

GÖĞÜS HASTALIKLARI MODÜL 1

ASTIM

Prof. Dr. Gülfem E. Çelik
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları ABD
İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalı

TANIM VE EPİDEMİYOLOJİ

TANIM

Astım, çeşitli hücre ve hücresel elementin rol aldığı, hava yollarının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır [1-5]. Kronik inflamasyon, özellikle gece veya sabaha karşı gelişen, tekrarlayıcı özellik gösteren öksürük, göğüste sıkışıklık hissi ve hırıltılı solunumla karakterizedir ve havayollarında aşırı duyarlılığa neden olur. Bu ataklar yaygın olmakla birlikte kendiliğinden veya ilaçlar ile düzelen (reverzibl) değişken hava yolu obstrüksiyonu ile seyrederek. Mast hücreleri, eozinofiller ve T lenfositler bu inflamasyonda rol oynayan başlıca hücrelerdir [1-6].

EPİDEMİYOLOJİ

Astım, dünyanın pek çok ülkesinde önemli bir morbidite nedenidir. Astımın tüm dünyada yaklaşık 300 milyon ülkemizde ise yaklaşık 3.5 milyon kişiyi etkilediği tahmin edilmektedir [1-3]. 2025 te bu rakamın 400 milyon kişiye ulaşması beklenmektedir. Ancak ülkeler bazında verilen prevalans rakamlarının karşılaştırılması kullanılan yöntemlerin farklı olması nedeni zorluk taşır. Sorulan sorular, örneklem seçimi, örneklem büyüklüğü, kullanılan tanı yöntemleri gibi parametreler araştırmalarda

değişkenlik göstermektedir [7,8]. Standardizasyonu sağlamak amacı ile 1990'lı yıllarda çocuklar için ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood), erişkinler için de ECRHS (European Community Respiratory Health Survey) olmak üzere 2 adet çok merkezli ve pek çok ülkeyi kapsayan epidemiyolojik çalışmalar başlatılmıştır.

ISAAC çalışması 6-7 ve 13-14 yaş grubu olmak üzere 2 farklı çocuk grubunda astım ve allerjik hastalıklar prevalansını 61 ülkeden toplam 155 merkezde araştırmıştır [9-11]. Birinci aşamada; anket yöntemi ile “son 12 ayda wheezing” ve “herhangi bir dönemde astım” sıklığı değerlendirilmiştir. 6-7 yaş grubunda “son 12 ayda wheezing” prevalansı %4.1 ile %32 arasında değişmiş en düşük prevalans oranları Hindistan, Endonezya, İran ve Malezya’da, en yüksek oranlar ise Avustralya, Yeni Zelanda ve Panama’da saptanmıştır. 13-14 yaş grubunda ise “son 12 ayda wheezing” prevalansı %2.1 ile %32 arasında bulunurken en yüksek oranlar Avustralya, Yeni Zelanda, İrlanda Cumhuriyeti ve İngiltere’de saptanmıştır. “Yaşamın herhangi bir dönemde astım” için de benzer sonuçlar elde edilmiştir. Sonuçlar genel olarak değerlendirildiğinde ülkeler arası belirgin farklılıklar olduğu saptanmıştır.

Erişkinlerde astımın değerlendirildiği ECRHS çalışmasında, ağırlıklı olarak batı avrupada olmak üzere toplam 48 merkezde 20-44 yaş arası grupta ISAAC’tekine benzer bir şekilde astım prevalansında ülkelere göre farklılıklar saptanmıştır [12,13]. Astım prevalansı %2-3.3 ile en düşük Hindistan ve İtalya da %8-11.9 ile en yüksek Avustralya, Yeni Zelanda, ve İngiltere de saptanmıştır. “Wheezing” prevalansı, daha yüksek oranlarda ancak yine benzer dağılımla karşımıza çıkmaktadır.

Ülkemizde astım prevalansı değişen bölgelerde çocuklarda %0.7 ile %14.8 arasında, erişkinlerde ise %0.3 ile %7.6 arasında olarak saptanmıştır [14-31] **[Tablo 1]**.

Astım prevalansında değişim

Bazı ülkelerde astım prevalansında bir artış olduğu göze çarpmaktadır **[Tablo 2]** [32-34] . Bazı ülkelerde ise bu artış trendine rastlanmamıştır . Ülkemizde çocuklarda yapılmış çalışmalar da hırıltı/hışıltı semptomu tanımlayan çocuk sayısında yıllar içinde artış olduğu desteklenmekle birlikte [35] tersini gösteren değerlendirmeler de bulunmaktadır [36,37]. Astım prevalansındaki artış daha çok ingilizce konuşulan ülkelerde olmaktadır **[Tablo 2]** [32-34] .

Astım prevalansındaki artış birkaç faktör ile açıklanmaktadır. Astım tanısında kaydedilen önemli gelişmelerden sonra doktorların astım tanısını daha doğru koymaları bu faktörler arasında yer almakla birlikte kişilerin maruz kaldıkları risk faktörlerindeki değişikliklerin prevalans artışından asıl sorumlu faktör olduğu öne sürülmektedir.

Astımın maliyeti

Astım maliyeti direkt ve indirekt maliyetten oluşur [38-40]. Direkt maliyet kullanılan kaynakları (örn. ilaçlar, doktor muayenesi ve hastane giderleri gibi) içermektedir. Dolaylı maliyet ise, kaybedilen kaynakları (örn. hastalığa bağlı iş gücü kaybı, hastanın bakımına harcanan zaman, erken emeklilik veya ölüm gibi) içermektedir. Birçok ülkeden yapılan maliyet çalışmalarının gözden geçirildiği bir değerlendirmede, astıma bağlı direkt maliyetin ana bileşenini ayaktan hasta muayenesi ve acil servis başvurularından ziyade tedavi masraflarından oluştuğundan bahsedilmektedir [38-40]. Ağır ve kontrol altında olmayan astımda da maliyet diğer hastalık şiddetlerinden daha yüksektir [41,42]. Ülkemizde pediatrik yaş grubunda yapılan iki değerlendirmeden ilkinde maliyetin önemli bir kısmının poliklinik hastalarından ve ağır astımdan kaynaklandığı görülmüştür [43]. Çok merkezli yapılan diğer araştırmada ise sık doktor muayenesi, hastane yatışı ve ağır astım maliyetin önemli bileşenleri olarak bulunmuştur [44]. Erişkin astımlı hasta grubunda ise astım şiddeti arttıkça astım maliyetinin de arttığı gösterilmiştir [45]. Aynı hasta grubunun sekiz yıl ara ile değerlendirildiği diğer bir çalışmada, astımın direkt maliyetinin bir miktar artış trendinde olduğu ancak istatistiki farklılığa ulaşmadığı gözlenmiştir [46]. Maliyet bileşenlerine bakıldığında en yüksek maliyetin astım ilaçları (toplam maliyetin %45'i) ve hastane yatışlarından (toplam maliyetin %40'ı) kaynaklandığı görülmüştür [46].

Özet

- Astım tüm dünyada önemli bir morbidite nedenidir.
- Prevalans ülkelere göre değişim gösterir.
- Astım prevalansı ingiliz kökenli vatandaşların yaşadığı ülkelerde daha yüksektir
- Ülkemizde astım prevalansı çocuklarda %0.7 ile %14.8 arasında, erişkinlerde ise %0.3 ile %7.6 arasındadır.

- Bir çok ÷lkede astım prevalansı artmaktadır.
- Bunun ana nedeni doğru tanının artması ve çevresel risk faktörlerindeki değişmelerdir.
- Astım maliyeti ağır kontrol altında olmayan astımlı hastada en yüksektir.
- Maliyetin en önemli komponentini ilaç tedavisi oluşturmaktadır.

REFERENCES

1. Ulusal Astım Tanı ve Tedavi rehberi. Toraks Dergisi 2009 ; 1: Ek 10.
2. Global strategy for asthma management and prevention. National Institutes of Health publication. No:02-3659, 2006.
3. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. National asthma education and prevention program. J Allergy Clin Immunol 2007, 120 (suppl):s114-s138.
4. Dahl R, Björner L. Nordic consensus report on asthma management. Respir Med 2000; 94:299-327.
5. British Guideline on the management of asthma. Thorax 2003;58 (suppl I)
6. Miller S, Busse WW, Holgate ST. Cellular and mediator mechanisms of allergic inflammation. In eds: Holgate ST, Church MK, Lichtenstein ML. Allergy 2nd edition, Mosby international Lmt, Harcourt publishers Limited, Harcourt place, 32 Jamestown Road London NW1 7BY. 2001; 337-352.
7. Enarson DA, Vedal S, Schulzer M, et al. Asthma, asthmalike symptoms, chronic bronchitis, and the degree of bronchial hyperresponsiveness in epidemiologic surveys. Am Rev Respir Dis 1987; 136:613.
8. Jenkins MA, Clarke JR, Carlin JB, et al. Validation of questionnaire and bronchial hyperresponsiveness against respiratory physician assessment in the diagnosis of asthma. Int J Epidemiol 1996; 25:609.
9. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Lancet 1998; 351:1225.
10. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Eur Respir J 1998; 12:315.
11. Lai CK, Beasley R, Crane J, et al. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Thorax 2009; 64:476.

12. Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur Respir J* 1996; 9:687.
13. Sembajwe G, Cifuentes M, Tak SW, et al. National income, self-reported wheezing and asthma diagnosis from the World Health Survey. *Eur Respir J* 2010; 35:279.
14. Kendirli GS, Altintas 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.
15. Saraclar Y, Sekerel BE, Kalayci O, Cetinkaya F, Adalioglu G, Tuncer A, Tezcan S. Prevalence of asthma symptoms in school children in Ankara, Turkey. *Respir Med.* 1998;92:203-7.
16. Kalyoncu AF, Selcuk ZT, Karakoca Y, Emri AS, Coplu L, Sahin AA, Baris YI. Prevalence of childhood asthma and allergic diseases in Ankara, Turkey. *Allergy.* 1994;49:485-8.
17. Selcuk ZT, Caglar T, Enunlu T, Topal T. The prevalence of allergic diseases in primary school children in Edirne, Turkey. *Clin Exp Allergy.* 1997;27:262-9.
18. Turktas I, Selcuk ZT, Kalyoncu AF. Prevalence of asthma-associated symptoms in Turkish children. *Turk J Pediatr.* 2001;43:1-11.
19. Tug T, Acik Y. Prevalance of asthma, asthma like and allergic symptoms in the urban and rural adult population in Eastern Turkey. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2002;20:209-211.
20. Akcakaya N, Kulak K, Hassanzadeh A, Camcioglu Y, Cokugras H. Prevalence of bronchial asthma and allergic rhinitis in Istanbul school children. *Eur J Epidemiol.* 2000;16:693-9.
21. Ones U, Sapan N, Somer A, Disci R, Salman N, Guler N, Yalcin I. Prevalence of childhood asthma in Istanbul, Turkey. *Allergy.* 1997 ;52:570-5.
22. Dinmezel S, Ogus C, Erengin H, Cilli A, Ozbudak O, Ozdemir T. The prevalence of asthma, allergic rhinitis, and atopy in Antalya, Turkey. *Allergy Asthma Proc.* 2005;26:403-9.
23. Alper Z, Sapan N, Ercan I, Canitez Y, Bilgel N. Risk factors for wheezing in primary school children in Bursa, Turkey. *Am J Rhinol.* 2006;20:53-63.

24. Ozdemir N, Ucgun I, Metintas S, Kolsuz M, Metintas M. The prevalence of asthma and allergy among university freshmen in Eskisehir, Turkey. *Respir Med.* 2000;94: 536-41.
25. Sakar A, Yorgancioglu A, Dinc G, Yuksel H, Celik P, Dagyildizi L, Coskun E, Kaya E, Ozyurt B, Ozcan C. The prevalence of asthma and allergic symptoms in Manisa, Turkey. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2006; 2417-25.
26. Akkurt I, Sumer H, Ozsahin SL, Gonlugur U, Ozdemir L, Dogan O, Demir DA, Seyfikli Z. Prevalence of asthma and related symptoms in Sivas, Central Anatolia. *J Asthma.* 2003;40:551-6.
27. Zeyrek CD, Zeyrek F, Sevinc E, Demir E. Prevalence of asthma and allergic diseases in Sanliurfa, Turkey, and the relation to environmental and socioeconomic factors: is the hygiene hypothesis enough? *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2006;16:290-5.
28. 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.
29. Çelik G, Mungan D, Bavbek S, Sin B, Ediger D, Demirel Y, Misirligil Z. The prevalence of allergic diseases and atopy in Ankara, Turkey: a two-step population-based epidemiological study. *J Asthma.* 1999;36:281-90.
30. Kurt E, Metintaş S, Başığit 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: 566-574.
31. Kurt E, Metintaş S, Başığit 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
32. Eder W, Ege MJ, von Mutius E. The asthma epidemic. *N Engl J Med* 2006; 355:2226.
33. Masoli M, Fabian D, Holt S, et al. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 2004; 59:469.
34. Weiss KB, Wagener DK. Asthma surveillance in the United States. A review of current trends and knowledge gaps. *Chest* 1990; 98:179S.

