile semptomlar arasında ilişki olmaması
- Fokal akciğer veya kardiyovasküler bulgular veya çomak parmak varlığı
- İnfeksiyonlar haricinde hipoksi olması

**Tablo 6.1.3. Beş yaş ve altındaki çocuklarda astım ayırıcı tanısında akılda tutulması gereken hastalıklar [16]**

| Durum                               | Semptomlar                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tekrarlayan ÜSYİ                    | Öksürük, burun tıkanıklığı 10 günden kısa sürer; hışıltı genellikle hafif ve infeksiyon aralarında hışıltı yok                                                     |
| Gastroözefageal reflü               | Beslenme esnasında ya da hemen sonrasında öksürük, büyük miktarda beslenme sonrası kolayca kusma, astım tedavisine yetersiz yanıt, tekrarlayan akciğer infeksiyonu |
| Yabancı cisim aspirasyonu           | Ani başlangıç, beslenme ya da oyun sırasında şiddetli öksürük ve/veya stridor, tekrarlayan akciğer infeksiyonu, tek taraflı akciğer bulguları                      |
| Trakeomalazi                        | Ağlama, yemek yeme ya da infeksiyon sırasında gürültülü nefes, kaba öksürük, doğumdan itibaren semptomlar, astım tedavisine yetersiz yanıt                         |
| Tüberküloz                          | Tüberkülozlu birisi ile temas, persistan gürültülü öksürük, antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen ateş, astım tedavisine yetersiz yanıt                            |
| Konjenital kalp hastalığı           | Kardiyak üfürümler, beslenme sırasında siyanoz, büyüme geriliği, taşikardi, takipne ya da hepatomegali, astım tedavisine yetersiz yanıt                            |
| Kistik fibrozis                     | Doğumdan itibaren öksürük, tekrarlayan akciğer infeksiyonları, büyüme geriliği, bol miktarda yağlı ve kötü kokulu gaita                                            |
| Primer siliyer diskinezi            | Öksürük ve tekrarlayan hafif akciğer infeksiyonları, otit, pürülan burun akıntısı, situs inversus, astım tedavisine yetersiz yanıt                                 |
| Vasküler halka                      | Persistan gürültülü nefes, astım tedavisine yetersiz yanıt                                                                                                         |
| Bronkopulmoner displazi             | Preterm doğum, uzun süreli mekanik ventilasyon ya da oksijen ihtiyacı, doğumdan itibaren semptomların başlaması                                                    |
| İmmün yetmezlik                     | Tekrarlayan ateş ve infeksiyon (pnömoni, sinüzit, otit, ishal, menenjit vs.), büyüme geriliği                                                                      |
| ÜSYİ: Üst solunum yolu infeksiyonu. |                                                                                                                                                                    |

yabancı cisim aspirasyonunu ve diğer tanıları dışlamada yardımcıdır. Diğer radyolojik yöntemlerden yararlanmak olgunun durumuna göre değerlendirilebilir.

**Solunum fonksiyon testi:** Her ne kadar beş yaş ve altı çocuklarda solunum fonksiyon testleri yaygın kullanılsa ve ölçümlerde tutarlı sonuçlar elde edilemese de 4-5 yaş çocukların önemli kısmı deneyimli bir teknisyen eşliğinde ve görsel efektler ile desteklenmiş spirometrik ölçümlere yeterli uyumu sağlayabilirler.

**Ekshale nitrik oksit (FENO):** Hem yaygın olarak bulunan bir yöntem hem de tanı için çok kullanışlı bir yöntem olarak değerlendirilmese de ÜSYİ'den dört hafta sonra yapılan ölçümlerde yüksek sonuçların elde edilmesi astım tanısını destekler [19].

**Risk profili:** Risk profilini değerlendiren farklı araçlar üretilmiş ve klinik yararlılıkları değerlendirilmiştir. Tuscon kohortu verilerinden oluşturulan Astım Prediktif İndeksi (API) son bir yılda dört ve üstü hışıltı epizodu olan 3 yaş ve altı çocuklar

için geliştirilmiştir. API'nın pozitifliği durumunda astım gelişimi olasılığının 4-10 kat arttığı ama negatif olması durumunda %95 olasılıkla astımı ekarte ettiği bildirilmiştir. Bu indekste majör ve minör kriterler vardır ve tekrarlayan hışıltı epizodları olan üç yaş öncesi bir çocukta bir majör risk veya iki minör risk varlığı bu bebekte astım semptomlarının 6 yaş sonrasında devam edebileceğine işaret eder. Burada majör risk faktörleri olarak ebeveynde astım, çocukta atopik dermatit ve aeroallerjen duyarlılığı; minör risk faktörleri olarak ise kan eozinofilisi (> %4), soğuk algınlığı olmadan gelişen hışıltı ve hastada besin allerjisi varlığı yer alır [10,20].

Beş yaş ve altı çocuklarda ileri araştırmalar yapılmasını gerektiren semptom ve durumlar Tablo 6.1.2'de, astım ayırıcı tanısında akılda tutulması gereken hastalıklar Tablo 6.1.3'te görülmektedir.

## BÖLÜM 6.2

## BEŞ YAŞ ve ALTI ÇOCUKLARDA ASTIM TEDAVİSİ ve İZLEMİ

### ANAHTAR NOKTALAR

- Bu yaş grubunda astım tedavisinin, tıpkı beş yaş üstü hastalarda olduğu gibi, iki bileşeni vardır:
  - Semptomlar kontrol altına alınırken sağlıklı çocuklara benzer aktivite yapabilmenin sağlanması,
  - Alevlenme, akciğer fonksiyonlarının/gelişiminin olumsuz etkilenmesi ve ilaçlara bağlı istenmeyen etkilerin oluşması gibi risklerin asgariye indirilmesi.
- Tekrarlayan hışıltı epizodları olan bir çocukta, koruyucu tedavi gerekliliği; semptomların astımı düşündürmesi, semptomların sık ve ağır olması ve de hastanın kontrolsüz olarak tanımlanması durumunda düşünülmelidir.
- Tekrarlayan hışıltı epizodları olan bir çocukta, tanı astım olsun ya da olmasın, etkinliği ilk test edilecek koruyucu tedavi inhale kortikosteroidler olmalıdır.
- Koruyucu tedavi başlanmasını takiben tedaviye yanıt değerlendirilerek tedaviye devam edilip edilmeyeceğine karar verilmeli, tedavi yanıtı olmaması durumunda ayırıcı tanı yeniden yapılmalıdır.
- İnhale tedavi seçiminde çocuğun yaşı ve becerisine göre karar verilmelidir. Öncelikle önerilen basınçlı ölçülü doz inhalelerin “spacer”lar ile kullanılmalıdır. Dört yaş altında her zaman yüz maskeli “spacer” kullanılırken, 4 yaş ve üstünde ağızlıklı “spacer”ların kullanımı düşünülmelidir.
- Bu yaş grubunda semptomlar zamanla azalabileceğinden koruyucu tedavi gereksinimi düzenli ve sık aralıklarla yeniden gözden geçirilmelidir.

### ASTIM TEDAVİSİNİN AMACI

Bu yaş grubunda astım tedavisinin, tıpkı beş yaş üstü hastalarda olduğu gibi, iki amacı vardır [16]:

- Semptomlar kontrol altına alınırken sağlıklı çocuklara benzer aktivite yapabilmenin sağlanması,
- Alevlenme, akciğer fonksiyonlarının/büyümesinin olumsuz etkilenmesi ve ilaçlara bağlı istenmeyen etkilerin oluşması gibi risklerin asgariye indirilmesidir.

Bu yaş grubunda fiziksel aktivitenin sağlanması, çocuğun normal sosyal ve fiziksel gelişimi için kritik öneme sahiptir. Astım tedavisi amaçlarına ulaşılması bu amaçların doğru anlaşılması ve sağlık ekibi ile aile arasında yakın işbirliğinin oluşturulmasıyla sağlanır. Bunun bileşenleri:

- Genel değerlendirme (tanı, semptom kontrolü, risk faktörleri, inhale teknik, tedavi uyumu, aile beklenti ve tercihleri),
- Tedavi durumunu değerlendirme (ilaçlar, nonfarmakolojik stratejiler, risk faktörlerine müdahale),
- Tedavi yanıtını değerlendirme (etki ve istenmeyen etki),

Bu amaçlara aşağıdakilerin kombinasyonu ile ulaşılabilir:

- Eğitim (aile ve hasta),
- İnhalelerin doğru kullanımının ve tedavi uyumunun sağlanması,
- Semptomların aile tarafından yakın izlemi,
- Yazılı astım eylem planı.

### ASTIMIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Astım kontrolü hastalık semptomlarının tedaviyle ve tedavi-siz ne kadar kontrol altında tutulabildiğini gösterir ve iki bileşeni vardır:

- Astımın son 4 haftadaki kontrol düzeyi (semptom kontrolü),
- Astıma bağlı gelecek dönem riskleri.

Bu yaş grubunda astım tedavisinde, tıpkı beş yaş üstü hastalarda olduğu gibi, hem semptom kontrolü hem de gelecek dönem riskleri yakın izlenir (Tablo 6.2.1). Akciğer fonksiyonlarının izlemi bu yaş grubunda her zaman mümkün değildir.

Beş yaş ve altı çocuklarda semptom kontrolünün gelecekte oluşacak ataklar üzerine etkisi yeterince irdelenmemiştir. Bu yaş döneminde aylar süren iyi kontrolün ardından alevlenmeler görülebilir de esas olarak yetersiz semptom kontrolünün alevlenme riskini artırdığı bilinmektedir. Tedavi planlanırken yüksek doz inhale ve sistemik kortikosteroidin olası istenmeyen etkilerinden kaçınmak için mümkün olan en düşük tedavi dozu tercih edilmeli ve asgari yılda bir sefer büyüme değerlendirilmelidir. İnhal kortikosteroid uygulamasında yüz maskesi veya nebulizer kullanıldığında yüzün inhalasyon ardından, steroide bağlı istenmeyen etkilerin (atrofi ve kızarıklık gibi) oluşmaması için, temizlenmesi gerekir.