35. Ones U, Akcay A, Tamay Z, Guler N, Zencir M. Rising trend of asthma prevalence among Turkish schoolchildren (ISAAC phases I and III). *Allergy*. 2006;61:1448-53.
36. Demir AU, Celikel 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.
37. Demir AU, Karakaya G, Bozkurt B, Sekerel BE, Kalyoncu AF. Asthma and allergic diseases in schoolchildren: third cross-sectional survey in the same primary school in Ankara, Turkey. *Pediatr Allergy Immunol*. 2004;15:531-8.
38. Barnes PJ, Jonsson B, Klim JB. The costs of asthma. *Eur Respir J* 1996;9:636-42.
39. Bahadori K, Doyle-Waters MM, Marra C, Lynd L, Alasaly K, Swiston J, et al. Economic burden of asthma. *BMJ Pulm Med* 2009;9:24.
40. Braman SS. The global burden of asthma. *Chest* 2006;130:4-12.
41. Sullivan SD, Rasouliyan L, Russo PA, Kamath T, Chipps BE; for the TENOR Study Group. Extent, patterns, and burden of uncontrolled disease in severe or difficult-to-treat asthma. *Allergy* 2007;62:126-33.
42. Seung SJ, Mittman N. Urgent care costs of uncontrolled asthma in Canada, 2004. *Can Respir J* 2005;12:435-6.
43. Beyhun NE, Cilingiroğlu N, Sekerel BE. The cost of childhood asthma and its determinants in Ankara, Turkey. *Turk J Pediatr* 2007;49:179-88.
44. 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.
45. Çelik GE, Bavbek S, Paşaoğlu G, Mungan D, Abadoğlu O, Harmanci E, et al. Direct medical cost of asthma in Ankara, Turkey. *Respiration* 2004;71:587-93.
46. Aydın Ö, Erkekl FÖ, Turan V, Yıldız B, Elmas T, Sönmez Ş, Çelik G, Mısırlıgil Z. Astımda direkt maliyeti etkileyen faktörler 8 yılda değişti mi? *Asthma Allergy Immunol* 2009;7:118-125

Tablo 1. Ülkemizde erişkinlerde astım prevalansı

Yıl	Bölge	n	Şimdiki Prevalans	Yöntem
1999 [29]	Ankara	1000	%3	ECRHS
2002 [22]	Antalya	1000	%9.4	ECRHS
2002 [19]	Elazığ	3591	%5.5 (kent) %3.3 (kırsal)	ECRHS
2003 [26]	Sivas	5448	%4.5	ECRHS
2006 [25]	Manisa	1336	%1.2	ECRHS
2009 [31]	Çok merkezli	25843	Kırsal : %8.5-11.2 Kent: %6.2-%7.5	ECRHS

Tablo 2. Astım epidemiyolojisindeki artış

Ülke	Yıllar	Yaş grubu	Astım prevalansı (%)
Avustralya	1982	8-11	12.9
	1992	8-11	19.3
Yeni Zelanda	1975	12-19	26.4
	1989	12-18	34
Galler	1973		6
	1988		12
Fransa	1969	21	3.3
	1982	21	5.4

ASTIM ORTAYA ÇIKIŞINDA RİSK FAKTÖRLERİ

TANIM

Astım, çeşitli hücre ve hücresel elementin rol aldığı, hava yollarının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır [1-5]. Kronik inflamasyon, özellikle gece veya sabaha karşı gelişen, tekrarlayıcı özellik gösteren öksürük, göğüste sıkışıklık hissi ve hırıltılı solunumla karakterizedir ve havayollarında aşırı duyarlılığa neden olur. Bu ataklar yaygın olmakla birlikte kendiliğinden veya ilaçlar ile düzelen (reverzibl) değişken hava yolu obstrüksiyonu ile seyreder. Mast hücreleri, eozinofiller ve T lenfositler bu inflamasyonda rol oynayan başlıca hücrelerdir [1-5].

Astım multifaktöriyel olarak ortaya çıkan bir hastalıktır. Çevresel ve kişiye özgü faktörler bu hastalığın ortaya çıkışında beraber rol alırlar [6-10].

KİŞİSEL FAKTÖRLER

Genetik yatkınlık

- Astım kalıtsal bir hastalıktır [6-8].
- Genetik özellikler tek başına ele alındığında genel olarak astım %5-10 oranında görülürken anne veya babadan birinin astımlı oluşu durumunda bu oran %20-30'a yükselmekte, anne ve babanın her ikisinin astımlı olması durumunda ise %60-70 gibi oldukça yüksek rakamlara ulaşmaktadır.
- Astımda birden fazla genin hastalığın ortaya çıkışında rol alabileceği gösterilmiştir. Bu genlerin atopi, hava yolu aşırı duyarlılığı, ve inflamatuvar mediatörlerin sentezinden sorumlu olduğu gösterilmiştir.
- Bronş hiperreaktivitesi ve total IgE yüksekliği ile ilişkili genler 5. Kromozomun kısa kolunda birbirine çok yakın bölgededir.
- Genetik etkinin bazı astım ilaçlarına cevabı belirlemede de önemli olduğu da gösterilmiştir.

Atopi

- Atopi kalıtsal olarak çevresel allerjenlere karşı spesifik IgE yanıtı oluşması durumudur.
- Kişinin atopik oluşu astım gelişimi için önemli bir risk faktörüdür [9-13].
- Oranlar değişebilmekle birlikte erişkin astımlı olguların yaklaşık %50'sinin atopik oldukları saptanmıştır.
- Ailede astım öyküsü de önemli risk faktörlerindendir.
- Kişinin çocuk döneminde de allerjik hastalık oluşu astım gelişimi için bir risk faktörüdür. “Allerjik yürüyüş” (Allergic march) olarak tanımlanan klinik tabloda çocuklukta atopik dermatiti olan bir çocukta daha sonraki yıllarda allerjik rinit daha sonra da astım gelişmektedir [14,15]. Atopik dermatiti olan her 3 çocuktan birinde bu gerçekleşmektedir. Diğer çocukluk allerjilerinde de bu durum söz konusudur [14,15].

- Ancak ailede egzema ya da allerjik rinit bulunuşu astım gelişimi için bir risk faktörü değildir.
- Astım gelişimi için ailede astım bulunuşu önem taşımaktadır.

Bronş aşırı duyarlılığı:

- Bronş aşırı duyarlılığı, hava yollarının provoke edici faktörlere karşı aşırı daralma ile yanıt vermesidir.
- Bu kişiler ileride astım gelişimi için risk taşırlar [16,17].
- Ancak her bronş hiperreaktivite olan bireyde astım gelişmemekle birlikte bronş hiperreaktivitesi pozitif kişiler ileride astım gelişimi için ciddi risk taşırlar.
- Bu patoloji serum IgE düzeyinin yüksekliği ile de yakından ilişkili bulunmuştur. Bu durum, bronş aşırı duyarlılık geninin, IgE geninin lokalize olduğu 5. kromozoma yakın olması ile açıklanmaktadır.
- Sonuçta asemptomatik olduğu halde bronş hiperreaktivitesi test ile pozitif bulunmuş bir kişi astım gelişimi için bir risk taşıır.

Cinsiyet ve astım

- Astım küçük yaşlarda erkek çocuklarda daha sık görülür [18]. Bu durum erkeklerde püberte öncesi hava yollarının çapının daha dar oluşu ile açıklanmaktadır.
- Püberte sonrası astım prevalansı kız ve erkek çocuklarda eşitlenir.
- Erişkin yaşlarda ise astım kadınlarda daha sıktır [19].

Obezite

- Son yıllardaki araştırmalar obesitenin astım gelişimi için bir risk faktörü olduğunu göstermiştir [20,21].
- Bunda leptin gibi bazı mediatörlerin rolü olduğu gösterilmiştir.

ÇEVRESEL FAKTÖRLER

Bu faktörler sadece genetik olarak astım geliştirme riski taşıyan kişilerde karşılaştıkları takdirde astım gelişimine neden olurlar. Daha önceki bölümde de bahsedildiği gibi çevresel risk faktörleri kapsamında hem “artmış maruziyetler” hem de “koruyucu faktörlere azalmış maruziyetler” ele alınacaktır. Çevresel faktörleri prenatal, perinatal ve postnatal çevre altında incelemek mümkündür.

Allerjen maruziyeti

- Annenin gebe iken allerjene maruz kalmasının ileride çocukta atopi ve astım gelişimi üzerine etkisi tartışmalıdır [22-26]. Prenatal olarak allerjen maruziyetinin ileri dönemde atopi veya astım gelişimi üzerindeki etkisi net olarak bilinmemektedir.
- Aynı genetik yapıyı ancak farklı çevresel maruziyeti olan batı ve doğu Almanya çalışmalarında batı Almanya daki çocuklarda astım daha fazla bulunmuştur [27]. Bu durumun nedenlerinden biri olarak bu çocuklarda atopi oranının daha yüksek oluşu öne sürülmüştür.
- Yaşamın ilk yıllarında allerjen maruziyetinin astım gelişimi için bir risk oluşturduğu bildirilmiştir.
- 10 mcg/gram toz başına *Der p1* allerjeninin bulunmasının 11 yaşında astım gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (OR=4.8) [28].
- İnfantların yatak odasında 2 yaşına kadar her ay akar düzeyi ölçülmüş ve bu düzeyler ile 6-7 yaşta astım gelişimi arasında ilişki incelenmiştir [29]. Ancak maruziyetin, astım ile ilişkisi kurulamamıştır. Akar içermeyen bölgelerde astım prevalansının nemli-akar bulunan bölgelerdekinden farklı olmadığı gösterilmiştir [30,31].
- Erken çocukluk dönemindeki kedi-köpek maruziyetinin ileride “duyarlılık” ve “astım” gelişimi üzerine “koruyucu” bulunması ile ilgili iki ana görüş bulunmaktadır [22,23]. Bunlardan ilki; kedi-köpeğin tüyünde bulunan endotoksinin Th1 tipi immün yanıtı neden olarak “koruyucu” etki oluşturduğu şeklindedir.

- Diğer görüşe göre fazla miktarda kedi-köpek allerjini maruziyeti IgE tipi değil, koruyucu IgG4 oluşturarak “immün toleransa” dolayısı ile yanıtıslığa neden olmaktadır.
- Ancak son yıllarda –özellikle çalışma populasyonlarının özellikleri ve çalışma tipleri ele alındığında yeni bir görüş gündeme gelmiştir. Bu görüşe göre; allerjik aileler, çocuklarını korumak adına yanlı olarak evde hayvan bulundurmamakta ve bu da araştırmaların sonuçlarında “yalancı pozitif” olarak bu durumun “koruyucu” bir etki oluşturduğu şeklinde ortaya çıkmaktadır.
- Bu nedenle “kedi-köpek maruziyeti” ile atopi ve astım arasındaki ilişki hakkında daha net bir kanıya varılması için allerjen düzeylerinin ölçüldüğü, prospektif, kohort araştırmalara gereksinim olduğu açıktır.
- Çiftlik hayvanı beslenmesi ile astıma karşı koruyucu bulunmuştur. bu hayvanların tüylerinde bol miktarda bakteri ve endotoksinler (lipopolisakkaritler) gibi bakteri ürünlerinin olduğu ve atopi ve alerjik hastalıkların düşük oranda gözlenmesinden asıl olarak bu faktörlerin sorumlu olduğu öne sürülmüştür [32].

Parasetamol maruziyeti

- Parasetamol’un gebelikte veya çocukluğun 1. Yılında kullanımının ileri yaşlarda astım gelişimi ile ilişkili olduğunu gösteren araştırmalar bulunmaktadır [33-36]. Parasetamolun bu etkisinin akciğer dokusunda bir antioksidan olan glutasyonu azaltması ve dolayısı ile oksidatif bir hasar meydana gelmesi ile açıklanır.
- İngiltere’den yapılmış gebelikte ilaç kullanımı ile 9400 infantda parasetamol kullanımı ile astım ve *wheezing* gelişimini değerlendiren bir kohort araştırmada (ALSPAC study) anne gebe iken ilk 4 ayda seyrek oranda dahi olsa parasetamol kullanıyorsa, kullanmayanlar ile karşılaştırıldığında çocukta 30-42. ayda daha fazla oranda astım gelişimine neden olduğu gösterilmiştir. Parasetamol gebe tarafından 20-32. hafta arasında bu kez daha sık oranda kullanılıyorsa infantta hem erken dönemde (6. ay) hem de geç dönemde (30-42. aylarda) *wheezing* gelişimi ile ilişkili bulunmuştur.
- Daha geniş katılımlı kohort çalışmalarda 1. Yılda parasetamol maruziyeti olan çocuklarda 6-7 yaşta astım oluşmasında küçük de olsa bir artış olduğu saptanmıştır.

- Pek çok araştırma parasetamolun düzenli kullanımı ile astım gelişimi arasındaki ilişkiyi göstermiştir. Ancak bu bağlantıyı göstermeyen araştırmalar da mevcuttur.

Sigaraya prenatal maruziyet

- Prenatal dönemde annenin sigara içmesinin, infantta solunum fonksiyonlarında bozulmaya neden olduğu bildirilmiştir [37].
- Solunum fonksiyonlarındaki bozulma ile birlikte yaşamın ilk yıllarındaki wheezing arasındaki ilişki incelendiğinde, gebelikte sigara içen annelerin çocuklarında wheezing oranı daha yüksek bulunmuştur [38].
- Cape Town'da 7-9 yaş arası 620 öğrencide son 1 yıldaki astım ve ilişkili parametreler ele alındığında gebelikte annenin sigara içmesinin şimdiki astım ve wheezing bulunuşu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (odds oranı:1.97).
- Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada'nın 24 eyaletinde 11534 okul çağı çocukta "şimdiki astım" ve ilişkili parametreler değerlendirildiğinde aktif astımın gebelikte annenin sigara içimi ile ilişkili olduğu gözlenmiştir (OR=2.7).

Post natal pasif sigara maruziyeti

Annenin sigara içmesi 1. yıldaki astım gelişimini yaklaşık 2 kat artırır [39,40]. Erişkin dönemdeki maruziyette de benzer etkiler gözlenmiştir.

Annenin beslenmesi

- Annenin gebe iken beslenmesinin astım gelişimi üzerine etkisine dair son derece kısıtlı araştırma bulunmaktadır [41-44].
- Annenin gebe iken tükettiği gıdaların çocukta astım gelişimi üzerine etkili olma olasılığı olmakla birlikte araştırma sonuçları her iki yönde de sonuç vermiştir.
- Bu nedenle gebelikte tüketilen besinler ile astım gelişimi arasındaki ilişkiyi dair yeterli kanıt bulunmamaktadır.

Annenin doğum yaşı

- Bu konu son derece kısıtlı araştırmada ele alınmıştır.
- Tucson/Arizona'dan yapılmış bir araştırmada 21 yaş altı annelerin bebeklerinde *wheezing* gelişimi, 30 yaş üstü annelerin bebeklerindeki *wheezing* gelişiminden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (OR=2.4) [45]. Ancak bu araştırmada astım ile ilişki irdelenmemiştir.

- Kanada’da yapılan bir diğer çalışmada ise 3-4 yaş arası yeni tanı almış 457 astımlı çocuk değerlendirilmiş ve 30 yaş üstü doğum yapan annelerin çocukları ile karşılaştırıldığında 20 yaşın altında doğum yapmış olan annelerin çocuklarında astım gelişme riski daha yüksek olarak bulunmuştur (OR=3.48) [46].

Prematürite

- Retrospektif özellikteki araştırmalarda prematüritenin astım gelişimi için bir risk faktörü olduğu öne sürülmüştür [47,48].
- 5030 Alman çocuğun değerlendirildiği bir araştırmada astım prevalansının özellikle prematüre kız çocuklarında arttığı (OR=2.6), bunlar arasında da mekanik olarak ventile edilenlerde riskin daha da belirgin olduğu (OR=3.7) bildirilmiştir. Oğlan çocukları için bu risk gösterilememiştir.
- 1812 ilkokul çocuğunda yapılan bir diğer çalışmada da prematürite tekrarlayan *wheezy* bronşit ve astım için risk faktörü olarak bulunmuştur. Ancak bu konuda prospektif kohort araştırmalara gereksinim vardır.

Doğum şekli

- Vajinal doğum ile karşılaştırıldığında sezaryan ile doğan bebeklerde ileri yaşlarda astım gelişiminin daha fazla olduğu gösterilmiştir [49].
- Mekanizma olarak vajian doğum sırasında bebeğin doğum kanalı boyunca mikrobial etkenlere maruz kalarak koruyucu anlamda erken bir immün modülasyon olduğu öne sürülmüştür.

Anne sütü

- Bebeklik döneminde anne sütünün içiminin ileri yaşlarda astım gelişimine karşı koruyucu olduğunu gösteren araştırmalar bulunmaktadır [50-53].
- Yakın zamanda çıkmış bir meta-analizde bu ilişkiyi inceleyen 4323 araştırma içinden, randomize ve kontrollü olan 52 araştırma değerlendirmeye alındığında en az 4 ay süre ile anne sütü içiminin astım gelişimine karşı koruyucu olduğu, ailede atopi hikayesi olanlarda bu koruyuculuğun daha belirginleştiği saptanmıştır.
- 25000 Japon çocuğunda yapılan incelemenin sonuçlarına göre anne sütü içimi astım gelişimi için bir risk faktörü olarak belirlemiştir (OR=1.2).

- Arizona'dan yapılan ve 1200 çocuğun değerlendirildiği diğer bir araştırmada anne sütü içiminin astım gelişimi üzerinde hayatın ilk 2 yılında tekrarlayıcı *wheezing* için koruyucu bir etki gösterdiği (OR=0.45) ancak 6 yaşa ulaşıldığında bu etkinin kaybolduğu saptanmıştır.
- Anne sütü içiminin daha ileri yaşta *wheezing* veya astım gelişimi üzerine etkisi net bilinmemektedir.

Aktif sigara içimi

Sigara dumanının içinde 4500'den fazla sağlığa zararlı bileşken vardır. Aktif sigara içiminin astım gelişimi üzerine etkili olduğu birçok araştırmada gösterilmiştir. Aktif sigara içimi mesleki astımda önemli bir risk faktörü olarak kabul edilir.

Endotoksin (Lipopolisakkarit=LPS)

- Endotoksin, gram (-) bakterinin hücre duvarının bir parçasıdır [55,57]. Makrofajlardan ve T lenfositlerden IFN γ ve IL-12 salınımına neden olur. Bu sitokinler Th1 tipi immün yanıtın oluşmasına neden olurlar.
- Çeşitli araştırmalarda çiftliklerde bulunan endotoksin düzeyi ile astım ve atopi gelişiminin negatif olarak korele seyrettiği gösterilmiştir.
- 2000 infantın doğumdan 2 yaşına kadar prospektif olarak değerlendirildiği bir diğer araştırmada LPS maruziyetinin 2 yaşta atopi ve astım gelişimine karşı koruyucu olmadığı, tersine riski artırdığı gösterilmiştir.
- LPS'nin astımlı olguda şikayeti artırması, ancak astım yerleşmemiş bir bireyde koruyucu olması LPS maruziyetinin miktarının, zamanının, çevresel ko-faktörlerin ve kişinin genetik yapısının da LPS'ye yanıtı belirleyici en önemli faktörler olduğunu desteklemektedir [55-57].
- Bu bulgulara göre, LPS, allerjen duyarlılığı gelişmeden önce karşılaşılsa koruyucu, sonrasında karşılaşılsa "tetikleyici" bir rol üstlenmektedir.
- LPS'ye maruziyet düşük dozda ancak sık olarak gerçekleşiyorsa bu da Th1 tipi yanıtı neden olacaktır. Çiftlik ortamında LPS yanısıra diğer mikrobiyal ürünler de bulunmaktadır. Bunlardan biri olarak ısı şok proteini (HSP-60) tozda ölçüldüğünde düzeyi LPS ile korele bulunmuştur. Böylelikle LPS dışındaki diğer ürünlerin varlığı Th1 tipi yanıtın oluşmasını kolaylaştırmaktadır.

- LPS'ye yanıtı belirleyen bir diğer unsur kişinin genetik yapısıdır. Toll like reseptörlerdeki mutasyon LPS'ye yanıtı belirleyen bir diğer unsur olarak saptanmıştır.

Solunum yolu enfeksiyonları

- Solunum yolları enfeksiyonlarının astım gelişimi üzerine etkisi karışıktır.
- İnfant döneminde astım gelişimini hem artırır, hem de azaltır [58-65].
- Solunum yollarının viral enfeksiyonları özellikle Respiratuar Sinsityal Virus (RSV) enfeksiyonları Th1 tipi yanıtı Th2'ye çevirdiklerinden ileri yaşta astım gelişimini kolaylaştırır.
- Benzer şekilde *Clamidia* enfeksiyonları da ileri yaşta astım gelişimi için bir risk oluşturmaktadır.
- Öte yandan hayatın ilk yıllarında sık üst solunum yolu enfeksiyonu geçirilmesi ileride astıma karşı koruyucu bulunmuştur.
- Benzer ilişki tüberküloz enfeksiyonu ve astım arasında da vardır. Tüberküloz enfeksiyonunun immün yanıtı Th1 yönüne kaydırarak astım gelişimine karşı koruyucu etkisi ortaya konulmuştur [66-68].

Hava kirliliği

- Hava kirliliği hem içortamda hem de dışortamda astım gelişimi için bir risk faktörüdür [69,70].
- Kişilerin günün büyük bir çoğunluğunu içortamda geçirmesi ve binaların havalandırma sistemlerinin yetersizliği içortamdaki bu maddeler ile teması kaçınılmaz kılmaktadır.
- İç ortamdaki kirlilik etkenleri NO, Nitrojen Oksid, CO, CO₂, SO₂, Formaldehid olup kaynakları, kömür, gazyağı, doğal gaz sobaları, fırınlar, ocaklar ve şöminelerdir.
- Dışortamda SO₂ endüstriyel kirlenmeden sorumlu iken, Ozon ve Nitrojen Oksid fotokimyasal kirlenmeden sorumludur.
- Hava kirliliğine maruziyet ile astım yakınmaları artmaktadır.
- Hava kirliliğinin çok yoğun olduğu kentlerde nefes darlığının artması, havayolları aşırı duyarlılığında geçici bir artış olması ve allerjik cevapta bir artış

olması teorik anlamda bu etkenin astım gelişimine neden olduğunu düşündürmektedir. Ancak bunu net olarak kanıtlayan bir durum yoktur.

- Dizel yakıtının *grass* polendeki allerjeni absorbe ederek allerjen için taşıyıcı rolü üstlendiği ve solunum yollarında allerjenin daha uzun süreli olarak depolanmasına neden olduğu gösterilmiştir.

Erken çocukluk döneminde sık antibiyotik kullanılması

- Yaşamın ilk yıllarında sık antibiyotik kullanımının ileri yaşlarda astım gelişimi ile ilişkili olduğunu gösteren yayınlar bulunmaktadır [74,75].
- Buradaki temel nokta antibiyotiklerin intestindeki mikrobial florayı değiştirerek immün yanıtın TH2 tipine dönüşmesi olarak öne sürülmüştür.
- Ancak bu durumun astım gelişimi ile ilişkili olmadığı tersine astımlı çocukların sık enfeksiyon geçirmeleri nedeni ile sık antibiyotik kullandıkları öne sürülmüştür [76,77].
- Bu konudaki çelişkili sonuçlar nedeni ile bu konuda daha geniş konhortların sonuçlarını ele alan araştırmalar gerekli görülmektedir.

ÖZET

- Astım ortaya çıkışı çok faktörlüdür. Genetik ve çevresel faktörler rol alır.
- Kisisel risk faktörleri arasında cinsiyet, atopi öyküsü vardır.
- Sigara dumanına ve hava kirliliğine maruziyet astım gelişimi ile ilişkili bulunmuştur.
- Gebelikte parasetamol kullanımının çocukta ileri yaşta astım gelişimine yol açtığını gösteren kanıtlar vardır.
- Diğer potansiyel nedenler arasında doğumda genç anne yaşı, prematürite, sezaryan doğum gibi faktörler yer almaktadır.

KAYNAKLAR

1. Ulusal Astım Tanı ve Tedavi rehberi. Toraks Dergisi 2009 ; 1: ek 10.
2. Global strategy for asthma management and prevention. National Institutes of Health publication. No:02-3659, 2006.
3. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. National asthma education and prevention program. J Allergy Clin Immunol 2007, 120 (suppl):s114-s138.
4. Dahl R, Bjermer L. Nordic consensus report on asthma management. Respir Med 2000; 94:299-327.
5. British Guideline on the management of asthma. Thorax 2003;58 (suppl I)
6. Sandford A, Weir T, Pare P. The genetics of asthma. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153: 1749–1765.
7. Holloway JW, Jongepier H, Beghe B, Koppelman H, et al. The genetics of asthma Eur Respir Mon 2003;23:26-56.
8. von Mutuis E, Sears MR. Risk factors for development of asthma. Eur Respir Mon 2003;23:57-73.
9. von Mutuis E. Influences in allergy: Epidemiology and the environment. J Allergy Clin Immunol 2004;113:373-379.
10. von Mutuis E. Environmental factors influencing the development and progression of pediatric asthma. J Allergy Clin Immunol 2002;109:S525-532.
11. Wright AL. The epidemiology of the atopic child: who is at risk for what? J Allergy Clin Immunol 2004;113:S2-7.
12. von Hertzen LC, Haahtela T. asthma and atopy-the price of affluence? Allergy 2004;59:124-137.
13. Braback L, Breborowicz A, Dreborg S, Knutsson A, Pieklik H, Bjorksten B. Atopic sensitization and respiratory symptoms among Polish and Swedish school children. Clin Exp Allergy 1994; 24: 826–835.
14. Spergel JM. From atopic dermatitis to asthma: the atopic march. Ann Allergy Asthma Immunol. 2010;105:99-106;
15. Gustafsson D, Sjöberg O, Foucard T. Development of allergies and asthma in infants and young children with atopic dermatitis--a prospective follow-up to 7

- years of age. *Allergy*. 2000;55:240-5.
16. Stick SM. Pulmonary physiology, airway responsiveness and asthma. *Med J Aust*. 2002 Sep 16;177 Suppl:S55-6
 17. Laprise C, Boulet LP. Asymptomatic airway hyperresponsiveness: a three-year follow-up. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997 Aug;156(2 Pt 1):403-9
 18. Horwood LJ, Fergusson DM, Shannon FT. Social and familial factors in the development of early childhood asthma. *Pediatrics*. 1985;75:859-68
 19. Göksel O, Celik GE, Erkeköl FO, Güllü E, Mungan D, Misirligil Z. Triggers in adult asthma: are patients aware of triggers and doing right? *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2009;37:122-8
 20. van Huisstede A, Braunstahl GJ. Obesity and asthma: co-morbidity or causal relationship? *Monaldi Arch Chest Dis*. 2010;73:116-23.
 21. Camilo DF, Ribeiro JD, Toro AD, Baracat EC, Barros Filho AA. Obesity and asthma: association or coincidence? *J Pediatr (Rio J)*. 2010 Jan-Feb;86(1):6-14
 22. Hesselmar B, Aberg N, Aberg B, Eriksson B, Björkstén B. Does early exposure to cat or dog protect against later allergy development? *Clin Exper Allergy* 1999; 29: 611–617.
 23. Sears MR, Greene J, Flannery EM, Herbison GP. Early childhood exposure to pets in the home, sensitization and risk of asthma. *Eur Respir J* 2000; 16: Suppl., 555S.
 24. Lau S, Falkenhorst G, Weber A, et al High mite-allergen exposure increases the risk of sensitization in atopic children and young adults. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84: 718–725.
 25. Kuehr J, Frischer T, Meinert R, et al Mite allergen exposure is a risk for the incidence of specific sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94: 44–52.
 26. 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: 763–769.
 27. von Mutius E, Martinez FD, Fritzsche C, Nicolai T, Roell G, Thiemann HH. Prevalence of asthma and atopy in two areas of West and East Germany. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 358–364.