**Tablo 6.2.1. Beş yaş ve altında semptom kontrolü ve gelecek dönem risklerinin azaltılması [16]**

| A. Semptom kontrolü                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                 | Astım semptom kontrol düzeyi |       |            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|-------|------------|
| Son 4 haftada, çocuk aşağıdakilere sahip mi?                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                 | İyi                          | Kısmi | Kontrolsüz |
| <ul style="list-style-type: none"><li>Astım semptomları günde birkaç dakikadan, haftada birden fazla mı?</li><li>Astım nedeniyle aktivite kısıtlılığı mevcut mu? (diğer çocuklardan daha az koşma/oynama, yürürken/oyarken erken yorulma?)</li><li>Haftada birden fazla rahatlatıcı ilaç ihtiyacı var mı? (egzersiz sonrası dışında)</li><li>Astım nedeniyle gece öksürüğü/uyanma var mı?</li></ul>                                                                                                                               | <div><div><div>E□</div><div>H□</div></div><div><div>E□</div><div>H□</div></div><div><div>E□</div><div>H□</div></div><div><div>E□</div><div>H□</div></div></div> | Hiçbiri yok                  | 1-2   | 3-4        |
| B. Kötü astım sonuçlarının gelecek dönem riskleri                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                 |                              |       |            |
| Birkaç ay içerisinde astım alevlenmesi gelişmesinde etkili risk faktörleri                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                 |                              |       |            |
| <ul style="list-style-type: none"><li>Kontrolsüz astım semptomları</li><li>Son bir yıl içerisinde bir veya daha fazla alevlenme</li><li>Hastanın alevlenme sezonu (özellikle sonbahar/kış ise)</li><li>Sigara maruziyeti, iç ve dış ortam hava kirliliği, ev içi allerjenler (örn. ev tozu akarları, hamam böceği, hayvanlar, küf), özellikle viral infeksiyonlar ile kombinasyon</li><li>Çocuğun veya ailesinin majör psikolojik veya sosyoekonomik problemleri</li><li>Tedaviye uyumsuzluk veya yanlış inhaler teknik</li></ul> |                                                                                                                                                                 |                              |       |            |
| Sabit hava akımı sınırlaması için risk faktörleri                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                 |                              |       |            |
| <ul style="list-style-type: none"><li>Birkaç kez hastane yatışı gerektiren ağır astım</li><li>Bronşiyolit öyküsü</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                 |                              |       |            |
| İlaç yan etkileri için risk faktörleri                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                 |                              |       |            |
| <ul style="list-style-type: none"><li>Sık sistemik yüksek doz oral kortikosteroid alımı, yüksek doz ve/veya güçlü İKS (inhale kortikosteroid) kullanımı</li><li>Lokal orta/yüksek doz veya güçlü İKS, yanlış inhaler teknik, İKS'lerin nebulizatör ile kullanımı esnasında cildi ve gözleri korumada başarısızlık</li></ul>                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                 |                              |       |            |

### TEDAVİ İLE SEMPTOM KONTROLÜ ve GELECEK RİSKLERİN AZALTILMASI

Uygun tedavi ile hastaların çoğunda iyi kontrol sağlanabilir ve bunun sağlanmasında hekim ile hasta ve ailesi arasındaki işbirliği kritik rol oynar [21]. Tedavi başarısı; ilaçlar, eğitim, inhaler teknik, tedavi uyumu gibi farmakolojik öğeleri ve çevre kontrolü, düzenli izlem ve değerlendirme gibi nonfarmakolojik öğeleri içerir. Uygun tedavinin seçiminde hastanın kontrol seviyesine uygun ilaçların tercih edilmesinin yanı sıra önceki tedavilerden gördüğü yarar, ailenin tercihleri (amaçlar, inanışlar ve kaygılar) ve pratik durum (maliyet, ulaşılabilirlik, uygulanabilirlik ve uyum) dikkate alınmalıdır.

Aşağıda ayrıntıları verilen tedavi önerileri literatürdeki kısıtlı kanıta ve uzman görüşüne dayanmaktadır, çünkü bu yaş grubunda gerçekleştirilmiş az sayıdaki çalışmada hem hasta gruplarının özellikleri hem de alevlenme ve tedavi yanıtı önemli farklılıklar göstermektedir. Genel olarak tedavi

düzenli koruyucu tedavi ve gerektiğinde kullanılan rahatlatıcı ilaç kullanımına dayanmaktadır.

Inhaler ilaç seçiminde hasta yaşı ve becerisi tercih nedenidir. Yaş gruplarına göre inhalasyon yöntemleri Tablo 6.2.2'de görülmektedir [16].

Beş yaş ve altı çocuklarda önerilen inhalasyon tekniği basınçlı ölçülü doz inhalerlerin "spacer"lar ile verilmesidir. Teknik olarak tek seçenek vardır ve o da tidal solunumdur. Genellikle 5-10 tidal solunum ajanın inhale edilmesi için yeterli olur. "Spacer" mutlak surette valv içermelidir. "Spacer"lar arasında, hastanın inhale ettiği ilaç dozu açısından, büyük farklar olabileceği bilinmeli ve bu nedenle etkinliği gösterilmiş "spacer"lar tercih edilmelidir. Beş yaş altı çocuklar farklı hacimlerdeki "spacer"lardaki ilaçları soluyabilirlerse de genellikle 350 mL'nin altındaki "spacer"lar tercih edilir. Her seferinde tek bir püskürtmeyi soluması beklenmeli ve her püskürtme öncesinde inhaler çalkalanmalıdır.

**Tablo 6.2.2. Astımlı çocuklarda yaşa göre önerilen inhalasyon yöntemi**

| Yaş                      | 1. tercih                                                                                                     | 2. tercih                |
|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| 4 yaştan küçük           | ÖDİ + Yüz maskeli "spacer"                                                                                    | Yüz maskeli nebulizatör  |
| 4-6 yaş                  | ÖDİ + Ağız parçalı "spacer"                                                                                   | Ağız parçalı nebulizatör |
| 6 yaştan büyük           | Yapabiliyorsa kuru toz inhaler veya solunumla aktifleşen ölçülü doz inhaler ya da ÖDİ + Ağız parçalı "spacer" | Ağız parçalı nebulizatör |
| ÖDİ: Ölçülü doz inhaler. |                                                                                                               |                          |



"Spacer" içine birden fazla ilaç püskürtüldüğünde inhale edilen ilaç oranında belirgin azalma olmaktadır. İnhalasyon püskürtmenin hemen ardından başlamalı, gecikme olması durumunda inhale edilen ilaç miktarında azalma olacağı akıldaki tutulmalıdır. Yüz maskeli "spacer" kullanıldığında maske yüze tam oturmalı, ağızlıkları "spacer" kullanıldığında ise ağızlığın hastanın ağzında olduğundan emin olunmalıdır. Çocuk soluduğunda "spacer" valvinin hareket ettiği gözlenmelidir. "Spacer"ların duvarlarında statik yük, ilacın duvara tutunmasına ve de solunan ilaç miktarında azalmaya neden olabilmektedir. Bu nedenle antistatik "spacer"lar tercih edilmeli veya "spacer" antistatik değilse sık aralıklarla bulaşık deterjanı ile yıkanmalı ve silinmeden kurutulmalıdır.

Nebülizer cihazlar küçük bir hasta grubunda kullanılabilir. Bunlar "spacer" kullanamayan hastalar, astım alevlenmeleri ağır olan hastalarda düşünülmelidir. Nebülize steroid inhalasyonu durumunda gözleri korumak için mümkünse ağızlık kullanılması önerilmektedir.

#### Koruyucu tedavi kime verilmelidir?

Hışıltı epizodları, semptomlar kaybolana kadar 4-6 saat aralıklarla verilen kısa etkili beta2-agonistler ile tedavi edilir. Bu tedavi sırasında hangi ek hangi tedavilerin uygulanacağı konusuna ilerde değinilmiştir. Ancak hangi hastaların düzenli koruyucu kullanması gerektiği hakkında yaygın kabul gören bir tanımlama yoktur. Elinizde tuttuğunuz bu rehber aşağıdaki tanımda uzlaşmıştır [16]:

- Eğer semptom paterni astımı düşündürüyorsa ve kontrol yetersizse ve/veya sık hışıltı epizodları varsa düzenli koruyucu tedavi önerilmeli ve bir süre sonra tedavi yanıtı değerlendirilmelidir. Daha az hışıltı epizodu yaşamasına rağmen ağır epizod öyküsü olanlarda da koruyucu tedavi verilme endikasyonu vardır.
- Semptom paterni astımı düşündürmese bile sık aralıklar ile kısa etkili beta2-agonist kullanması gereken hastalarda (örn. her 6-8 haftada birden daha sık) koruyucu tedavi başlanması düşünülmeli ve bu karar, aile ile risk ve yararlar tartışılarak alınmalıdır. Amaç çocuğun normal fiziksel ve sosyal gelişimini sağlayacak fiziksel aktivite göstermesinin sağlanmasıdır.

Beş yaş ve altında basamak tedavisi ile hastalık kontrolünün iyi düzeye çıkarılması ve gelecek risklerin asgariye indirilmesi amaçlanır. Koruyucu tedavi gerekliliği ve yeterliliği düzenli aralıklarla gözden geçirilir.

Eğer semptom kontrolü yetersiz veya kötü ise tedavi bir üst basamaktan verilmelidir, ancak bu gerçekleştirilmeden önce:

- Semptomların astımdan ileri geldiğinden emin olunmalı (diğer olası nedenlerin ekarte edilmesi),
- İnhaleler tekniğinin yeterliliği kontrol edilmeli,
- Tedavi uyumundan emin olunmalı,
- Hastanın allerjen veya sigara gibi tetikleyiciler ile karşılaşmadığından emin olunmalıdır.

#### BASAMAKLARA GÖRE TEDAVİ YAKLAŞIMI

##### Birinci Basamak: Gerektiğinde Rahatlatıcı Tedavi

Aralıklı şikayetleri olan hastalarda semptomatik dönemlerde inhale KEBA tedavisi önerilir. Oral bronkodilatör tedaviler etkilerinin yavaş başlaması ve istenmeyen etkilerinin fazla olması nedeniyle tercih edilmezler. Epizodlar arasında hastanın asemptomatik olduğu intermittan viral hışıltıda KEBA tedavisi yeterli olmadığında intermittan İKS düşünülebilir. Ancak istenmeyen etki riski nedeniyle tavsiye sadece tedavinin uygun kullanılacağından emin olunduğu durumlarla sınırlandırılmalıdır.