28. Sporik R, Holgate ST, Platts-Mills TAE, Cogswell JJ. Exposure to house dust mite allergen (Der p I) and the development of asthma in childhood: a prospective study. *N Engl J Med* 1990; 323: 502–507.
29. Lau S, Illi S, Sommerfeld C, et al and the Multicenter Allergy Study group. Early exposure to house dust mite and cat allergens and the development of childhood asthma. *Lancet* 2000; 356: 1392–1397.
30. Sporik R, Ingram JM, Price W, Sussman JH, Honsinger RW, Platts-Mills TAE. 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: 1388–1392.
31. Peat JK, Woolcock AJ. Sensitivity to common allergens: relation to respiratory symptoms and bronchial hyperresponsiveness in children from three different climatic areas of Australia. *Clin Exp Allergy* 1991; 21: 573–581.
32. Gereda JE, Leung DYM, Thatayatikom A, et al Relation between house-dust endotoxin exposure, type 1 T-cell development, and allergen sensitisation in infants at high risk of asthma. *Lancet* 2000; 355: 1680–1683.
33. Garcia-Marcos L, Sanchez-Solis M, Perez-Fernandez V. Early exposure to acetaminophen and allergic disorders. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011;11:162-73.
34. Scialli AR, Ang R, Breitmeyer J, Royal MA. Childhood asthma and use during pregnancy of acetaminophen. A critical review. *Reprod Toxicol*. 2010;30:508-19.
35. Scialli AR, Ang R, Breitmeyer J, Royal MA. A review of the literature on the effects of acetaminophen on pregnancy outcome. *Reprod Toxicol*. 2010 8;30:495-507.
36. Evers S, Weatherall M, Jefferies S, Beasley R. Paracetamol in pregnancy and the risk of wheezing in offspring: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy*. 2011;41:482-9.
37. Hanrahan JP, Tager IB, Segal MR, Tosteson TD, Castile RG, Van Vunakis H. The effect of maternal smoking during pregnancy on early infant lung function. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1129–1135.
38. Gilliland FD, Li Y-F, Peters JM. Effects of maternal smoking during pregnancy and environmental tobacco smoke on asthma and wheezing in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 429–436.
39. Tanaka K, Miyake Y. Association between prenatal and postnatal tobacco smoke exposure and allergies in young children. *J Asthma*. 2011;48:458-63

40. Tariq SM, Hakim EA, Matthews SM, Arshad SH. Influence of smoking on asthmatic symptoms and allergen sensitisation in early childhood. *Postgrad Med J* 2000; 76: 694–699.
41. Allan K, Devereux G. Diet and asthma: nutrition implications from prevention to treatment. *J Am Diet Assoc.* 2011;111:258-68.
42. 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
43. Lange NE, Rifas-Shiman SL, Camargo CA Jr, Gold DR, Gillman MW, Litonjua AA. Maternal dietary pattern during pregnancy is not associated with recurrent wheeze in children. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:250-5
44. Robison R, Kumar R. The effect of prenatal and postnatal dietary exposures on childhood development of atopic disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2010;10:139-44
45. Pekkanen J, Xu B, Jarvelin M-R. Gestational age and occurrence of atopy at age 31 - a prospective birth cohort study in Finland. *Clin Exper Allergy* 2001; 31: 95–102.
46. Infante-Rivard C. Young maternal age: a risk factor for childhood asthma? *Epidemiology* 1995; 6:178.
47. Leadbitter P, Pearce N, Cheng S, et al Relationship between fetal growth and the development of asthma and atopy in childhood. *Thorax* 1999; 54: 905–910.
48. Brooks A-M, Byrd RS, Weitzman M, Auinger P, McBride JT. Impact of low birth weight on early childhood asthma in the United States. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001; 155: 401–406.
49. Xu B, Pekkanen J, Jasrvellin M-R. Obstetric complications and asthma in childhood. *J Asthma* 2000; 37: 589–594.
50. Chandra RK. Prospective studies of the effect of breast feeding on incidence of infection and allergy. *Acta Paediatr Scand* 1979; 68: 691–694.
51. Oddy WH, Holt PG, Sly PD, Read AW, Landau LI, Stanley FJ. Association between breast feeding and asthma in 6 year old children: findings of a prospective birth cohort study. *BMJ* 1999; 319: 815–819.
52. Sears MR, Greene J, Willan AR, Flannery EM, Taylor DR, Herbison GP. The effect of breastfeeding on the risk of atopy and asthma: a longitudinal cohort analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: S233.
53. Kneepkens CM, Brand PL. Clinical practice: Breastfeeding and the prevention of allergy. *Eur J Pediatr.* 2010;169:911-7

54. Liu AH. Endotoxin exposure in allergy and asthma: Reconciling a paradox. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:379-392.
55. Liu HA. Hygiene hypothesis: fact or fiction. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:471-478.
56. Riedler J, Braun-Fahrlander C, Eder W, et al and the ALEX Study Team. Early life exposure to farming provides protection against the development of asthma and allergy. *Lancet* 2001;358: 1129–1133.
57. 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;3:325-329.
58. Ponsonby AL, Couper D, Dwyer T, et al. Relationship between early life respiratory illness, family size over time, and the development of asthma and hay fever: a seven year follow up study. *Thorax* 1999; 54: 664-669.
59. Price JF. Acute and long-term effects of viral bronchiolitis in infancy. *Lung* 1990; 168: Suppl., 414–421.
60. Sims D, Downham M, Gardner P, Webb J, Weightman D. Study of 8 year old children with a history of RSV bronchiolitis in infancy. *BMJ* 1978; 1: 11–14.
61. Pullen CR, Hey EN. Wheezing, asthma and pulmonary dysfunction 10 years after infection with respiratory syncytial virus in infancy. *BMJ* 1982; 284: 1665–1669.
62. 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: 541–545.
63. von Mutius E, Illi S, Hirsch T, Leupold W, Keil U, Weiland S. Frequency of infections in the first years of life and risk of asthma, atopy and airway hyperresponsiveness among schoolage children. *Eur Respir J* 1999; 14: 4–11.
64. Illi S, von Mutius E, Lau S, et al. Early childhood infectious diseases and the development of asthma up to school age: a birth cohort study. *BMJ* 2001; 322:390-395.
65. Farooqi IS, Hopkin JM. Early childhood infection and atopic disorder. *Thorax* 1998; 53: 927–932.
66. Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S, Hopkin JM. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. *Science* 1997; 275: 77–79.

67. Strannegard IL, Larsson LO, Wennergren G, Strannegard O. Prevalence of allergy in children in relation to prior BCG vaccination and infection with atypical mycobacteria. *Allergy* 1998; 53: 249– 254.
68. Alm JS, Lilja G, Pershagen G, Scheynius A. Early BCG vaccination and development of atopy. *Lancet* 1997; 350: 400–403.
69. Bascom R, Bromberg PA, Costa DA. State of the art: health effects of outdoor air pollution; part I. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 3–53.
70. Bascom R, Bromberg PA, Costa DA. State of the art: health effects of outdoor air pollution; part II. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 477–498.
71. Matricardi PM, Rosmini F, Riondino S, et al Exposure to foodborne and orofecal microbes versus airborne viruses in relation to atopy and allergic asthma: epidemiological study. *BMJ* 2000; 320:412–417.
72. Kramer U, Heinrich J, Wjst M, Wichmann HE. Age of entry to day nursery and allergy in later childhood. *Lancet* 1999; 353: 450–454.
73. Illi S, von Mutius E, Bergmann R, Lau S, Niggeman B, Wahn U, and the MAS Study group. Upper respiratory tract infections in the first year of life and asthma in children up to the age of 7 years. *BMJ* 2001; 322: 390–395.
74. Marra F, Marra CA, Richardson K, Lynd LD, Kozyrskyj A, Patrick DM, Bowie WR, Fitzgerald JM. Antibiotic use in children is associated with increased risk of asthma. *Pediatrics*. 2009;123:1003-10.
75. Kozyrskyj AL, Ernst P, Becker AB. Increased risk of childhood asthma from antibiotic use in early life. *Chest*. 2007;131:1753-9
76. Wickens K, Ingham T, Epton M, Pattemore P, Town I, Fishwick D, Crane J; New Zealand Asthma and Allergy Cohort Study Group. The association of early life exposure to antibiotics and the development of asthma, eczema and atopy in a birth cohort: confounding or causality? *Clin Exp Allergy*. 2008;38:1318-24
77. Mai XM, Kull I, Wickman M, Bergström A. Antibiotic use in early life and development of allergic diseases: respiratory infection as the explanation. *Clin Exp Allergy*. 2011;40:1230-7

PATOGENEZ

Astımda kompleks mekanizmaların etkisi ile kronik hava yolu inflamasyonu gelişir [1-2]. Genetik faktörler ve çevresel faktörlerin astım ortaya çıkışında etkisi vardır. Astım, allerjik veya allerjik olmayan antijenik uyarılar sonucu meydana gelir [3]. Allerjik astımda allerjen bilinirken, nonallerjik astımda inflamasyonu başlatan ana neden bilinmemekte ancak endojen kaynaklı bir antijen olabileceği düşünülmektedir.

Deneyisel astım modellerinde en iyi bilinen Th2 hücrelerin dominant rol üstlendiği inflamasyon modelidir [1,2,4]. Bu inflamasyonda başlatıcı neden hangisi olursa olsun (endojen antijen veya allerjen) sonuçta dendritik hücreler, T hücreler benzer şekilde patogeneze eşlik etmekte ve mast hücrelerden aynı mediatörler salınarak benzer klinik tablo ortaya çıkmaktadır .

Son yıllarda Th2 inflamasyon dışında astımda nötrofiller gibi diğer hücrelerin de hakim olduğu diğer inflamasyon modelleri de gösterilmiştir [5]. Aşağıdaki bölümde astımdaki klasik inflamasyon ve yanısıra inflamasyondaki son gelişmeler aktarılacaktır.

- **Klasik Th2 tipi inflamasyon modeli**

Hava yolu epitelinin rolü

Hava yolu epiteli akciğerlerin dış ortam ile ilk temas ettiği yüzeydir. Bu nedenle akciğerleri dış etmenlere karşı koruyucu fonksiyonu vardır. Fiziksel yapısı itibarı ile hücreler arası bağlantılar yabancı maddelerin geçmesine izin vermeyerek bir bariyer fonksiyonu oluştururlar. Yanısıra epitel, anti-oksidan ve antiproteaz özellikleri ile oksidan sisteme ve akciğer dokusunu yıkıcı proteaz sisteme karşı direnç gösterir [6-8].

Astımda hava yolu epitelinin tamir mekanizmasında yetersizlik oluşur. Özellikle erken çocukluk döneminde virüs, sigara dumanı ve allerjen maruziyeti ile epitel onarımı beklenildiği gibi gelişmez ve kolumnar hücrelerde %45 e varan oranlarda kayıp meydana gelir [6-9]. Tamir mekanizmasındaki bu kayıp epitelden bazı sitokin ve büyüme faktörlerinin salınımına neden olur.

Epitel hücresinden salınan IL-33, IL-25 ve Timik stromal lenfopoetin (TSLP) dendritik hücrelerin antijen sunumuna yardımcı olur [**Şekil 1**]. Yanısıra IL-33 ve IL-25 salgılayan bu hücreler hava yolundaki doğal T hücrelerden IL-5 ve IL-13 salgılanmasına yol açarak Th2 tipi inflamasyona yardımcı olurlar [6-8].

Epitel hücrelerden salgılanan diğer bazı mediatörler hava yolu remodelingi üzerine etkilidir.

Antijenin vücuda girmesi ve antijen sunumu

Allerjen, vücuda üst ve alt hava yollarından alınmasını takiben "antijen sunan hücre" aracılığı ile immün sisteme sunulur. Antijen sunan hücre solunum yollarında dendritik hücredir [10,11]. Dendritik hücre epitel hücresinden salgılanan IL-25 ve IL-33 aracılığı ile antijen sunumuna hazırlanmıştır. Küçük aminoasit parçalara dönüşmüş allerjen MHC *Class II* içinde bölgesel lenf nodu içindeki Tho lenfositlere sunulur [**Şekil 1**]. Bu aşama inflamasyonun kilit aşamasıdır. Bu noktada ortamdaki sitokinlere göre, sunulan allerjenin özelliklerine ve kişinin genetik yapısına göre Tho hücreler Th2 hücrelere dönüşür [12].]Bu dönüşümde epitelden salgılanan IL-25 ve IL-33 ün Th2 tipi inflamasyonda etkili olan IL-4 ve IL-13 salgılamasının önemli payı vardır [13]. Th2 hücreler bu aşamadan sonra pek çok hücreyi inflamasyona dahil edecek sitokinler salgılar. Bu kritik pozisyonu nedeni ile Th2 hücre inflamasyonda "orkestra şefi" olarak tanımlanmıştır [12-15].

IgE oluşması

Bundan sonraki aşamada Th2 lenfositten salgılanan IL4 ve IL-13 aracılığı ile plazma hücresi B hücresine dönüşerek IgE sentezler [12-17]. Aynı sitokinleri sentezleyen epitelin de IgE oluşumunda katkısı vardır. Allerjik inflamasyonun temel ögesi bir allerjene karşı "spesifik IgE"nin oluşmasıdır. Allerjen için spesifik IgE geliştirmiş kişi artık '**duyarlı =allerjik=atopik**' kabul edilir. IgE sentezlendikten sonra bir süre kanda serbest olarak dolaşmayı takiben yüksek afiniteli IgE reseptörü taşıyan (FcεRI) dokuda mast hücre ile dolaşımda bazofile ve düşük afiniteli IgE reseptörü taşıyan (FcεRII-CD23) lenfosit, eozinofil, trombosit ve makrofaja bağlanır [**Şekil 2**].

Mast hücre aktivasyonu ve erken faz reaksiyonu

Solunum yolu aracılığı ile tekrar allerjen maruziyetinde, allerjen mast hücresinde kendisi için hazır bekleyen IgE molekülü üzerine oturarak "mast hücrenin aktive" olmasına neden olur [18-20]. Mast hücre aktivasyonu, hücredeki mevcut ve yeni sentezlenmiş bir takım ürünlerin degranüle olmasına neden olur [**Şekil 2**]. Başta histamin olmak üzere Lökotrien (LT)C₄ ve prostaglandin (PG)D₂ allerjik inflamasyonun ilk birkaç dakikada oluşan erken faz cevabına yol açarlar. Erken faz cevabı asıl olarak

mediatörler ile oluşan bir reaksiyon tipi iken genelde 6-8 saat sonra asıl olarak hücresel elementlerin rol aldığı geç faz cevabı gözlenir.

Geç faz reaksiyonu

Geç faz yanıtı başlıca eozinofilden zengin olmak üzere lenfosit, nötrofil, ve bazofil içeren hücre topluluğunun oluşturduğu bir tablodur.

- Mast hücre sadece erken faz cevabında değil geç faz cevabında da önemli rol alan mediatör ve sitokinler sentezleyerek, eozinofil aktivasyonu ve IgE yapımı üzerinde etkili olur [**Şekil 2**] [18-20].
- Makrofaj allerjik inflamasyonun özellikle hücresel komponentinde etkilidir. Makrofaj taşıdığı FcεRII (düşük afiniteli) IgE reseptörü nedeni ile allerjen ile uyarılabildiği gibi IL-4, IL-13, TNFα, IFNγ ve LPS ile de uyarılabilmektedir. Bu uyarılar makrofajın hem erken fazda hem de geç fazda rol alan ürünleri salgılamasına neden olur [1,2].
- T hücreler, mast hücre ve aktive epitel hücresinden salınan IL-3, IL-5 ve GM-CSF kemik iliğinde eozinofil farklılaşmasına, çoğalmasına ve dolaşıma geçmesine neden olurlar [12,14].
- Bu kanalla dolaşıma geçen lökosit ve eozinofillerin hedef dokuda tutulabilmeleri E - P selektin (histamin, lökotrienler, IL-1β, TNFα uyarısı ile) daha sonra lökositlerin endotele tutunmasını sağlayacak olan ICAM-1 (TNFα, IL-1, IL-6, IL-8 uyarısı ile) ve daha sonra da selektif olarak eozinofil tutulmasını sağlayacak olan VCAM-1 (IL-1, TNFα, IL-4, IL-13 uyarısı ile) ile olur.
- Eozinofillerde de endoteldeki adezyon moleküllerine bağlanacağı bazı moleküller bulunur. Endoteldeki ICAM-1, ve VCAM-1 eozinofilde sırası ile CD11-CD18 ligandı ve VLA-4 ligandına bağlanarak hedef organ endotelinde tutunurlar.
- Eozinofil hedef doku damarında tutunduktan sonra endoteli geçerek doku içinde ilerlemesi için yine ek uyarana ihtiyaç gösterir. Bu uyarılar mast hücre, makrofaj, aktive epitel ve T lenfositlerden salgılanan Eotaksin-1, Eotaksin-2, Eotaksin-3, RANTES, MCP-3 ve MCP-4 gibi kemokinlerdir [21-24].
- Tüm bu faktörlerin varlığında, 2-5 gün olan eozinofil ömrü 14 güne uzayarak ortamda eozinofil birikimi olur. Bu ürünler eozinofillerin ekstrasellüler matriks alanında hareket etmelerine yol açar. Eozinofil içerdiği toksik ürünler itibarı ile

allerjik inflamasyonun geç fazının effektör hücresidir. İçerdiği MBP, ECP, EPO ve eozinofil kökenli nörotoksin özellikle solunum yolu için toksiktir ve epitelde dökülmeye neden olur. Sisteinil lökotrienlerin geç fazda ana kaynağı eozinofillerdir. Bu ürünler de vasküler permeabilitede artmaya, düz kas kontraksiyonuna, düz kas hipertrofisine, mukus bezlerde hipertrofiye ve ek eozinofil göçüne yol açarlar. Ayrıca makrofajlara benzer şekilde ekstrasellüler matriks yıkımına neden olan matriks metalloproteazlarını sentezlerler [821-24].

Remodelling

Allerjik astımda erken ve geç faz yanıt sırasında inflamasyona paralel seyreden ve hastalık semptomlarında önemli rol oynayan bir diğer özel durum "**Remodeling**"dir [1,2]. "**Ekstrasellüler matriksin yeniden yapılanması**" olarak da adlandırılan bu durum

- **bazal membranda kalınlaşma,**
- **düz kas hipertrofisi,**
- **yeni vasküler yapılar ve sinir yapıların oluşması**
- **goblet hücre hiperplazisi** ile karakterizedir.

Remodelling hava yollarının yapısal elemanlarının geçirdiği değişiklikler sonucu meydana gelir. Astımda remodeling ve inflamasyonun hangi aşamalarda ortaya çıktığı açık değildir. Remodelingte özellikle bazal membran kalınlığının hafif olgularda ve hatta nonastmatik atopik çocuklarda görülmesi bu özelliğin koruyucu bir etki olduğunu düşündürmektedir.

Remodelingten sorumlu hücreler

- Epitel hücresi, fibroblast ve hava yolu düz kası iken, mast hücre, eozinofil ve makrofajın remodelingte önemli katkıları vardır.
- Epitel hücresinden salınan TGF β , epitel altında submukozada yerleşmiş olan fibroblastların miyofibroblastlara dönüşümünü sağlayan başlıca büyüme faktörüdür (**ŞEKİL3**)[27].
- Bunun dışında epitel bir "nötral endopeptidaz" kaynağıdır. Nötral endopeptidaz endotelin, bradikinin ve taşikininler gibi allerjik inflamasyonun nörojenik komponentinde rol oynayan mediatörleri yıkar. Ancak astımdaki gibi epitel bütünlüğü bozulduğunda bu enzim görevini yapamaz ve lokal ortamda endotelin,

taşikininler ve bradikininin artmasına bağılı olarak düz kas kontraksiyonu, mikrovasküler sızıntı ve mukus hipersekresyonu ortaya çıkar [1,2,27].

- Fibroblastlar bir çok hücrenin kendisine gönderdiği sitokin uyarısı ve çeşitli faktörler varlığında aktive olur. Mast hücre, eozinofil, makrofaj, epitel hücresi ve fibroblastın kendisi bu uyarıyı sağlayan hücrelerdir.
- Bu uyarılar sonrası fibroblastların proliferasyonu, miyofibroblasta dönüşümü ve aktivasyonu gerçekleşmektedir.
- Miyofibroblasta dönüşmüş olan hücreler ET-1 salgılayarak düz kas hipertrofisine, sinir büyüme faktörü (NGF) salgılayarak sinirlerde yeniden oluşuma ve VEGF salgılayarak da yeni kan damarları oluşumu gibi "remodelling"ın 3 ana komponentine neden olurlar [**Şekil 4**].
- Öte yandan aktive fibroblastlardan inflamasyonda rol alan diğer hücreler gibi bazı ürünler salınır. Bu ürünler eozinofil göçünde rol almakla birlikte asıl olarak ekstrasellüler matriksin yeniden şekillenmesine neden olurlar.

Ekstrasellüler matriks

- Ekstrasellüler matriks protein ve kompleks karbonhidrat karışımından oluşur.
- Ekstrasellüler matriksin kuru ağırlığının 1/3 kısmını kollajen (asıl olarak tip 1,3,5, bazal membran altında tip 4,7 kollajen) diğer 1/3 kuru ağırlığını elastin kalanını ise çeşitli glikoproteinler (fibronektin, tenascin, laminin, proteaglikan heparan sülfat, hyaluranon) ve diğer minor matriks bileşenleri oluşturur.
- Matriks komponentleri "matriks metalloproteazları" olarak adlandırılan proteazlar ile yıkıma uğrar.
- Bu enzimler yüksek molekül ağırlıklı proteinleri düşük molekül ağırlıklı proteinlere dönüştürerek bu ürünlerin moleküler özelliklerini ve su tutma özelliklerini değiştirir.
- Bu da inflamatuvar hücrelerin ekstrasellüler matrikste hareketini kolaylaştırır. Matriks metalloproteazları IL-1 β , TNF α , PDGF, TGF α , ve β -FGF gibi uyaranlara cevap olarak sentezlenirler.
- Astımlı olguların bronkoalveolar lavaj sıvılarında MMP-2 ve MMP-9 düzeylerinin artmış olduğu gözlenmiştir. Bu enzimleri kontrol altında tutan "metalloproteazın doku inhibitörleri" de azalmış olarak bulunmuştur.

- Ekstrasellüler matriksin astımda bir diğer özelliği ise hücre fonksiyonunu regüle etmesidir.
- Bir çok lökositin yüzeyinde ekstrasellüler matriks komponentine bağlanabilecek yüzey belirteci vardır.
- Özellikle lökositlerdeki integrin grubu yüzey belirteçleri ekstrasellüler matrikste arginin-glisin- aspartat dizilimi gösteren proteinlere bağlanabilmektedir.
- Eozinofil yüzeyinde bulunan $\alpha 4\beta 1$ integrin (VLA-4) ekstrasellüler matrikste fibronektinin Cs-1 domainine bağlanır. Bu etkileşim eozinofilin matriks içinde ilerlemesine neden olur. Aynı zamanda eozinofil aktivasyonuna da neden olarak eozinofillerin yaşam süresinin uzamasına neden olurlar.
- Bir diğer etkileşim ise düşük molekül ağırlıklı hyaluronan ile lenfosit ve makrofaj üzerindeki CD44 etkileşimidir. Bunun sonucu olarak bu hücrelerde aktivasyon ve matriks içinde ilerleme olur.
- Ekstrasellüler matriks, sitokinler için de bir doku rezervuarı gibi davranır. Negatif yüklü proteoglikanlar β -FGF, TGF- β , HB-EGF bağlama özelliğindedirler.

Hava yolunda allerjik inflamasyonun sonuçları

Allerjik inflamasyon çeşitli mediatörler ve sitokinlerin etkisinin bir sonucu olarak havayolu yapısal özelliklerini değiştirir.

- İnflamasyonun erken aşamasında kolinerjik ve duyuşal liflerin uyarılması sonucu "düz kas kontraksiyonu" oluşur.
- Takiben mast hücre degranülasyonu başlar, bu da vazodilatasyon, mukus hipersekresyonu ve vasküler sızıntıya neden olur.
- Geç fazdaki değişiklikler başlıca hava yolu epitelindeki hasarlanma ve bununla paralel olarak düz kas hipertrofisi, bazal membranda kalınlaşma, ekstrasellüler matriksin yapısındaki değişmeler ile seyreder.

Allerjik inflamasyonun patolojik özellikleri [1,2]

- Normal hava yolunda sağlam bir epitel, altında ince bir kollajen bazal membran, daha alt yerleşimli olarak da dağınık bir şekilde mast hücre, lenfosit ve makrofaj bulunur.
- Allerjik inflamasyonun erken fazında hava yollarında mast hücre sayısında artışla birlikte mast hücre degranülasyonu vardır.

- Erken fazda vasküler dilatasyon, ekstrasellüler matrikste ödem, ve mukus hipersekresyonu bulunur.
- Geç fazda başlangıç aşamasında geçici olarak nötrofil infiltrasyonu takiben kalıcı olarak eozinofil, makrofaj ve lenfosit birikimi vardır.
- Epitel hasarı astımda inflamasyonun önemli bir komponentidir.
- Kolumnar epitel hücreleri desmozomların birbirinden ayrılması ile bazal hücrelerden ayrılırlar.
- Bazal membranda kalınlaşma olur.
- Bu başlıca tip 3 ve tip 5 kollajenin birikmesi ile gerçekleşir. Bazal membranın alt kısmında ayrıca fibronektin, tenascin ve laminin-c birikimi de gerçekleşir. Bazal membran altında miyofibroblast sayısı artmıştır ve bu hücreler aktive durumdadırlar.
- Hava yolu düs kasında hipertrofi ve hiperplazi, fibroblast proliferasyonu ve ekstrasellüler matriks birikiminin birlikteliği hava yolu duvarının kalınlaşmasından bir bütün olarak sorumludur.
- Bronş damarları sayıca artmasının yanısıra dilate olmuşlardır.

Astımda Th2 tip dışı inflamasyon modelleri

Astımda en dominant olan inflamasyon modeli Th2 tipi inflamasyondur. Bu inflamasyonda eozinofiller hakimdir ve bu olgular kortikosteroid tedaviye iyi yanıt verirler. Bu tedavi ile hastaların klinik belirtilerinde düzelme olmakta, bronş hiperreaktiviteleri azalmaktadır. Ancak Th2 dominansının olmadığı astım modelleri de tanımlanmıştır [5,28]. Bunu destekleyen görüşler;

- Her hastanın steroid tedaviye iyi yanıt vermemesi
- Bazı hastalarda bu tedaviler ile astım ataklarının ve remodellingin önlenememesi
- Bunun üzerine astımda yeni bir tanımlama olan” endotipler” kavramı gündeme gelmiştir [29,30]. Endotip kavramında astım ortaya çıkış mekanizması baz alınarak belirli bir gruba dahil edilmeye çalışılmakta ve benzer gruplarda benzer tedavi seçenekleri önerilmektedir.
- Bu nedenle astımda farklı mekanizmaların ortaya konulması hastaların tedavilerinin yönlendirilmesi açısından önemlidir.

ÖZET

- Astım patogeneğinde halen açığa çıkmamış çok nokta vardır. Bununla birlikte daha detaylı çalışılmış olan allerjik inflamasyon modeli hastalığın ortaya çıkışında önce duyarlanma daha sonra ise semptom gelişme sürecinin önemli olduğunu göstermiştir.
- Deneysel astım modellerinde en iyi bilinen Th2 hücrelerin dominant rol üstlendiği inflamasyon modelidir
- Son yıllarda Th2 inflamasyon dışında astımda nötrofiller gibi diğer hücrelerin de hakim olduğu diğer inflamasyon modelleri de gösterilmiştir. Bu olguların kortikosteroid tedaviye yanıtları iyi değildir.
- Klasik astım inflamasyon modelinde solunum yollarına giren antijen dendritik hücre aracılığı ile Tho hücrelere sunulur. Ortamdaki sitokinlere ve kişinin genetik yapısına bağlı olarak Tho hücreler Th2 hücrelere dönüşür.
- Th2 hücreler bu aşamadan sonra pek çok hücreyi inflamasyona dahil edecek sitokinler salgılar.
- Th2 hücrelerden salınan interlökin (IL) 4 ve 13; B lenfositlerin plazma hücrelerine dönüşmesine ve allerjene spesifik IgE oluşmasına aracılık eder. Spesifik IgE ler mast hücresine giderek bağlanarak bir sonraki allerjen maruziyetine dek istirahat durumunda beklerler.
- Diğer taraftan Th2 hücreden salınan diğer sitokinler mast hücrenin aktive olmasına aracılık eder. Kişi allerjen ile tekrar karşılaşırse mast hücre üzerindeki sIgE ile çapraz bağlantı yapar ve mast hücre degranüle olur.
- Mast hücre inflamasyonun hem erken hem de geç fazını etkileyecek mediatör ve sitokinler sentezler. Bu inflamasyonda mast hücrelerin dışında eozinofiller ve diğer hücreler de yer alır.
- Eozinofiller de salgıladıkları mediatörler ile hem inflamasyona hem de remodeling aşamasına katkıda bulunurlar.
- Remodeling astımlı bir hastanın hava yollarında hücreler dışında yapısal elemanlarda da değişiklikler olmasıdır.

- Son yıllarda astımın kliniğini ortaya çıkış mekanizması ile ilişkilendirilerek astımda “endotip” kavramı ön plana çıkarılmıştır.
- Astım patogenezinin iyi tanımlanması hastalığın heterojenitesinin iyi anlaşılması tedavi seçeneklerinin belirlenmesi yönünden önemlidir.