##### İkinci Basamak: Kontrol Sağlayıcı Tedavi ve Gerektiğinde Rahatlatıcı Tedavi

Koruyucu tedavi gereksinimi olan beş yaş ve altı hastalarda ilk seçenek düşük doz inhale İKS'lerdir (Şekil 6.2.3) [22]. Alternatif olarak lökotrien reseptör antagonistleri (LTRA) verilebilir. Kontrol sağlayıcı tedavi etkinliğinin gösterilmesi ve iyi astım kontrolü sağlayabilmesi için tedavi en az 3 ay süre ile uygulanmalıdır.

Küçük çocuklarda viral enfeksiyonun tetiklemeyle oluşan hışıltılarda düzenli LTRA kullanımının astımı plaseboya göre daha iyi düzelttiği ancak hastaneye yatış sıklığı ve oral steroid kullanımını azaltmadığı ve semptomsuz gün sayısına etkisinin olmadığı gösterilmiştir [23]. Çalışmalarda sık hışıltısı olan çocuklarda ihtiyaç olduğunda İKS kullanımı, düzenli İKS kullanımına göre daha az etkili bulunmuştur [24]. Daha hafif semptomları olan modifiye astım prediktif indeksi pozitif ve bir önceki yıl en az bir kez astım atağı geçirmiş çocuklarda yapılmış bir başka çalışmada ise aralıklı İKS kullanımı ile düzenli İKS kullanımı arasında fark bulunmamıştır [25]. Sonuç olarak okul öncesi çağda sık viral enfeksiyonun tetiklemeyle oluşan hışıltı atağı geçiren çocuklarda; aralıklı İKS

**Tablo 6.2.3. Beş yaş ve altı çocuklarda günlük düşük doz inhale kortikosteroidlerin dozları\* [16]**

| İlaç                     | Düşük günlük doz (µg)                  |
|--------------------------|----------------------------------------|
| Beklometazon dipropionat | 100                                    |
| Budesonid inhaler        | 200                                    |
| Budesonid nebül          | 500                                    |
| Flutikazon propionat     | 100                                    |
| Mometazon furoat         | Bu yaş grubunda değerlendirilmemiştir. |
| Siklesonid               | Bu yaş grubunda değerlendirilmemiştir. |

\* Günlük düşük doz; güvenliğin değerlendirildiği çalışmalarda yan etkilerin ilişkili olmadığı doz olarak tanımlanmıştır.

kullanımı düşünülebilir ancak düzenli İKS kullanımı ilk tercih olmalıdır [26-29].

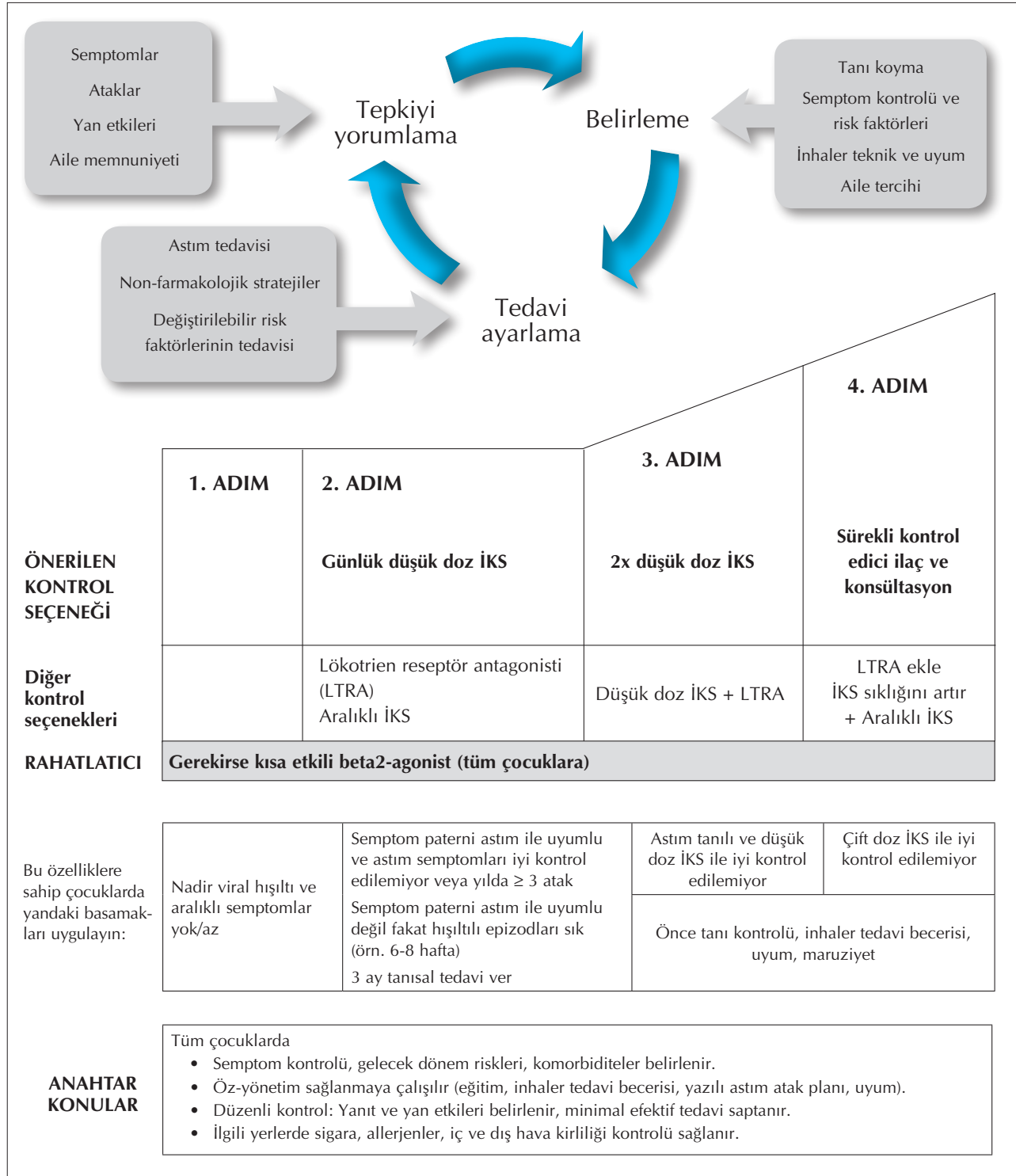
### Üçüncü Basamak: Kontrol Sağlayıcı Tedavi (Bir veya iki ilaç)

Üç aylık tedavi ile hastada astım kontrolü sağlanamıyorsa basamak artışı yapılmadan önce semptomların astımdan ileri geldiğinden, ilaç kullanma tekniğinin doğru olduğundan ve uyumun yeterliliğinden ve çevre kontrolünün sağlanmış olduğundan emin olunmalıdır. Hastanın kullandığı İKS dozu-

nun iki katına artırılması ilk tercih olmalıdır [30]. Düşük doz İKS'ye LTRA eklenmesi ise diğer bir alternatiftir [31]. Uzun süreli orta doz İKS kullanılacak hastaların tedavinin riskleri açısından bir astım merkezi ile konsülte edilmeleri önerilir.

### Dördüncü Basamak: Kontrol Sağlayıcı Tedaviye Devam Et ve Bir Uzmanla Yönlendir [16]

**İlk tercih:** İKS dozu iki katına artırılmasına rağmen kontrol sağlanamamış hastalar astım merkezlerine yönlendirilmeli-



Şekil 6.2.1. Beş yaş ve altı çocuklarda uzun dönem astım tedavi yönetimine yaklaşım [16]

dir. Ancak bundan önce semptomların astımdan ileri geldiğinden, ilaç kullanma tekniğinin doğru olduğundan ve uyumun yeterliliğinden ve çevre kontrolünün sağlanmış olduğundan emin olunmalıdır.

**Diğer tercihler:** Bu basamakta hangi tedavinin en iyi olduğuna dair yeterli veri yoktur. Kontrol sağlanana kadar İKS dozunun daha da artırılması veya ilaç eklenmesi (LTRA, teofilin veya düşük doz oral kortikosteroid) veya düzenli İKS tedaviye aralıklı (intermittan) yüksek doz İKS eklenmesi değerlendirilebilir. Bundan sonraki her vizitte bu tedavinin gerekliliği, yararı ve riskleri yeniden gözden geçirilmeli ve mümkünse basamak inilmelidir. Tedavi amacı, riskleri hasta ailesi ile tartışılmalı karar sürecine katkıları sağlanmalıdır. Bu basamakta, yüksek doz tedavilerin risklerinden kaçınmak için beklenti düzeyi düşürülerek persistan astımın semptomlarının tolere edilmesi yönünde bir yaklaşım gerekebilir. Bu yaş grubu hastalarda uzun etkili beta2-agonist kombinasyon tedavileri, yeterli güvenlik ve etkinlik verisi olmadığından, önerilerde yer almaz.

## TEDAVİ YANITININ DEĞERLENDİRİLMESİ ve TEDAVİNİN GÖZDEN GEÇİRİLMESİ

Astımlı hastanın her vizitte astım semptomları, risk faktörleri ve tedavi ile ilişkili istenmeyen etkiler gözden geçirilmelidir. Hastanın boyu asgari yılda bir sefer, daha iyisi daha sık, ölçülmelidir. Astım benzeri semptomlar çoğu çocukta zamanla azalır veya ortadan kalkar, bu nedenle hastaların 3-6 ay aralıklar ile düzenli hekim kontrolünden geçmeleri gerekir. Koruyucu tedavi devamının gerekip gerekmediğine kontrol düzeyine göre karar vermek gerekir ve bunda bu yaş grubu için geçerlilik ve güvenilirliği test edilmiş ölçeklerden ve bu rehberde verilen tablodan (Tablo 6.2.1) yararlanılabilir [32]. Koruyucu tedavi kesilmesi durumunda hastanın 3-6 hafta sonra yeniden görülerek astım semptomlarının yeniden ortaya çıkıp çıkmadığının değerlendirilmesi gerekir. Bu yaş döneminde semptomlarda ve alevlenmelerde bariz mevsimsellik sözkonusudur. Ailelerin hangi durumların astımın kötüleştiğine işaret ettiği ve bu durumda ne yapacaklarını bildiren yazılı eylem planları olmalıdır [10,16].