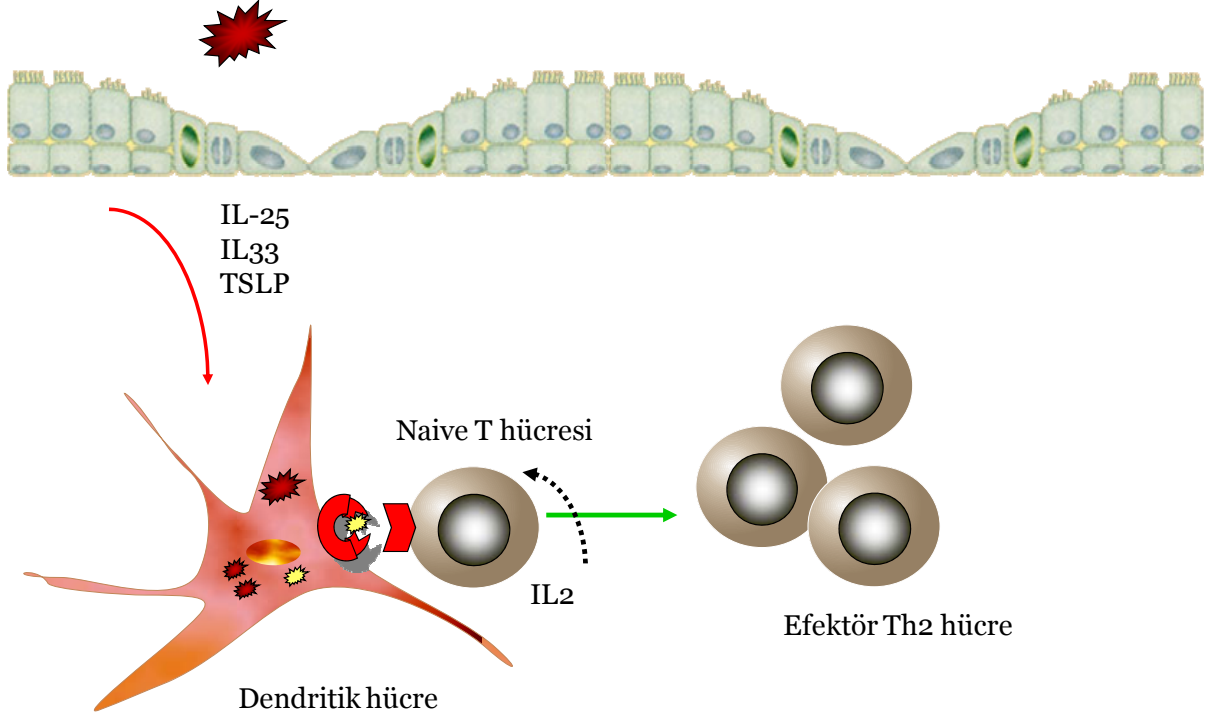
KAYNAKLAR

1. Nakagome K, Nagata M. Pathogenesis of airway inflammation in bronchial asthma. *Auris Nasus Larynx*. 2011;38:555-63.
2. Broide DH, Finkelman F, Bochner BS, Rothenberg ME. Advances in mechanisms of asthma, allergy, and immunology in 2010. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:689-95.
3. Platts-Mills TA, Woodfolk JA. Allergens and their role in the allergic immune response. *Immunol Rev*. 2011;242:51-68.
4. Woodruff PG, Modrek B, Choy DF, Jia G, Abbas AR, Ellwanger A, Koth LL, Arron JR, Fahy JV. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 ;180:388-95.
5. Bhakta NR, Woodruff PG. Human asthma phenotypes: from the clinic, to cytokines, and back again. *Immunol Rev*. 2011;242:220-32.
6. Holgate ST. The epithelium takes centre stage in asthma and atopic dermatitis. *Trends Immunol* 2007; 28:248.
7. Proud D, Leigh R. Epithelial cells and airway diseases. *Immunol Rev*. 2011;242:186-204.
8. Holgate ST. The sentinel role of the airway epithelium in asthma pathogenesis. *Immunol Rev*. 2011;242:205-19.
9. Gavala ML, Bertics PJ, Gern JE. Rhinoviruses, allergic inflammation, and asthma. *Immunol Rev*. 2011;242:69-90.
10. Jahnsen FL, Moloney ED, Hogan T. Rapid dendritic cell recruitment to the bronchial mucosa of patients with atopic asthma in response to local allergen challenge. *Thorax* 2001; 56:823.
11. Lambrecht BN, Hammad H. The role of dendritic and epithelial cells as master regulators of allergic airway inflammation. *Lancet*. 2010;376:835-43.

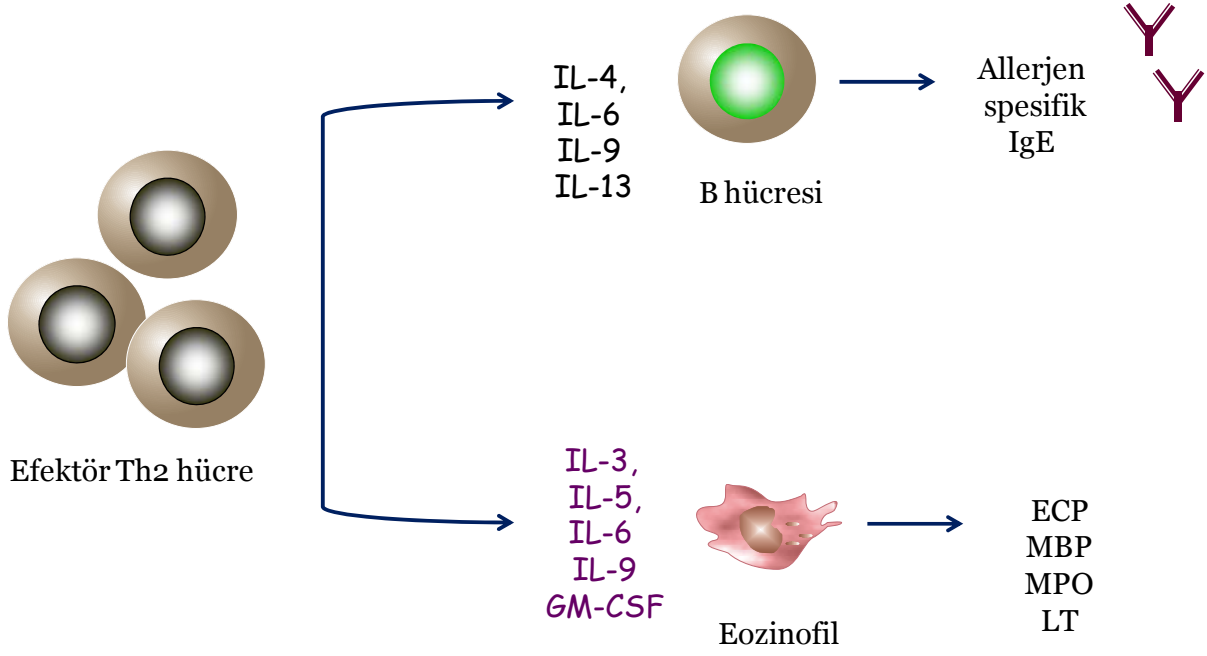
12. Robinson DS. The role of the T cell in asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:1081-91.
13. Palmer G, Gabay C. Interleukin-33 biology with potential insights into human diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;7:321-9.
14. Kaiko GE, Foster PS. New insights into the generation of Th2 immunity and potential therapeutic targets for the treatment of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2011;11:39-45.
15. Lloyd CM, Hessel EM. Functions of T cells in asthma: more than just T(H)2 cells. *Nat Rev Immunol.* 2010;10:838-48.
16. Saggini A, Maccauro G, Tripodi D, De Lutiis MA, Conti F, Felaco P, et al. Allergic inflammation: role of cytokines with special emphasis on IL-4. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2011;24:305-11.
17. Finiasz M, Otero C, Bezrodnik L, Fink S. The role of cytokines in atopic asthma. *Curr Med Chem.* 2011;18:1476-87.
18. Bradding P, Walls AF, Holgate ST. The role of the mast cell in the pathophysiology of asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2006 ;117:1277-84.
19. Moiseeva EP, Bradding P. Mast cells in lung inflammation. *Adv Exp Med Biol.* 2011;716:235-69.
20. Brightling CE, Bradding P, Symon FA. Mast-cell infiltration of airway smooth muscle in asthma. *N Engl J Med* 2002; 346:1699.
21. Wenzel SE. Eosinophils in asthma--closing the loop or opening the door? *N Engl J Med* 2009; 360:1026.
22. Kato M, Suzuki M, Hayashi Y, Kimura H. Role of eosinophils and their clinical significance in allergic inflammation. *Expert Rev Clin Immunol.* 2006;2:121-33.
23. Hamelmann E, Gelfand EW. IL-5-induced airway eosinophilia--the key to asthma? *Immunol Rev.* 2001;179:182-91.
24. Sampson AP. The role of eosinophils and neutrophils in inflammation. *Clin Exp Allergy.* 2000;30 Suppl 1:22-7.
25. Umetsu DT, Dekruffy RH. Natural killer T cells are important in the pathogenesis of asthma: the many pathways to asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125:975-9.

26. Monteseirín J. Neutrophils and asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009;19:340-54.
27. Holgate ST, Davies DE, Lackie PM. Epithelial-mesenchymal interactions in the pathogenesis of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105:193.
28. Fahy JV. Eosinophilic and neutrophilic inflammation in asthma: insights from clinical studies. *Proc Am Thorac Soc*. 2009;6:256-9.
29. Anderson GP. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet*. 2008;372:1107-19.
30. Lötval J, Akdis CA, Bacharier LB, Bjermer L, Casale TB, Custovic A, et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Feb;127(2):355-60

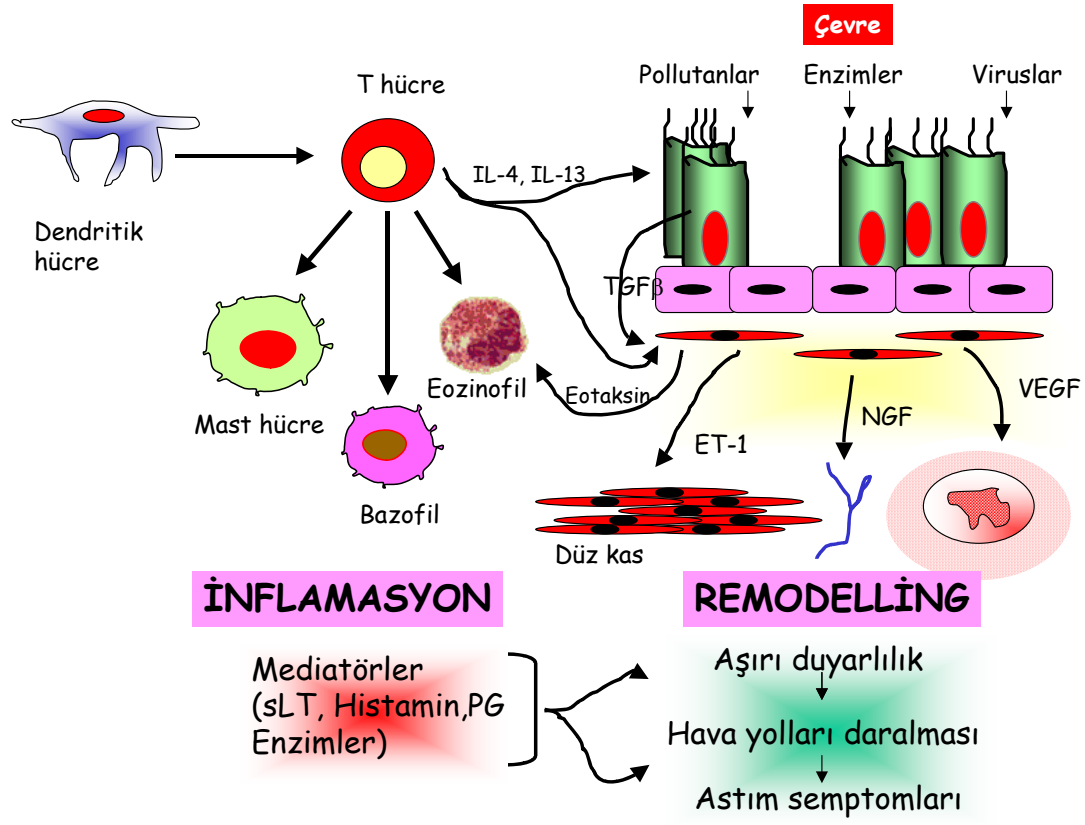
Şekil 1. Antijen, solunum yollarında epitelin de katkısı ile immün sisteme dendritik hücre aracılığı ile sunulur.



Şekil 2. Astımdaki allerjik inflamasyonun aşamaları izlenmektedir.



Şekil 3. Astımda remodellingde epitelin önemli rolü bulunur.



Şekil 4. Astımda remodellingte fibroblastların rolü izlenmektedir.

TANI

GİRİŞ

Astım çocukluk ve erişkin her yaşta görülen bir hastalıktır. Ancak 70 yaş üstünde başlangıç seyrek. Hastaların çoğunda tipik belirtiler vardır. Ancak atipik belirtiler veren olgular da bulunmaktadır. Astım erişkin yaşta diğer obstruktif hastalıklar ile, çocukluk yaş grubunda ise enfeksiyöz nedenler ile karışarak tanısı gözardı edilebilen bir hastalıktır. Bu nedenle astım düşünülen olgularda tüm bulgulara çok dikkatle yaklaşmak gerekmektedir. Tipik öyküsü olan bir olguda astım tanısı anamnez ile konulur. Diğer yöntemler tanıya yardımcıdır ve hastalığın etyolojisinin ve şiddetinin belirlenmesinde ve ayırıcı tanı için gerekebilir. Ancak atipik öykü veren olgularda tanı yöntemlerinin tanıya katkısı daha fazladır.

Bunun dışında astım tanısı konulurken etyolojiye yönelik olarak veya bazı olgularda eşlik eden hastalıkların tesbitine yönelik bazı incelemelerin yapılması da gerekebilir. Aşağıdaki bölümde astımın direkt tanısına yönelik testler ile ilişkili durumlara yönelik yapılacak testlere değinilecektir.

Anamnez

Tipik semptomların varlığında anamnez tanıda altın standarttır [1-4]. Ancak her hastada astım yakınmaları tipik değildir ve böyle durumlarda tanıyı sadece anamneze dayandırmak oldukça güçtür. Bu durumlarda yardımcı tanısal testlerin uygulanması tanısal anlamda daha fazla önem taşır [5-8].

Astımlı hastada öykü alınırken bazı noktaların üzerinde durulması gereklidir **[Tablo 1]**. Astımı düşündüren anamnez özellikleri şu şekildedir;

- Hastanın esas başvuru şikayetleri nefes darlığı, hırıltılı solunum, öksürük ve göğüste sıkışma hissidir.

- Yakınmalar **epizodiktir**, hastanın asemptomatik olduğu dönemler bulunur.
- Semptomların önemli bir özelliği **tekrarlayıcı** karakterde olmasıdır. İlk atakta astımdan süphenilse bile kesin tanıya takip sırasındaki epizodik semptomların ortaya çıkışı ile karar verilir.
- Yakınmalar gece ve/ veya sabaha karşı sık görülür.
- Yakınmalar kendiliğinden veya ilaçlarla düzelebilir.
- Bazı tetikleyici faktörler (aspirin gibi ilaçlar, viral enfeksiyonlar, allerjenler, egzersiz, emosyonel etkenler, sigara dumanı, toz koku, kirli hava v.s) yakınmaları artırabilir **[Tablo 2]**. Astımlı hastada yakınmaları artıran bu faktörlerin klinik üzerine etkisini değerlendirmek gereklidir **[Tablo 3]**.
- Belirli allerjen maruziyetinde yakınmaların artması allerjik bir etyolojiyi destekler **[Şekil 1]**
- Ailede astım ve/veya diğer allerjik hastalık öyküsü tanıyı destekler.
- Hastanın çocukluk çağındaki egzema, besin allerjisi veya rinit/astım hikayesi olması erişkin dönemde astım gelişimi ile ilişkili olması nedeni ile tanıyı destekler.

Bazen astım sadece öksürükle kendini gösterebilir [1-4,9]. Öksürüğün kuru inatçı olması, gece uyandırması tipiktir. Hastalar, eşlik edebilecek rinit, polip, sinüzit, gastroösafagial reflü, ilaç allerjisi [özellikle analjezik] yönünden mutlaka sorgulanmalıdır.

Fizik İnceleme [1-3]

- Fizik inceleme bulguları hastalığın aktivitesine göre değişkendir.
- Hastalığı kontrol altında olan bir olguda fizik inceleme tamamen normal olabilir
- Astımı kontrol altında olmayan, veya ataktaki bir hastada *wheezing* ile akciğer muayenesinde oskültasyonda ronküs duyulabilir.
- Ağır bir atakda ileri derecede hava yolu obstrüksiyonunun bir sonucu olan hava akımının azalmasına bağlı olarak solunum sesi alınamayabilir (=sessiz akciğer). Ataktaki bir hastada atağın şiddetine göre pulsus

paradoksus, siyanoz, taşikardi, hiperinflasyon, yardımcı solunum kaslarının kullanımı, interkostal çekilmeler gözlenebilir.

- Astımlıların %80 inde beraberinde rinit bulunur. Bu nedenle muayenede nazal pasajın değerlendirilmesi önemlidir. Nazal muayenede soluk mavi bir mukoza ile birlikte seröz akıntı görülebilir. Nazal muayenede nazal pasajdaki polipler de görülebilir. Özellikle ağır astımlı olgularda ve aspirin duyarlılığı olan olgularda nazal polip muayene sırasında değerlendirilmelidir.

Solunum fonksiyon testleri

Solunum fonksiyonlarının çeşitli şekillerde değerlendirilmesi astımlı olgularda gerek tanı gerekse tedavinin takibi yönünden önem taşır. Astımlı olgularda solunum fonksiyon testleri (SFT) pek çok aşamada çok yardımcıdır [10-16]:

- Hastanın solunum yollarının mevcut durumunu gösterme (normal veya obstrüksiyon)
- Hastalığın başlangıç şiddetinin belirlenmesi (FEV₁, PEF değerlerinin ölçümü)
- Astımın kontrolünün değerlendirilmesinde
- Hastalığın tanısı (Reverzibilite ve bronş provokasyon testleri)
- Hava yolu değişkenliğinin değerlendirilmesi (PEF ölçümleri)
- Astımda bozulmanın erken saptanması (PEF ölçümleri)

Spirometri

Astımda hasta kontrol altında iken **normal** solunum fonksiyonları elde edileceği gibi hastalık kontrol altında değilse solunum fonksiyon testlerinde “**obstrüksiyon**” gözlenir [**Şekil 2**] [1-4,11,15]. Zorlu vital kapasite (FVC), birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm (FEV₁), FEV₁/ FVC oranı ve zorlu ekspiratuar akım hızları (FEF₂₅%, FEF₅₀%, FEF₇₅%, FEF₂₅₋₇₅%) azalmıştır . Bunun yanı sıra bu olgularda hava yolu rezistansı (Raw, sRaw) artmış ve hava yolu iletkenliği (Gaw, sGaw) azalmış olarak bulunur. CO difüzyon kapasitesi astımlı olgularda normaldir. Azalma olması amfizemi düşündürür.

FEV₁/FVC oranı ≤%75 olduğunda obstrüksiyondan bahsedilir. Bu kriter varlığında

FEV₁ %70-99 ise: Hafif obstrüksiyon

FEV₁ %50-69 ise : Orta obstrüksiyon

FEV₁ %35-49 ise: Ağır obstrüksiyon

FEV₁ ≤ %35 ise : Çok ağır obstrüksiyon vardır.

Reverzibilite Testi

Astım tanısında önemli noktalardan biri hastalığın tanımında yer alan hava yolu obstrüksiyonunun geriye dönüşebilirliğinin solunum fonksiyon testleri ile gösterilmesidir [1-4,17]. Bu durumu göstermek için yapılan test “reverzibilite” (=geriye dönüşebilirlik) testi olarak tanımlanır.

Reverzibilite, **erken** ve **geç** olarak iki şekilde değerlendirilebilir.

Erken reverzibilite testi: Hava yolu obstrüksiyonu saptanmış bir hastaya kısa etkili β_2 agonist (400 mcg salbutamol veya 1000 mcg terbutalin) inhale ettirildikten sonra 15-20. dakikada FEV₁ de bronkodilatasyon öncesi değere göre en az %12’lik ve mutlak değer olarak 200 ml’ lik artış olması “erken reverzibilite” olarak kabul edilir [**Şekil 3**].

Geç reverzibilite testi: Hastada bazal bir solunum fonksiyon testi değerlendirmesi sonrası 15 gün süre ile 20-40 mg/gün oral steroid veya 4-6 hafta süre ile orta doz inhale steroid (500-1000 mcg *Beclamethasone* veya eşdeğeri) ile tedavi verilir bu tedavi sonrası solunum fonksiyon testleri tekrarlanır. Bu tedaviler sonrası tedavi öncesi değerlere göre FEV₁, FVC’de % 15, PEF’de %20 düzelme olursa “geç reverzibilite” pozitif olarak değerlendirilir.

Test sonuçlarının değerlendirilmesi

Erken reversibilite testinin pozitif çıkması klinik de uyumlu ise astım lehinedir. Ancak testin negatif çıkması astım tanısını dışlamaz. İnflamasyonun ağır olduğu olgularda ya da ciddi bronş obstrüksiyonu olduğunda hasta astım olsa bile erken reverzibilite testi pozitif çıkmayabilir. Bu durumda hastalarda geç reverzibilite değerlendirilir.

Astımlı hastalarda geç reverzibilite testi pozitifdir. Geç reverzibilitenin negatif oluşu astım tanısını oldukça zayıflatır.

Bronş provokasyon testleri

Bronş provokasyon testleri bronşlardaki hiperreaktiviteyi göstermek amacı ile yapılır [**Şekil 4**]. Direkt veya indirekt ajanlar kullanılarak yapılır [18-27]. Adenozin

gibi indirekt uyaranlar hava yolu inflamasyonu ile metakolin gibi direkt uyaranlar ise hava yolu remodellingi ile korele bulunmuştur.

Test sırasında kullanılan ajanlar FEV₁ düşüklüğüne yol açmaktadırlar. Bu nedenle riskli bir testtir. Test sırasında hastada bronkospazm geliştiği takdirde tedavinin yapılabileceği bir ortamda ve uzmanının eşliğinde yapılması gereklidir. Bu nedenle klinik rutin de çok uygulanmamakta olup daha çok klinik araştırmalar için veya tanı sorunu yaşanan olgularda tercih edilmektedir.

Test öncesi hastanın teste engel bir durumu olup olmadığı değerlendirilmelidir. Kontrendike bir durum yoksa kullanılan ilacın belirli konsantrasyonları giderek artan dozlarda belli bir protokole göre hastaya inhale ettirilir. Hasta test dozunu inhale ettikten 90 sn. sonrasında FEV₁ ölçümü yapılır. FEV₁'de %20'lik düşme oluncaya kadar teste devam edilir. FEV₁'de %20'lik düşme yapan doz provokatif doz 20 (PD20), konsantrasyon ise provokatif konsantrasyon 20 (PC20) olarak kabul edilir.

Test sonuçlarının değerlendirilmesi

Pozitif test: Astımlıların %95'inden fazlasında PD20 değeri 8 mg/ml altındadır. PD20 16 ile 8 mg arasında ise test sonucu öyküye göre yorumlanır. Ancak bronş provokasyon testi pozitifliği sadece astımda görülmez. Astım dışında, sigara içenlerde, mitral darlığı olan olgularda, sarkoidoziste, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, allerjik rinit gibi durumlarda müsbet bulunabilir [23].

Negatif test: Metakolin için PD20 nin 16 mg/ml ve üzeri olması durumunda test negatif kabul edilir. Ancak bronş provokasyon testinin menfi olması astım tanısını kesin olarak ekarte ettirmez. Bu durumda hastanın öyküsü belirleyicidir. Bu hastanın takibe alınması gerekebilir.

Ne zaman reverzibilite? Ne zaman bronş provokasyon testi?

Temel prensip olarak hava yolu obstrüksiyonu olan (FEV₁/FVC<%75) veya semptomatik olup *wheezing*'i ve oskültasyonda ronküsleri olan olgularda öncelikle **“erken reverzibilite”** testinin tercih edilmesi gereklidir. Provokasyonun kelime anlamının “kışkırtma” olduğu göz önüne alındığında, hasta emniyeti açısından bronş provokasyon testi ise klasik olarak tanı anında asemptomatik olup, fizik incelemede ronküsleri olmayan ve solunum fonksiyon test değerleri normal sınırlar içinde olan olgularda tercih edilmelidir.

Testlerde özel durumlar

Astımda solunum fonksiyon testleri her zaman klinik ile korele olmayabilir. Bu durum bazen tanı anında seçilecek testlerde karar verilmesinde güçlük oluşturabilir. Örneğin semptomatik olup oskültasyonda ronküsleri duyulan bir hastanın solunum fonksiyon testleri normal sınırlar içinde olabilir. Ancak fizik incelemede hastanın ronküsleri duyulduğu için bu hastanın hava yolu obstrüksiyonu var demektir ancak bu SFT'ye yansımıyor olabilir. Bunun bir nedeni hastanın en iyi FEV₁ değerinin kabul edilen değerlerin üstünde bir değer oluşu olabilir. Bu durumda klasik anlamda SFT'de hava yolu obstrüksiyonu olmadığı için bu hastada bronş provokasyon testi tercih edilmesi gerekirmiş gibi durmasına karşın hastanın aktif yakınması olması nedeni ile öncelikle “erken reverzibilite” testi yapılmalıdır.

Öte yandan bronş provokasyon testinde çok dikkatli olunmalıdır. Bu teste alınmak için en düşük kabul edilen FEV₁ değeri 1.5 l'tir. Ancak bu test düşük hava yolu fonksiyonları olan olgularda obstrüksiyonun daha da artmasına neden olacağından uygun hasta seçilmediğinde son derece tehlikeli olabilir, hasta çok ağır astım atağına girebilir, yaşamı tehdit edici durumlar gelişebilir. Bu nedenle FEV₁'i <% 80 olan olgularda aktif yakınma ve muayene bulgusu olmasa bile öncelikle reverzibilite testi tercih edilmelidir. Bu olgularda eğer reverzibilite testi negatif bulunursa başka bir tanı olabileceği düşüncesi ile yakın gözlem altında bronş provokasyon testi istenebilir.

PEF takibi

PEF değerinin ölçülmesi ve monitorizasyonu uygun endikasyon seçildiğinde astım tanı, takip ve tedavisinin değerlendirilmesinde çok yardımcıdır [**Şekil 5**]. Aşağıdaki özellikler yönünden astımda değerlidir [28-33].

- Tanı: Anamnez ile net bir sonuca varılamayan, SFT ve bronş provokasyon testleri sonuçlarının yetersiz olduğu ancak astım düşünülen olgularda kısa süreli (en az 1 ay süre) sabah ve akşam olmak üzere PEF takibi yapıldığında %20'nin üzerinde günlük değişkenlik gösterilmesi astım lehinedir.
- Astımlı hastanın kronik dönemde takibi: Ağır astım tanısı almış ve sık hastaneye yatma veya sık ağır atak öyküsü olan bir olgunun evde kendi kendini takip ederken astımdaki bozulmanın erken belirlenmesinde yardımcıdır. Çünkü bu olgular nefes darlığının şiddetini zor algılamaktadırlar. Bu nedenle bu olgularda

objektif, kolay ve ucuz bir takip olan PEF monitorizasyonu önerilir. Yakınmaları nadir olan olgularda PEF takibinin düzenli yapılması hasta uyumsuzluğuna neden olabileceği için pratik olarak önerilmez.

- Mesleki astım tanısında
- Astım atağında başvuran bir hastanın solunum fonksiyonlarının yatak başı hızlı bir şekilde değerlendirilerek atağın şiddetinin belirlenmesinde yardımcıdır.

PEF (zirve akım hızı) değeri, basit bir teknikle tasarlanmış, taşınması kolay “PEFmetre” olarak adlandırılan araçlar ile ölçülür. PEF ölçümleri sabah ve akşam olmak üzere günde 2 kez yapılır. Bu ölçümler varsa özel bir çizelgeye işaretlenebilir. Hasta sabah ilk uyandığında, herhangi bir bronkodilatör kullanmadan önce PEFmetre ile her seferinde ibreyi sıfıra getirmek koşulu ile 3 kez ölçüm yapar ve bunların içinden en iyi değerini kaydeder. Ölçüm yaparken hastaya tüm gücü ile nefes vermesi söylenir. Bu ölçümden 12 saat sonra akşam tekrar 3 kez PEF ölçümü yaparak en iyi değeri kaydeder. Aşağıdaki formülle günlük PEF değişkenliği hesaplanır [**Şekil 6**].

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

Bu uygulamada ayrıca nefes darlığı olduğunda hastanın o anda ve bronkodilatörü aldıktan 15 dakika sonra PEF ölçümlerini yapması da önerilir.

Test sonucunun yorumu

Yukarıdaki formüle göre PEF değişkenliğinin % 20'nin üzerinde olması astım tanısı için son derece değerlidir. PEF takibi ayrıca astım tanısı konulmuş bir hastada hastalığın takibinde hastalık kontrolündeki iyileşme veya bozulmayı da objektif olarak gösterebilir. Tedavi almakta olan ve astım kontrolü sağlanan bir hastada günlük PEF değişkenliği azalır. Testin sınırlayıcı yanı efor bağımlı olmasıdır. Özellikle tanısall amaçlı kullanılan negatif testi yorumlarken bu özellik dikkate alınmalıdır.

İnflamasyon belirleyicileri

Astımda inflamasyonun gösterilmesinde normal yolla çıkarılan ya da indükte edilerek alınan balgam örneklerinde eozinofil ve metakromatik hücrelerin varlığı değerlidir [**Şekil 7**] [34-39].