## BÖLÜM 6.3

## BEŞ YAŞ ve ALTI ÇOCUKLARDA ASTIM ATAĞI TEDAVİSİ

### ANAHTAR NOKTALAR

- Beş yaş ve altı çocuklarda astım atağının bulguları artmış semptomlar, özellikle gece yoğunlaşan öksürük, letarji veya azalmış egzersiz toleransı, beslenmede bozulma gibi günlük etkinliklerde kısıtlanma ve rahatlatıcı tedavilere azalmış yanıtıdır.
- Ebeveynlere/sorumlulara atak için yazılı bir eylem planı verilmelidir. Burada ağır solunum sıkıntısı bulguları, tedavide yapılması gerekenler ve hastane yatışı gerektirecek durumlar tanımlanmış olmalıdır.
  - Evde ilk basamak olarak kısa etkili beta2-agonist (KEBA) uygulanmalı ve ilk bir saat içinde alınan yanıt değerlendirilmelidir.
  - Ebeveyn/sorumlu çocukta (özellikle de < 1 yaş) akut solunum sıkıntısı gelişmesi, kötüleşmesi, letarji gelişmesi veya ilk bir saat içinde tedaviye yeterli yanıt olmaması durumunda acil tıbbi yardım alınmalıdır.
  - Özellikle KEBA ihtiyacı 3 saatten daha sık ise ve bu durum 24 saatten uzun sürüyorsa tıbbi yardım alınmalıdır.
  - Alevlenme durumunda oral kortikosteroidlerin ebeveyn kararı ile kullanılabilirliğine yönelik sadece bir zayıf kanıt mevcuttur.
- Birinci basamağa veya acil servise akut astım ile başvuran hastada:
  - Alevlenmenin şiddetini değerlendirirken derhal KEBA (ilk bir saat içinde 20 dakika aralar ile 2-6 puf) ve oksijen (satürasyonu %94-98 seviyesinde tutabilecek şekilde) başlanmalıdır.
  - İlk 1-2 saat içinde KEBA'ya yanıt yok ise, çocuk konuşmakta güçlük çekiyor veya beslenemiyor veya subkostal retraksiyonu var ise veya siyanoze ise veya evde tedavi imkanı kısıtlı ise veya oda havasında oksijen satürasyonu < %92 ise hastanede yatırılarak tedavi edilmelidir.
  - Beş güne kadar 1-2 mg/kg/gün dozunda oral prednizon/prednizolon verilmelidir (maksimum doz 0-2 yaş için 20 mg/gün, 3-5 yaş için 30 mg/gün).
- Astım atağı geçiren çocuklar, gelecekte yeniden başka atak geçirmek için de risk altındadırlar.

### ASTIM ATAĞI TANISI

Beş veya küçük yaş çocuklarda astım atağı akut veya subakut olarak semptom kontrolünün kaybı olarak tanımlanır ve yaşamı tehdit ederek acil hekim ziyaretini veya sistemik oral kortikosteroid kullanımını gerektirir [16]. Bazen epizod, egzersiz baskı, alevlenme, akut astım olarak da isimlendirilir. Çoğunlukla üst solunum yolu enfeksiyonunu takiben gelişir.

Atağın erken bulguları aşağıdakilerden bir veya fazlasıdır:

- Hışıltı veya nefes darlığının akut veya subakut olarak ortaya çıkması,
- Öksürükte artış, özellikle de gece,
- Letarji veya egzersiz toleransının azalması,
- Beslenme gibi günlük etkinliklerin kısıtlanması,
- Rahatlatıcı tedaviye yetersiz yanıt alınması.

### ASTIM ATAĞINDA EV TEDAVİSİ

Ebeveynlerin/sorumluların astım atağını tanımalarına, tedavi etmelerine, ne zaman şiddetlendiğini ve hastaneye başvurmaları gerektiğini anlamalarına ve de atak sonrası izleminin nasıl yapılacağına yardımcı olacak bir yazılı eylem planları olmalıdır. Burada ilaçların isimleri, dozları ve acil durumda başvurulacak yerlerin ayrıntıları yer almalıdır [16].

### Acil Tıbbi Yardım İhtiyacı Gerektirdiğini Gösteren İşaretler

Ebeveynler/sorumlular çocukta aşağıdakilerden bir veya fazlasının bulunması durumunda acil tıbbi yardım almaları gerektiğini bilmelidirler:

- Akut solunum sıkıntısı gelişmesi,
- İnhal bronkodilatörlerin çocuğu hızla rahatlatmaması,
- İnhal bronkodilatörlerin sağladığı yararın giderek daha kısa sürmesi,
- Bir yaştan küçük bir çocuğun birkaç saat boyunca sık inhale KEBA ihtiyacı olması.

### Evde Tedavi

**Yüz maskeli “spacer” ile inhale KEBA uygulanması ve yanıtın değerlendirilmesi:** Evde ilk basamak olarak inhale KEBA (100 µg salbutamol veya eşdeğeri) 2-4 puf olarak uygulanmalıdır. Yeterli yanıt alınmaması durumunda 20 dakika aralar ile toplam 3 sefer tekrarlanabilir. Alınan yanıt

değerlendirilmeli ve ilk iki saatte üç seferden fazla bronkodilatör ihtiyacı varsa veya yukarıdakilerden herhangi biri varsa veya 24 saatte düzelme olmazsa hekime başvurulmalıdır.

**Ailenin kortikosteroid kullanımına karar vermesi:** Ailenin atak anında sistemik kortikosteroid veya yüksek doz İKS kullanımına karar vermesi bazı ülkelerde yaygın kabul gören bir uygulama ise de bunlara yönelik sadece zayıf derecede kanıt mevcuttur [33-35]. Bu tip bir uygulama tercih edildiğinde kullanımın uygun şekilde yapıldığının ve tedaviye bağlı olası istenmeyen etkilerin yakın takip ediliyor olması gerekir.

**Lökotrien reseptör antagonistleri:** İntermittan viral hışıltılı çocuklarda alevlenme sırasındaki kullanımının yarar sağladığına yönelik bazı yayınlar varsa da hem başka yayınlarda onanmamış hem de alınan cevap yetersizdir [36,37].

### ASTIM ATAĞININ BİRİNCİ BASAMAKTA veya ACİLDE TEDAVİSİ

#### Atak Şiddetinin Değerlendirilmesi

Hızlı bir şekilde kısa öykü alınırken aynı anda tedaviye başlanır. Ağır atak risk faktörleri sorgulanarak hospitalizasyon gerekliliği değerlendirilir (Tablo 6.3.1). Oksijen ve bronkodilatör öncesi oksijen saturasyonunun < %92 olması yüksek morbidite ve muhtemel hospitalizasyon gerekliliğine işaret eder. Ajitasyon, konfüzyon ve bilinç bulanıklığı, serebral hipoksemi, sessiz göğüs yetersiz ventilasyon belirtileridir (Tablo 6.3.2). Atak şiddetinin değerlendirilmesinde ülkemizde geçerliliği test edilmiş modifiye pulmoner indeks gibi ölçeklerden yararlanılabilir [38].

#### Derhal Hastane Yatışı Düşünülmesi Gereken Durumlar

Beraberinde sistemik kortikosteroid verilsin veya verilmesin ilk 1-2 saatteki tekrarlayan inhale KEBA'lara yanıt vermeyen çocukların hospitalize edilmeleri gerekebilir. Solunum durması, evde tedavi ve izlemin yapılamayacağına yönelik izlenim, oral kortikosteroid verilmesine rağmen 48 saat içinde ağır atak semptomlarının tekrarlaması ve hastanın < 2 yaş olması (dehidratasyon ve solunum yorulması kolay gelişebileceğinden) hastaneye yatırılarak tedavi endikasyonlarıdır [16].

#### Acil Tedavi ve Farmakoterapi

**Oksijen:** Hipoksemi durumunda oksijen saturasyonunu %94-98 aralığında tutacak şekilde yüz maskesi aracılığı ile oksijen verilmelidir. Solunum sıkıntısı olan çocuklarda KEBA için oksijen uygulamasına ara verilmesi uygun olmayacaktır. Bu durumda salbutamol inhalasyonu tercihan oksijen kaynağı ile çalışan nebulizatör ile yaptırılmalıdır.

**Bronkodilatör tedavi:** İn hale KEBA; ya ÖDİ'nin yüz maskeli "spacer" aracılığıyla ya da atağın şiddetli olması durumunda nebulizatör aracılığıyla verilmelidir. Çoğu çocuk için ÖDİ + yüz maskeli "spacer" daha kolay tolere edilir ve ilk doz hafif atakta 2 puf veya ağır atakta 6 puf olmalıdır. Nebulizatör için tavsiye edilen doz 2.5 mg'dır. Doz sayısı ve sıklığı hastanın verdiği yanıtı göre belirlenir. Orta-ağır şiddetli ataklarda veya ilk doz salbutamole yeterli yanıt vermeyenlerde tedaviye ilk bir saat için ipratropium bromür eklenebilir [16,38,39] ve 20 dakika ara ile 3 sefer verilebilir (doz: ÖDİ 80 µg 2 puf veya nebulizatör ile 250 µg).

**Tablo 6.3.1. Beş yaş ve altındaki çocuklarda akut atak şiddeti [16]**

| Semptomlar                       | Hafif        | Şiddetli <sup>1</sup>                            |
|----------------------------------|--------------|--------------------------------------------------|
| Bilinç değişikliği               | Yok          | Ajite, konfüze, bulanık                          |
| Oksijen saturasyonu <sup>2</sup> | > %95        | < %92                                            |
| Konuşma <sup>3</sup>             | Cümlelerle   | Kelimelerle                                      |
| Nabız                            | < 100/dakika | > 200/dakika (0-3 yaş)<br>> 180/dakika (4-5 yaş) |
| Santral siyanoz                  | Yok          | Olabilir                                         |
| Hışıltı şiddeti                  | Değişken     | Hışıltı duyulmayabilir (sessiz akciğer)          |

<sup>1</sup> Bu özelliklerden herhangi birisi varsa şiddetli atak olduğunu gösterir.

<sup>2</sup> Oksijen saturasyonu oksijen ya da bronkodilatör tedaviden önce bakılmalıdır.

<sup>3</sup> Çocuğun gelişimi göz önünde bulundurulmalıdır.

**Tablo 6.3.2. Beş yaş ve altındaki çocuklarda hastane yatışı gerektiren durumlar [16]**

- Başvuru anında
  - Konuşma güçlüğü veya beslenme güçlüğüne eşlik ettiği solunum sıkıntısı
  - Siyanoz
  - Subkostal retraksiyon
  - Oda havasında SaO<sub>2</sub> < %92
  - Sessiz göğüs
- İlk tedaviye yanıtsızlık durumunda
  - 1-2 saat içinde 6 puf salbutamole yanıt vermemiş olmak (20 dakika ara ile 3 sefer 2'şer puf)
  - Başka ölçütlerde yarar sağlanmışsa da 3 sefer salbutamole karşın persistan takipne\*
- Hasta ailesinin evde tedaviyi doğru uygulayamayacak durumda olması

\* 0-2 ay > 60/dakika 2-12 ay > 50 dakika ve 1-5 yaş > 40 dakika.



**Magnezyum Sülfat:** Yeterli sayıda etkinlik ve güvenlik araştırması gerçekleştirilmediğinden beş yaş ve altı çocuklarda kullanımı tartışmalıdır Akut ağır atakta (örn.  $\text{SaO}_2 < \%92$ ) ve 2 yaş ve üstü çocuklarda, özellikle de semptom süresi 6 saati aşanlarda, nebülize KEBA ve ipratropiuma ek olarak nebülize izotonik magnezyum sülfat düşünülebilir. İntravenöz magnezyum sülfat (40-50 mg/kg, maksimum 2 g) yavaş infüzyon (20-60 dakika) olarak da kullanılmıştır [16,40].

Beş yaş ve altındaki çocuklarda akut atak tedavisi Tablo 6.3.3'te görülmektedir.

**Tedavi yanıtının ve ek bronkodilatör gerekliliğinin değerlendirilmesi [16]:** Şiddetli atak ile başvuran hastanın tedavi başlangıcından itibaren asgari bir saat süre ile izlenmesi gerekir.

- *İlk bronkodilatör tedaviye yeterli yanıt vermediğinde* 20 dakika aralıklar ile 2-6 puf salbutamol bir saat içinde toplam 3 sefer tekrarlanmalıdır. Bir saat içinde yeterince rahatlamayan hastalar hastaneye yatırılarak kısa süreli sistemik kortikosteroid ile tedavi edilmelidir.
- *İlk bronkodilatör tedaviye yeterli yanıt vermesine karşın semptomlar 3-4 saat içinde yinelediğinde* KEBA daha sık verilmeli (saatte bir 2-3 puf) ve tedaviye oral kortikosteroid eklenmelidir. Üç-dört saat içinde 10 puf salbutamole yeterli yanıt vermeyenler hastaneye yatırılarak tedavi edilmelidir. Yirmi dakika aralıklar ile 2-6 puf salbutamol bir saat içinde toplam 3 sefer tekrarlanmalıdır. Bir saat içinde yeterince rahatlamayan hastalar hastaneye yatırılarak kısa süreli sistemik kortikosteroid ile tedavi edilmelidir.
- *İlk bronkodilatör tedaviye yeterli yanıt verip semptomları 1-2 saat içinde tekrarlamayanlarda* ek bir tedaviye gerek yoktur. İn hale KEBA'ya 3-4 saat aralıklarla devam edilmelidir (24 saatte 10 pufa kadar) ve eğer semptomlar bir günü aşarsa inhale veya oral kortikosteroid eklenme endikasyonu vardır.

**Ek tedavi:** Atak için ek tedavi gereksinimi olduğunda inhale veya oral kortikosteroid veya lökotrien reseptör antagonisti (LTRA) düşünülebilir. Ancak LTRA ile elde edilen sonuçlar büyük bir yarar sağlamadığı yönündedir.

**Kontrol edici tedaviye devam etmek:** Eğer hasta İKS ve/veya LTRA şeklinde kontrol edici tedavi alıyorsa atak sırasında ve sonrasında tedaviye devam edilmelidir.

**İnhale kortikosteroid:** Önceden İKS tedavisi almayan hastalara birkaç hafta veya ay süresince günde 2 sefer olacak şekilde düşük-orta doz İKS tedavisi eklenebilir. Bazı çalışmalar yüksek doz İKS'nin de atak boyunca kullanılabileceğini göstermiştir [16,41-44].

**Oral kortikosteroid:** Şiddetli alevlenmelerde oral prednizolon (1-2 mg/kg maksimum 20 mg < 2 yaş; 30 mg 2-5 yaş) veya eşdeğeri veya intravenöz metilprednizolon (1 mg/kg 6 saate bir) uygulanır. 3-5 günlük bir tedavi çoğunlukla yeterlidir ve doz azaltmaya gerek kalmadan kesilebilir [16,46,47].

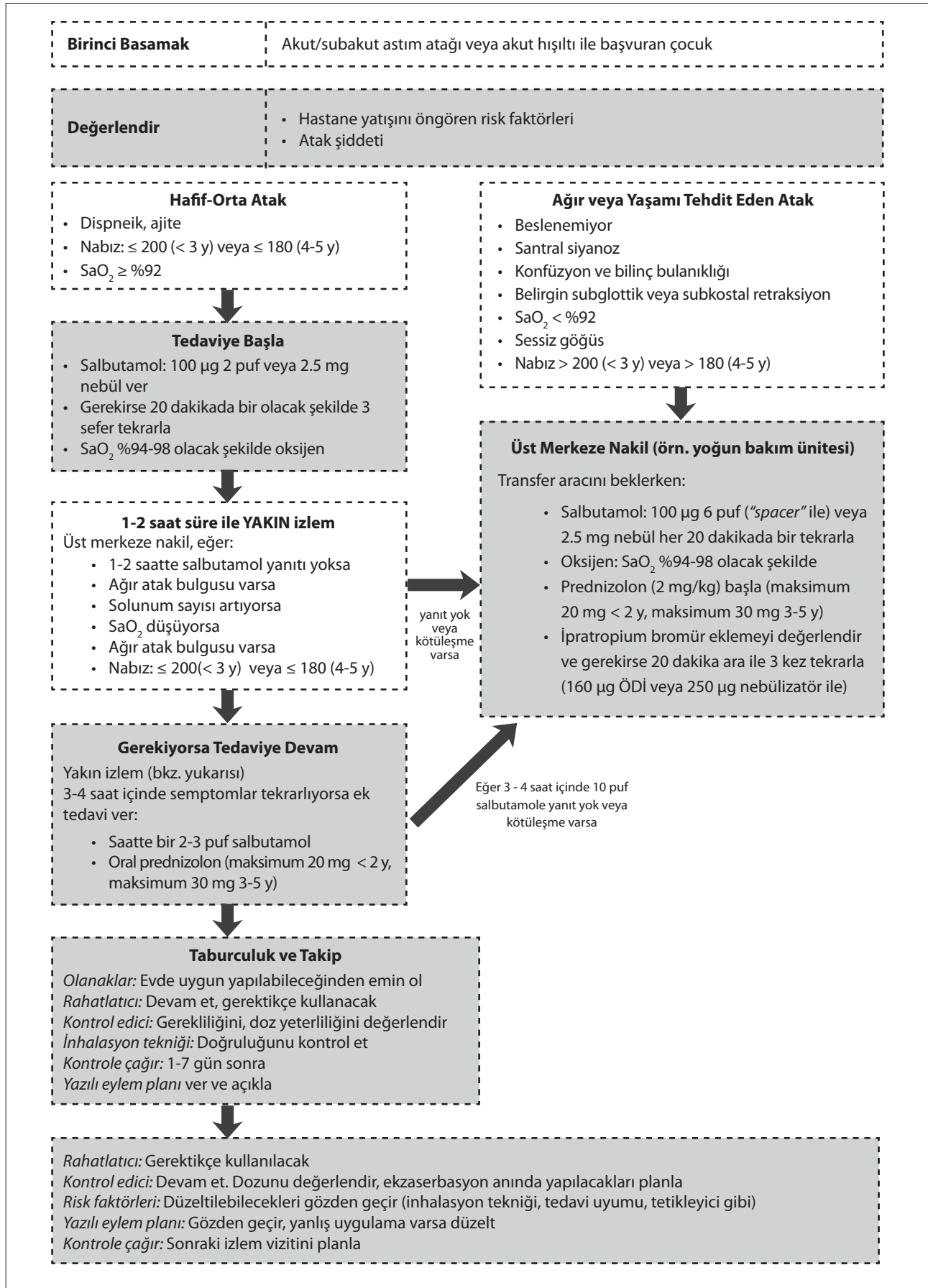
**Taburcu etmek ve atak sonrası izlem [16]:** Taburcu etmek için çocuğun durumunun stabil hale gelmesi gerekir. Atak geçiren çocukların gelecek dönemde yeni atak geçirme riski yüksek olduğundan takip edilmeleri gerekir. Taburcu edilmeden önce aşağıdaki tavsiyelerin verilmiş olması gerekir:

- Ebevey/bakıcı atak semptomlarını tanıyor hale gelmeli ve tetikleyicilerden sakınma önlemleri hakkında bilgilendirilmiş olmalıdır.
- Hastaya özel yazılı eylem planı verilmiş olmalıdır.
- İnhalasyon tekniği gözden geçirilmiş olmalıdır.
- Diğer tedavi planı ayrıntılandırılmış olmalıdır:
  - o KEBA kullanımı ihtiyaca göre yapılmalı ve kayıt edilmelidir. İhtiyaç zamanla alevlenme öncesi seviyeye inmelidir.
  - o İKS kullanıyorsa devam etmeli veya yeni başlandı ise ilk bir ay süre ile düşük orta doz kullanılmalı sonraki kullanım hastanın durumuna göre kararlaştırılmalıdır.
- Hastanın ilaçlarını temin ettiğinden veya edeceğinden emin olunmalıdır.
- Ailenin sosyal durumuna ve hastanın kliniğine göre değişmekle birlikte en az 2-7 gün sonra ve 1-2 ay sonra hasta tekrar değerlendirilmelidir.

Birinci basamakta beş yaş altı çocuklarda akut astım ve hışıltı tedavisi algoritması Şekil 6.3.1'de görülmektedir.

**Tablo 6.3.3. Beş yaş ve altındaki çocuklarda akut atak tedavisi [16]**

| Tedavi                    | Doz ve Uygulama                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Oksijen                   | Amaç $\text{SaO}_2$ %94-98 olması; yüz maskesi ile verilenin %24'ü ulaşır.                                                                                                                                                                                                                                   |
| Kısa etkili beta2-agonist | Salbutamol "spacer" ile 2-6 puf veya nebülizatör ile 2.5 mg, bir saat boyunca 20 dakikada bir* verilir. Daha sonra atak şiddeti yeniden değerlendirilir. Eğer semptomlar devam ediyorsa veya tekrarlırsa saatte bir 2-3 puf verilir. 3-4 saat içinde salbutamol ihtiyacı >10 puf ise hastane yatışı gerekir. |
| Kortikosteroid            | Oral prednizolon (1-2 mg/kg maksimum 20 mg < 2 yaş; 30 mg 2-5 yaş) veya intravenöz metilprednizolon 1 mg/kg 6 saatte bir                                                                                                                                                                                     |
| <b>Diğer ek tedaviler</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| İpratropium bromid        | Orta ağır astım atağında ipratropium bromür 1 saat boyunca her 20 dakikada bir 2 puf 80 µg (veya nebülizatör ile 250 µg)                                                                                                                                                                                     |
| Magnezyum sülfat          | ≥ 2 yaş ağır atakta nebülize izotonik magnezyum sülfat (150 mg) 3 doz olarak ilk bir saatte                                                                                                                                                                                                                  |



Şekil 6.3.1. Birinci basamakta beş yaş ve altı çocuklarda akut astım ve hışıltı tedavisi [16].

## KAYNAKLAR

- Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 2004;59:469-78.
- Simpson CR, Sheikh A. Trends in the epidemiology of asthma in England: a national study of 333,294 patients. *J R Soc Med* 2010;103:98-106.
- Bisgaard H, Szefer S. Prevalence of asthma-like symptoms in young children. *Pediatr Pulmonol* 2007;42:723-8.
- Kuehni CE, Strippoli MP, Low N, Brooke AM, Silverman M. Wheeze and asthma prevalence and related healthservice use in white and south Asian pre-schoolchildren in the United Kingdom. *Clin Exp Allergy* 2007;37:1738-46.
- Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med* 1995;332:133-8.
- Sly PD, Boner AL, Bjorksten B, et al. Early identification of atopy in the prediction of persistent asthma in children. *Lancet* 2008;372:1100-6.
- Sahiner UM, Buyuktiryaki AB, Yavuz ST, Yilmaz EA, Cavkaytar O, Tuncer A, et al. The spectrum of aeroallergen sensitization in children diagnosed with asthma during first 2 years of life. *Allergy Asthma Proc* 2013;34:356-61.
- Heikkinen T, Jarvinen A. The common cold. *Lancet* 2003;361:51-9.
- Caudri D, Wijga A, CM AS, et al. Predicting the long-term prognosis of children with symptoms suggestive of asthma at preschool age. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:903.
- Sahiner UM, Buyuktiryaki B, Cavkaytar O, Yilmaz EA, Soyler O, Sackesen C, et al. Recurrent wheezing in the first three years of life: short-term prognosis and risk factors. *J Asthma* 2013;50:370-5.
- Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J* 2008;32:1096-110.
- Henderson J, Granell R, Heron J, et al. Associations of wheezing phenotypes in the first 6 years of life with atopy, lung function and airway responsiveness in mid-childhood. *Thorax* 2008;63:974-80.
- Spycher BD, Silverman M, Brooke AM, Minder CE, Kuehni CE. Distinguishing phenotypes of childhood wheeze and cough using latent class analysis. *Eur Respir J* 2008;31:974-81.
- Schultz A, Devadason SG, Savenije OE, Sly PD, Le Souef PN, Brand PL. The transient value of classifying preschool wheeze into episodic viral wheeze and multiple trigger wheeze. *Acta Paediatr* 2010;99:56-60.
- Savenije OE, Kerkhof M, Koppelman GH, Postma DS. Predicting who will have asthma at school age among preschool children. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:325-31.
- Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. Revised 2015. [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
- Pedersen S. Preschool asthma not so easy to diagnose. *Prim Care Respir J* 2007;16:4-6.
- Bacharier LB, Guilbert TW, Zeiger RS, et al. Patient characteristics associated with improved outcomes with use of an inhaled corticosteroid in preschool children at risk for asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:1077-82.
- Singer F, Luchsinger I, Inci D, et al. Exhaled nitric oxide in symptomatic children at preschool age predicts later asthma. *Allergy* 2013;68:531-8.
- 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.
- Bisgaard H, Allen D, Milanowski J, Kalev I, Willits L, Davies P. Twelve-month safety and efficacy of inhaled fluticasone propionate in children aged 1 to 3 years with recurrent wheezing. *Pediatrics* 2004;113:e87-94.
- Adams NP, Bestall JB, Malouf R, Lasserson TJ, Jones PW. Inhaled beclomethasone versus placebo for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD002738.
- Bisgaard H, Zielen S, Garcia-Garcia ML, Johnston SL, Gilles L, Menten J, Tozzi CA, 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.
- Papi A, Nicolini G, Baraldi E, Boner AL, Cutrera R, Rossi GA, et al. Beclomethasone and Salbutamol Treatment (BEST) for Children Study Group. Regular vs prn nebulized treatment in wheeze preschool children. *Allergy* 2009;64:1463-71.
- Zeiger RS, Mauger D, Bacharier LB, Guilbert TW, Martinez FD, Lemanske RF Jr, et al; CARE Network of the National Heart, Lung, and Blood Institute. Daily or intermittent budesonide in preschool children with recurrent wheezing. *N Engl J Med* 2011;365(21):1990-2001.
- Knorr B, Franchi LM, Bisgaard H, et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years. *Pediatrics* 2001;108:E48.
- 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.
- Papi A, Nicolini G, Baraldi E, et al. Regular vs prn nebulized treatment in wheeze preschool children. *Allergy* 2009;64:1463-71.
- Zeiger RS, Mauger D, Bacharier LB, et al. Daily or intermittent budesonide in preschool children with recurrent wheezing. *N Engl J Med* 2011;365:1990-2001.
- 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.
- Szefer SJ, Baker JW, Uryniak T, Goldman M, Silkoff PE. Comparative study of budesonide inhalation suspension and montelukast in young children with mild persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1043-50.
- Buyuktiryaki AB, Civelek E, Can D, Orhan F, Aydogan M, Reisli I, et al. Predicting hospitalization in children with acute asthma. *J Emerg Med* 2013;44:919-27.
- Grant CC, Duggan AK, De Angelis C. Independent parental administration of prednisone in acute asthma: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Pediatrics* 1995;96:224-9.
- Oommen A, Lambert PC, Grigg J. Efficacy of a short course of parent-initiated oral prednisolone for viral wheeze in children aged 1-5 years: randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:1433-8.
- Vuillermin P, South M, Robertson C. Parent-initiated oral corticosteroid therapy for intermittent wheezing illnesses in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD005311.
- Robertson CF, Price D, Henry R, et al. Short-course montelukast for intermittent asthma in children: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:323-9.
- Bacharier LB, Phillips BR, Zeiger RS, et al. Episodic use of an inhaled corticosteroid or leukotriene receptor antagonist in preschool children with moderate-to-severe intermittent wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:1127-35.
- Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA. Anticholinergics in the treatment of children and adults with acute asthma: a systematic review with meta-analysis. *Thorax* 2005;60:740-6.

39. Griffiths B, Ducharme FM. Combined inhaled anticholinergics and short-acting beta2-agonists for initial treatment of acute asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;8:CD000060.
40. Powell C, Kolamunnage-Dona R, Lowe J, et al. Magnesium sulphate in acute severe asthma in children (MAGNETIC): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2013;1:301-8.
41. Ducharme FM, Lemire C, Noya FJ, et al. Preemptive use of high-dose fluticasone for virus-induced wheezing in young children. *N Engl J Med* 2009;360:339-53.
42. Bisgaard H, Hermansen MN, Loland L, Halkjaer LB, Buchvald F. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. *N Engl J Med* 2006;354:1998-2005.
43. Connett G, Lenney W. Prevention of viral induced asthma attacks using inhaled budesonide. *Arch Dis Child* 1993;68:85-7.
44. Svedmyr J, Nyberg E, Thunqvist P, Asbrink-Nilsson E, Hedlin G. Prophylactic intermittent treatment with inhaled corticosteroids of asthma exacerbations due to airway infections in toddlers. *Acta Paediatr* 1999;88:42-7.
45. Rowe BH, Spooner C, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW. Early emergency department treatment of acute asthma with systemic corticosteroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2001:CD002178.
46. Panickar J, Lakhanpaul M, Lambert PC, et al. Oral prednisolone for preschool children with acute virus-induced wheezing. *N Engl J Med* 2009;360:329-38.
47. Webb MS, Henry RL, Milner AD. Oral corticosteroids for wheezing attacks under 18 months. *Arch Dis Child* 1986;61:15-9.

## BÖLÜM 7

ASTIM-KOAH OVERLAP SENDROMU  
TANI ve TEDAVİSİ

## ANAHTAR NOKTALAR

- AKOS, persistan hava akımı kısıtlaması olan olgularda astım ve KOAH özelliklerinin birbirine yakın oranlarda eşlik etmesidir.
- Prevalansı %15-20 arasında değişmektedir.
- KOAH'lı bir hastada reverzibl hava yolu obstrüksiyonu olması ve astımlı bir hastada persistan hava akımı kısıtlaması bulunması durumunda AKOS akla getirilmelidir. Tanısında kullanılacak kriterler GINA ve GOLD kılavuzlarında belirlenmiştir.
- AKOS tedavisi ağır astım veya sık atak ile seyreden KOAH tedavisinden farklı değildir. Tedavinin amacı semptomları kontrol altına almak veya azaltmak, atak, solunum fonksiyon kayıpları ve ilaç yan etkilerinden oluşan riskleri azaltmaktır.

Astım-KOAH Overlap Sendromu (AKOS) ilk defa GINA ve GOLD 2014 rehberlerinde objektif olarak **“persistan hava akımı kısıtlaması olan olgularda astım ve KOAH özelliklerinin birbirine yakın oranlarda eşlik etmesidir”** şeklinde tanımlanmıştır [1]. Persistan hava akımı kısıtlaması olan (post bronkodilatör  $FEV_1/FVC < \%70$ ), sigara öyküsü olan astımlı hastada veya çocukluk çağı astımı öyküsü olan, solunum fonksiyon testlerinde reverzibilitesi ve eozinofilisi olan KOAH'lı hastada AKOS akla getirilmelidir [2].

Bu hastaların semptomları kronik bir hava yolu hastalığı olduğunu gösterir ama astım, AKOS veya KOAH ayırıcı tanısında semptomlar ve niteliklerinin sensitivite ve spesifitesi düşüktür. Her üç hastalığı birbiriyle karşılaştıran klinik özellikler Tablo 7.1'de görülmektedir.

GINA-GOLD ortak kılavuzunda da astım veya KOAH özelliklerinden üç veya daha fazla benzer sayıda özelliğe sahip olanların AKOS olarak tanımlanabileceği belirtilmektedir (Tablo 7.2) [1-3].

## Prevalans

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda AKOS prevalansı %15-20 arasında bildirilmektedir. Bu oran çalışmalardaki astım ve KOAH tanı kriterlerine ve hastaların yaş gruplarına

göre değişmektedir. AKOS tanısı solunum fonksiyon testleri (SFT)'ne göre konulduğunda, bir retrospektif çalışmada prevalans %17 olarak bildirilirken, prospektif çalışmalarda %60'a kadar yükselmektedir. Wellington Solunum araştırmasında 3500 katılımcıda yapılan anketlerde tomografi, SFT ya da her iki kriter alınarak değerlendirilen hastaların %20'sinde KOAH tanısı konulmuş ve %55'inde ek olarak astım kliniği de bulunduğu ortak klinik tabloyu ifade eden AKOS olarak tanımlanmışlardır [4].

GEIRD (Gene Environment Interactions in Respiratory Diseases) çalışmasında (n= 8360); doktor tanılı astım-KOAH overlap oranı 20-44 yaş arasında %1.6, 45-64 yaş arasında %2.1 ve 65-84 yaş arasında %4.5'tir [5]. KOAH'ın genetik temeli ve fenotiplerini araştıran çok merkezli COPD Gene çalışmasına alınan 915 KOAH'lı hasta içinde 119 (%13) olgu AKOS olarak tanımlanmıştır [6]. “The UC Davis Asthma Network (UCAN)” ağır astım kliniğinde AKOS prevalansı ağır astım olgularının yarısı kadardır (%24.3 vs. %52.9, p= 0.0009) [7].

## Solunum Fonksiyon Testleri

KOAH'lı bir hastada reverzibl hava yolu obstrüksiyonu (400 µg salbutamol veya 1000 µg terbutalin sonrası  $FEV_1$ 'de bazal değere göre  $> \%12$  ve  $> 200$  mL artış) varsa, astımlı bir hastada ise persistan hava akımı kısıtlaması varsa AKOS akla getirilmelidir [2,8,9]. Bu olgularda DLCO düşüklüğü, statik hiperinflasyon bulguları, bronş aşırı duyarlılığı ve PEF değişkenliği fonksiyonel duruma eşlik edebilir, ancak şart değildir [1,7,8,10-13]. AKOS'daki solunum fonksiyonları ile ilgili özellikler astım ve KOAH ile karşılaştırmalı olarak Tablo 7.3'te görülebilir.

## Radyolojik Özellikler

AKOS'un radyolojik özellikleriyle ilgili çok az veri vardır. Bunlara göre AKOS'lu olgularda özellikle erken evrelerde radyolojik bulgularda özellik saptanmayabilir. Ancak hastalık ağırlığı arttıkça hiperinflasyon, hava yolu duvar kalınlığında artış, hava hapsi, saydamlık artışı, buller veya amfizematöz değişiklikler de görülebilmektedir [1,2,14]. Sonuçta radyolojik bulgular ağır astım ve KOAH'taki radyolojik bulgulara benzerdir.



**Tablo 7.1. Astım, KOAH ve AKOS'un genel özellikleri**

| Özellik                                | Astım                                                                                                                           | KOAH                                                                                                                                             | AKOS                                                                                                            |
|----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Başlangıç yaşı                         | Genellikle çocuklukta başlar ama her yaşta da olabilir.                                                                         | Genellikle > 40 yaş                                                                                                                              | Genellikle ≥ 40 yaş, ama çocuklukta ve gençlikte de hastanın yakınmaları olabilir.                              |
| Solunum semptomlarının özelliği        | Zamanla değişir, sıklıkla aktiviteyi kısıtlar, egzersiz, stres, gülme, toz veya allerjene maruziyetle artar.                    | Kronik, genellikle sürekli. Özellikle egzersiz sırasında artar. Bazen daha iyi, bazen daha kötü olabilir.                                        | Egzersiz dispnesi kalıcıdır, ama ağırlığı değişken olabilir.                                                    |
| Solunum fonksiyonu                     | Normal olabilir. Hava yolu obstrüksiyonu olabilir. Bronş hiperreaktivitesi vardır. Yeni veya geçmişte reverzibilite pozitifdir. | FEV <sub>1</sub> tedaviyle düzelebilir, ama tedavi sonrasında dahi persistan hava akımı kısıtlaması vardır (post-BD FEV <sub>1</sub> /FVC < 0.7) | Hava yolu obstrüksiyonu reverzibl olmasına karşın persistan hava akımı kısıtlanması vardır. Değişkenlik vardır. |
| Semptomlar arasında solunum fonksiyonu | Normal olabilir.                                                                                                                | Hava yolu obstrüksiyonu ve hava akımı kısıtlanması kalıcıdır.                                                                                    | Hava yolu obstrüksiyonu ve hava akımı kısıtlanması kalıcıdır.                                                   |
| Öykü veya aile öyküsü                  | Birçok hastanın allerjisi vardır ve çocuklukta astım veya ailede astım öyküsü vardır.                                           | Zararlı gaz, sigara veya biomas maruziyet öyküsü vardır.                                                                                         | Sıklıkla astım tanılıdır, allerji ve ailede astım öyküsü ve/veya zararlı gazlara maruziyet öyküsü vardır.       |
| Klinik süreç                           | Sıklıkla kendiliğinden veya tedaviyle düzelir.                                                                                  | Yıllar içinde tedaviye rağmen genellikle yavaş yavaş ilerler.                                                                                    | Semptomlar tedaviyle azalır. Ancak genel olarak ilerler ve tedaviye ihtiyacı fazladır.                          |
| Akciğer grafisi                        | Genellikle normaldir.                                                                                                           | Ciddi hava hapsi ve KOAH'ın diğer değişiklikleri vardır.                                                                                         | KOAH'a benzerdir.                                                                                               |
| Ataklar                                | Ataklar olur ama tedaviyle atak riski oldukça azalabilir.                                                                       | Ataklar tedaviyle azalabilir.                                                                                                                    | Ataklar KOAH'dan daha sık olabilir ama tedaviyle azalır.                                                        |
| Hava yolu inflamasyonu                 | Eozinofil ve/veya nötrofil ağırlıklıdır.                                                                                        | Balgamda nötrofil ± eozinofil, hava yollarında lenfositler ve sistemik inflamasyon olabilir.                                                     | Eozinofil ve nötrofil ağırlıklıdır.                                                                             |

Post-BD: Post-bronkodilatör, FEV<sub>1</sub>: Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm, FVC: Zorlu vital kapasite, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, AKOS: Astım-KOAH overlap sendromu.

**Tablo 7.2. AKOS tanısında kullanılabilecek astım ve KOAH özellikleri ile tedavi seçenekleri [1]**

|                            | Astım                                                                                                             | KOAH                                                                                                     |
|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Başlangıç yaşı             | <input type="checkbox"/> < 20 y                                                                                   | <input type="checkbox"/> > 40 y                                                                          |
| Semptom özellikleri        | <input type="checkbox"/> Dakikalar, saatler ve günler içinde semptomlarda değişkenlik                             | <input type="checkbox"/> Tedaviye rağmen semptomların ortadan kalkmaması                                 |
|                            | <input type="checkbox"/> Semptomların gece ve sabaha karşı kötüleşmesi                                            | <input type="checkbox"/> İyi ve kötü günler olabilir ancak her zaman günlük semptom ve egzersiz dispnesi |
|                            | <input type="checkbox"/> Tetikleyicilerle ortaya çıkan semptomlar                                                 | <input type="checkbox"/> Kronik öksürük ve balgam çıkarma, tetikleyicilerle ilişkisiz dispne             |
| Solunum fonksiyonları      | <input type="checkbox"/> Değişken hava yolu obstrüksiyonu (SFT veya PEF ile)                                      | <input type="checkbox"/> Persistan hava akımı kısıtlanması (post BD FEV <sub>1</sub> /FVC < 0.7)         |
| Semptomsuz dönemlerde SFT  | <input type="checkbox"/> Normal                                                                                   | <input type="checkbox"/> Anormal                                                                         |
| Özgeçmişi ve aile hikayesi | <input type="checkbox"/> Önceden doktor tanılı astım                                                              | <input type="checkbox"/> Doktor tanılı KOAH, kronik bronşit veya amfizem                                 |
|                            | <input type="checkbox"/> Ailede astım allerji öyküsü                                                              | <input type="checkbox"/> Tütün veya biomass maruziyeti                                                   |
| Hastalık gidişatı          | <input type="checkbox"/> Zamanla semptomlarda kötüleşme yok, mevsimsel veya yıldan yıla değişkenlik               | <input type="checkbox"/> Zaman içinde yavaş progresyon                                                   |
|                            | <input type="checkbox"/> Spontan ya da tedavi ile düzelmeye, BD'ye hızlı yanıt ya da İKS'ye haftalar içinde yanıt | <input type="checkbox"/> KEBA kısmi rahatlama sağlar                                                     |
| Akciğer grafisi            | <input type="checkbox"/> Radyoloji normal                                                                         | <input type="checkbox"/> Şiddetli hava hapsi                                                             |

Tablo 7.2. AKOS tanısında kullanılabilecek astım ve KOAH özellikleri ve tedavi seçenekleri [1] (devamı)

| Tanı                   | ≥ 3 astım özelliği                                                                                                   | Bazı astım özellikleri                      | Her iki hastalıktan ≥ 3 ve benzer sayıda özellikler                                                                                                  | Bazı KOAH özellikleri                                                    | ≥ 3 KOAH özelliği                                                                                       |
|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>TANIDA KESİNLİK</b> | <b>ASTIM</b>                                                                                                         | <b>OLASI ASTIM</b>                          | <b>AKOS</b>                                                                                                                                          | <b>OLASI KOAH</b>                                                        | <b>KOAH</b>                                                                                             |
| <b>TEDAVİ</b>          | İKS + UEBA<br>(tek başına UEBA kullanılmaz) <b>LTRA</b><br><b>Tiotropium</b><br><b>Omalizumab</b><br><b>Teofilin</b> | İKS + UEBA<br>(tek başına UEBA kullanılmaz) | İKS +<br>UEBA ve/veya <b>UEAK</b>                                                                                                                    | UEBA ve/veya <b>UEAK</b><br>± <b>İKS</b><br>(tek başına İKS kullanılmaz) | UEBA ve/veya <b>UEAK ± İKS</b><br>(tek başına İKS kullanılmaz)<br><b>Roflumilast</b><br><b>Teofilin</b> |
|                        | Sigaranın bırakılması<br>Varsa komorbiditelerin tedavisi<br>Yazılı tedavi planı düzenlenmesi                         |                                             | Sigaranın bırakılması<br>Gerekirse uzun süreli oksijen tedavisi<br>Fiziksel egzersiz/pulmoner rehabilitasyon<br>Aşılama<br>Komorbiditelerin tedavisi |                                                                          |                                                                                                         |

SFT: Solunum fonksiyon testi, BD: Bronkodilatör, İKS: İnhal e kortikosteroid, FEV<sub>1</sub>: Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm, KEBA: Kısa etkili beta2-agonist, UEBA: Uzun etkili beta-agonist, UEAK: Uzun etkili antikolinergik.

Tablo 7.3. Astım, KOAH ve AKOS'ta solunum fonksiyon testi özellikleri

| Spirometri                                                                                                 | Astım                                                                                                        | KOAH                                                                                                                                           | AKOS                                                                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Post-BD FEV<sub>1</sub>/FVC normal</b>                                                                  | Tanı ile uyumlu                                                                                              | Tanı ile uyumsuz                                                                                                                               | Tanı ile uyumsuz                                                                |
| <b>Post-BD FEV<sub>1</sub>/FVC &lt; 0.7</b>                                                                | Persistan hava akımı kısıtlanmasını gösterir ama kendiliğinden veya tedavi ile düzelebilir.                  | Tanı için gerekli (GOLD)                                                                                                                       | Tanı ile uyumlu                                                                 |
| <b>Beklenen FEV<sub>1</sub> ≥ %80</b>                                                                      | Olabilir (astım kontrol altında ise veya hafif hastalıkta)                                                   | GOLD sınıflamasına göre eğer post-BD FEV <sub>1</sub> /FVC < 0.7 ise (hastalık sınıflamasında A veya B) hafif hava yolu darlığı ile uyumludur. | Hafif AKOS ile uyumlu                                                           |
| <b>Beklenen FEV<sub>1</sub> &lt; %80</b>                                                                   | Olabilir. Ancak bu olgular atak için risk grubundadır.                                                       | Hava yolu obstrüksiyonunun ağırlığı, mortalite ve atak için risk göstergesidir.                                                                | Hava yolu obstrüksiyonunun ağırlığı, mortalite ve atak için risk göstergesidir. |
| <b>Post-BD FEV<sub>1</sub>'de bazale göre &gt; %12 ve 200 mL artış (reverzibl hava yolu obstrüksiyonu)</b> | Beklenen bulgudur. Ancak hastalık kontrol altında ise veya kontrol edici ilaç kullanılıyorsa görülmeyebilir. | Görülebilir. Özellikle FEV <sub>1</sub> düşük olduğunda daha da sıktır.                                                                        | Sıktır. FEV <sub>1</sub> düşük olduğunda daha da sıktır.                        |
| <b>Post-BD FEV<sub>1</sub>'de bazaldan &gt; %12 ve 400 mL artış</b>                                        | Astım olasılığı yüksektir.                                                                                   | KOAH için nadirdir.                                                                                                                            | AKOS ile uyumludur.                                                             |

Post-BD: Post-bronkodilatör, FEV<sub>1</sub>: Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm, FVC: Zorlu vital kapasite.

### AKOS'ta Tedavi

AKOS'un tedavisi aslında ağır astım veya semptomları fazla olan ve sık atak geçiren KOAH grubunun tedavisinden farklı değildir. Bahsedilen her iki hastalıkta olduğu gibi AKOS tedavisinin de amacı semptomları kontrol altına almak veya azaltmak, atak, solunum fonksiyon kayıpları ve ilaç yan etkilerinden oluşan riskleri azaltmaktır. GINA ve GOLD 2015 rehberleri AKOS'da kombine tedavi önerileri sunmuşlardır (Tablo 7.2) [1]. Tedavinin olmazsa olmazı inhale kortikosteroidler (İKS)'dir. İKS'ler mutlaka bir uzun etkili bronkodilatör, ilk tercih olarak da uzun etkili beta-agonist (UEBA) ile kombine edilmelidir. Astımlı hastalarda olduğu gibi AKOS'lu olgularda da UEBA monoterapisinden mutlaka kaçınmak gereklidir.

İKS'lerin erken başlanması ve dozun astımda olduğu gibi **hastalık kontrolüne, solunum fonksiyonlarına ve/veya balgam eozinofilisine** göre ayarlanması önerilmektedir. Ağır olgularda **İKS + UEBA + UEAK** yani üçlü tedavi verilmelidir. İnhaler steroidin kesilmesinin bu grup hastada astımda olduğu gibi atağa neden olabileceği unutulmamalıdır [1-3,8,9]. Hastanın klinik özelliklerine göre, astım ve KOAH'daki fenotipik tedavide olduğu gibi bu tedavilere diğer ilaçlar da eklenebilir (Tablo 7.2) [1,2,8].

AKOS tedavisi tüm bu farmakolojik tedavilerin yanı sıra diğer tedavi stratejilerini de kapsamalıdır. Bunlar; sigaranın bırakılması, pulmoner rehabilitasyon, aşılar, GINA ve GOLD rehberlerinde belirtildiği gibi komorbiditelerin belirlenmesi, tedavisi ve kontrolüdür (Tablo 7.2) [1].

AKOS düşünülen ancak aşağıdaki özelliklere sahip hastalar bu konuda deneyimli bir üst merkeze sevk edilmelidirler (2):

- Tedaviye rağmen persistan semptomlar ve atakların varlığı,
- Tanıda belirsizlik ve başka tanı olasılığı,
- Astım veya KOAH ile uyumlu olmayan atipik semptomların varlığı,
- Tedaviyi etkileyen yoğun komorbiditelerin varlığı.

#### KAYNAKLAR

1. Diagnosis of Diseases of Chronic Airflow Limitation: Asthma, COPD and Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS) GINA, GOLD. <http://www.goldcopd.org>
2. Şen E, Oğuzülgen İK, Bavbek S, Günen H, Kıyan E, Türkteş H, et al. Astım KOAH Overlap Sendromu. *Tuberk Toraks* 2015;63:265-77.
3. Mauad T, Dolnikoff M. Pathologic similarities and differences between asthma and chronic obstructive pulmonary diseases. *Curr Opin Pulm Med* 2008;14:31-8.
4. Bateman ED, Reddel HK, Van Zyl-Smit RN, Agusti A. The asthma-COPD overlap syndrome: towards a revised taxonomy of chronic airways disease. *Lancet Respir Med* 2015. Published online August 6, 2015, [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00254-4](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00254-4).
5. de Marco R, Pesce G, Marcon A, Accordini S, Antonicelli L, Bugiani M, et al. The coexistence of asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): Prevalence and risk factors in young, middle-aged and elderly people from the general population. *PLoS One* 2013;10;8:e62985.
6. Hardin M, Silverman EK, Barr RG, Hansel NH, Schroeder BJ, Hardin, et al. The clinical features of the overlap between COPD and asthma. *Respir Research* 2011; 12:127.
7. Zeki AA, Schivo M, Chan A, Albertson TE, Louie S. The Asthma-COPD Overlap Syndrome: a common clinical problem in the elderly. *J Allergy (Cairo)* 2011;2011:861-926.
8. Louie S, Zeki AA, Schivo M, Chan AW, Yoneda KY, Avdalovic M, et al. The asthma-COPD overlap syndrome: pharmacotherapeutic considerations. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2013;6:197-219.
9. Soler-Cataluna JJ, Cosio B, Izquierdo JL, Lopez-Campos JL, Marin JM, Agüero R, et al. Consensus document on the Overlap Phenotype COPD-Asthma in COPD. *Arch Bronchopneumol* 2012;48:331-7.
10. Bujarski S, Parulekar AD, Sharafkhan A, Hanania NA. The Asthma COPD Overlap Syndrome (ACOS). *Curr Allergy Asthma Rep* 2015;15:6-10.
11. Soriano JB, Davis KJ, Coleman B, Visick G, Mannino D, Pride NB. The proportional Venn diagram of obstructive lung disease: two approximations from the United States and the United Kingdom. *Chest* 2003;124:474-81.
12. Gibson PG, Simpson JL. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? *Thorax* 2009;64:728-35.
13. Papaiwannou A, Zarogoulidis P, Porpodis K, Spyrtos D, Kioumis I, Pitsiou G, et al. Asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS): current literature review. *Thorac Dis* 2014;6(Suppl 1):S146-S151.
14. Yoshida M, Nakano T, Fukuyama S, Matsumoto T, Eguchi M, Moriwaki A, et al. Effects of tiotropium on lung function in severe asthmatics with or without emphysematous changes. *Pulm Pharmacol Ther* 2013;26:159-16.