Bir eozinofil ürünü olan eozinofil katyonik protein (ECP) değişik astım şiddetlerinde farklı düzeylerde bulunmuştur. Bunun dışında ekshale edilen havada nitrik oksit (NO) [**Şekil 8**] ve karbonmonoksit (CO) düzeyi astımlı olgularda sağlıklı kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur. Bu belirteçlerin astım tanısından ziyade tedavinin takibinde kullanılması önerilmektedir.

PA Akciğer grafisi

- Astımı stabil olan bir olguda akciğer grafisi normaldir. Astım atağı varsa saydamlık artışı, diafragmalarda düzleşme, interkostal aralıklarda genişleme vardır.
- Akciğer grafisi astım tanısı konulmasından çok, diğer tanıların ekarte edilmesinde daha değerlidir.
- Bu nedenle özellikle ilk tanı anında ayırıcı tanı yönünden mutlaka yapılmalıdır. Takipte klinik olarak akciğer grafisinin çekilmesi gereken durumlarda yenilenmesi önerilir.

Allerji Testleri

- Olguların atopi durumlarının değerlendirilmesi astım tanısının konulmasında değil etyolojik faktörlerin değerlendirilmesinde ve buna yönelik olarak bir yaklaşım belirlenmesinde önemlidir [40-45]. Erişkin astımlıların %50 sinde allerji testleri pozitifdir.
- Allerji tanısında kullanılan çeşitli yöntemler bulunmaktadır.
- Allerjik etyolojiyi değerlendirmek için öncelikle detaylı bir anamnez alınmalıdır. Anamnezde bazı ipuçları bazı allerjen duyarlılığını düşündürebilir [**Şekil 1**].
- Anamnez sonrası teste engel bir durum yoksa öncelikle bir *in vivo* test olan prick testler yapılır. Prick testler negatif ancak hikaye allerjik bir etiyoloji ile çok uyumlu ise bu durumda intradermal testler yapılır [42].
- Deri testlerinin yapılamadığı olgularda *in vitro* olarak spesifik IgE'nin varlığını göstermeye yönelik olarak kan testleri (RAST veya ELISA yöntemleri) yapılır [38].
- Deri testleri ile anafaksi riski düşük olmakla birlikte bu testler uzman hekimlerin olduğu ve anafaksi tedavisi yapılabilecek ortamlarda yapılmalıdır [45].

Testlerin yorumu:

Testlerin pozitif oluşu öncelikle duyarlılığın olduğunu gösterir **[Şekil 9,10]**. Ancak tek başına allerjik astım tanısı koydurtmaz. Test sonucu klinik ile uyumlu ise allerjik astım varlığında bahsedilir **[Şekil 1]**.

Eozinofil sayısı

- Periferik kan eozinofil ölçümünün astım tanısında bir değeri yoktur. Astımda komplikasyon geliştiği düşünülen durumlarda yardımcıdır.
- Eozinofili, kandaki eozinofil sayısının periferik kandaki total lökositin %10'undan fazla olması veya absöü değeri olarak 1 mm³ kanda 400'ün üstünde olmasıdır.
- Astım tanılı bir hastada >%10 eozinofili olduğunda astımla birlikte seyreden eozinofilik akciğer hastalıkları [Churg Strauss Sendromu, Allerjik Bronkopulmoner Aspergillozis, Kronik Eozinofilik Pnömoni gibi] araştırılmalıdır [46,47].

Bu nedenle özellikle astımı ağır seyreden olgularda, tedaviye yanıt vermeyen olgularda periferik kan eozinofilisi araştırılmalıdır.

Total IgE ölçümü

- Total IgE ölçümünün astım tanısında bir değeri yoktur.
- Astımın komplike olduğu düşünüldüğünde veya diğer hastalıkların ayırıcı tanısı için total IgE ölçümü gerekebilir.

Sinüs Grafisi ve/veya paranazal sinüslerin bilgisayarlı tomografik incelenmesi

Bu değerlendirme astım tanısı için değil astıma eşlik eden sinüzit/nazal polip varlığını araştırmak amaçlı uygulanır. Astıma eşlik eden burun akıntısı, hapşırık, geniz akıntısı gibi yakınmaları olan hastalarda waters' grafi ile paranazal sinüslerin değerlendirilmesi yapılabilir. Tedaviye karşın yakınmaları devam eden olgularda veya daha önceden nazal polip nedeni ile opere olan olgularda kontrol amaçlı olarak paranazal bölgenin bilgisayarlı tomografik değerlendirmesi istenmesi daha doğru bir değerlendirme sağlayacaktır.

Bronkoskopi

Bronkoskopi normal koşullarda astımlı hastalarda endike değildir. Ayırıcı tanıda intratrakeal veya intrabronşial lezyonlar düşünüldüğünde (trakea ve ana karinada bronş tümörleri, yabancı cisimler, tüberküloz vs) veya daha çok araştırma amaçlı olarak bronş biyopsisi ve bronkoalveolar lavaj örneklerinin alınmasında yapılması önerilir.

AYIRICI TANI

Astımda görülen nefes darlığı, öksürük ve hırıltılı solunum pek çok diğer akciğer hastalığında izlenebilmektedir [48,49]. Astımda hikaye çok tipik özellikler taşırsa tanı kolaydır. Ancak her hasta tipik astım semptomları öyküsü vermeyeceği gibi bazı olgularda hakim semptom paterni de değişiklik gösterebilir. Bazı olgularda dispne ve *wheezing* ile birlikte öksürük olabilirken bazı olgularda öksürük tek semptom olabilir .

"Öksürük" ön planda olan astımda ayırıcı tanı

- **Kronik sinüzit:** Kronik sinüzitte görülen geniz akıntısı ve bunun oluşturduğu irritasyon özellikle gece ortaya çıkan öksürük yakınmasına yol açar. Bu nedenle daha çok öksürük-varyant astım ile karışır. Gözlere, yüze ve dişlere vuran zonklayıcı tarz ağrı, koyu renk burun akıntısı, burun tıkanıklığı gibi belirtilerin olması ve bu belirtilerin tekrarlaması kronik sinüzit lehinedir. Anamnez, solunum fonksiyonlarının değerlendirilmesi ve sinüzitin tedavi edilmesi sonrasında yakınmaların düzelmesi astımdan ayırt ettirir [49].
- **Postnazal drip sendromu:** Bazen sinüzit olmaksızın da diğer nazal nedenlerden kaynaklanarak geniz akıntısı olabilir. Bu da önemli bir öksürük nedenidir. Öksürük özellikle gece olur.
- **Gastroösafagial reflü:** Mide içeriğinin ösafagusa reflüsü sonucu özellikle gece olan öksürük yakınması olur. Semptomlara yönelik olarak ileri tetkike almak (24 saat pH monitorizasyonu) tanıyı koydurur. Yemeklerden sonra ve özellikle gece ortaya çıkan öksürük vardır. Uygun anti-reflü tedavi başlandığında öksürük semptomunda dramatik düzelme olur [50].
- **İlaçlar ile oluşan öksürük:** Anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri düzenli kullanım sonrasında öksürüğe neden olabilir [51,52]. İlacın düzenli

kullanılmasını takiben bir kaç hafta ile bir kaç ay süre kullanımında ortaya çıkabilir. İlacın kesilmesini takiben yakınmalar kısa sürede kaybolur. Bazı olgularda yakınmaların tam düzelmesi ilaç kesilmesini takiben birkaç haftayı bulabilir.

Nefes darlığı ve "Wheezing" ile seyreden astım'da ayırıcı tanı [Tablo 4]

- **Obstrüktif akciğer hastalıkları:** Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, bronşektazi, obliteratif bronşiolit, kistik fibrozis ve reaktif hava yolu obstrüksiyonunda astıma benzer semptom ve bulgular olur [53]. En sık karıştığı hastalık grubudur. Ancak iyi alınmış bir anamnez ve ek laboratuvar tetkikleri ile ayırıcı tanıya gidilir.
- **Sol kalp yetmezliği:** Önceleri kardiyak astım olarak da tanımlanan bu durumda sol ventrikül yetmezliği, mitral kapak hastalığı veya miksoma gibi nedenler sonucu pulmoner venöz hipertansiyon oluşması özellikle gece ortaya çıkan nefes darlığı ve hırıltılı solunuma neden olabilir. Kalp muayenesinde kapak yetmezliği varsa üfürüm duyulması, gallop ritminin alınması, daha sonra da ekokardiyografik inceleme ile ayırıcı tanıya gitmek mümkündür.
- **Akut bronşit ve bronşiolitler:** Viral ajanlar, *Mycoplasma pneumonia*, ve *Hemophilus Influenza* gibi etkenler alt hava yollarında öksürük ve hırıltılı solunuma neden olurlar. Yakınmaların belli bir süre sonra gerilemesi ile astımdan ayırt edilir.
- **Üst hava yolları patolojileri:** Vokal kord disfonksiyonu, vokal kord paralizi, larinks veya trakeada yerleşmiş tümörler, glottik veb, trakeomalazi, larinkste yer alan yabancı cisimler hırıltılı solunum veya "wheezing"e neden olarak astım ile karışır [54]. Anamnez ve astım tedavisine yanıtın olmaması ve bu nedenle ileri incelemeye alındığında tanı konulabilir.
- **Pulmoner tromboemboli:** Çok tipik olmamakla birlikte pulmoner embolili hastalarda dispne ön planda olabilir. Ancak eşlik eden göğüs ağrısı gibi diğer yakınmalar ve radyolojik görünüm ile astımdan ayırt etmek mümkün olabilir.

- **Eozinofillik akciğer hastalıkları:** Çok çeşitli hastalık gruplarını içeren bu patolojilerde astım ile birlikte periferik eozinofili ve pulmoner infiltratlar vardır. Bu nedenle astımlı olgularda bu patolojiler yönünden dikkatli olunmalıdır.
- **Panik atak:** Ani başlangıçlı olup beraberinde çarpıntı, kroku, kaygı hissi ve bazı psikolojik bulgular vardır. Yakın geçmişte hastayı etkileyen psikolojik bir durum vardır. Tetkiklerde astım lehine bir bulgu bulunamaması ve hastanın klinik görüntüsü ile tanı konulur.
- **Anemi:** Doğurganlık çağı genç kadınlarda sık görülür. Özellikle eforla dispne vardır, wheezing duyulmaz. Tam kanda anemi gösterilmesi ve astıma yinelik testlerin negatif oluşu ile tanı konulur.
- **Endobronşial lezyonlar:** Endobronşial yerleşimli tümörler, yabancı cisim, tüberküloz ve dıştan bası hırıltılı solunum ve nefes darlığına neden olurlar. Tedaviye yanıtı olmayan olgularda bilgisayarlı tomografi ve bronkoskopik inceleme ile tanı konulur.

ÖZET

- Tipik öyküsü olan hastalarda astım tanısı başlıca anamnez ile konulur.
- Başlıca semptom nefes darlığı, hırıltılı solunum veya öksürüktür. Bu semptomlar tekrarlayıcıdır.
- Yakınmalar episodiktir ve yakınmaların artmasına neden olan faktörler tetikleyiciler olarak adlandırılır. Öyküde tetikleyicilerin belirlenmesi özellikle kronik hastalık yönetimini belirleme yönünden de önem taşır.
- Fizik inceleme hastalık aktivitesine göre değişir
- Solunum fonksiyon testleri astım tanısında en yardımcı tanı yöntemleridir. Hastalık aktivitesine göre değişir.
- Solunum fonksiyon testleri ile hastalardaki obstrüksiyonun geriye dönüşebilir olduğu veya normal bir hava yolunun bronş provokasyon testi ile obstrüksiyona gidebildiği gösterilebilir.
- Geç reverzibilite tanıda son derece değerlidir PEF ölçümleri, astım tanısında tedavisinde ve tedaviye yanıtta değerlidir.

- Akciğer grafisi, allerji testleri, total IgE veya periferik kan eozinofilisinin değerlendirilmesi astım tanısı ile ilişkili olmaktan ziyade etyolojiye veya ayırıcı tanıya yönelik yapılır.
- Hastada rinit, sinüzit, gastroösafagial reflü veya analjezik duyarlılığı varsa mutlaka bunlara yönelik de değerlendirmenin yapılması gerekir.

KAYNAKLAR

1. Ulusal Astım Tanı ve Tedavi rehberi. Toraks Dergisi 2009 ; 1: ek 10.
2. Global strategy for asthma management and prevention. National Institutes of Health publication. No:02-3659, 2006.
3. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. National asthma education and prevention program. J Allergy Clin Immunol 2007, 120 (suppl):s114-s138.
4. British Thoracic Society Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British Guideline on the Management of Asthma. Thorax. 2008;63 Suppl 4:iv1-121.
5. Towns SJ, van Asperen PP. Diagnosis and management of asthma in adolescents. Clin Respir J. 2009;3:69-76.
6. Kaplan AG, Balter MS, Bell AD, Kim H, McIvor RA. Diagnosis of asthma in adults. CMAJ. 2009;181:E210-20.
7. Chotirmall SH, Watts M, Branagan P, Donegan CF, Moore A, McElvaney NG. Diagnosis and management of asthma in older adults. J Am Geriatr Soc. 2009;57:901-9.
8. McCormack MC, Enright PL. Making the diagnosis of asthma. Respir Care. 2008;53:583-90;
9. Desai D, Brightling C. Cough due to asthma, cough-variant asthma and non-asthmatic eosinophilic bronchitis. Otolaryngol Clin North Am. 2010;43:123-30
10. Sorkness CA. Traditional and new approaches to asthma monitoring. Respir Care. 2008;53:593-9;
11. Enright PL, Lebowitz MD, Cockcroft DW. Physiologic measures: pulmonary function tests. Asthma outcome. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149:S9.
12. Crapo RO. Pulmonary-function testing. N Engl J Med 1994; 331:25.

13. Standardization of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1107.
14. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. American Thoracic Society. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144:1202.
15. Smith HR, Irvin CG, Cherniack RM. The utility of spirometry in the diagnosis of reversible airways obstruction. *Chest* 1992; 101:1577.
16. Yawn BP, Enright PL, Lemanske RF Jr, et al. Spirometry can be done in family physicians' offices and alters clinical decisions in management of asthma and COPD. *Chest* 2007; 132:1162.
17. Booker R. Testing for reversibility in patients with obstructive airways disease. *Nurs Times*. 2003;99:46-8
18. Cockcroft D, Davis B. Direct and indirect challenges in the clinical assessment of asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009;103:363-9;
19. Anderson SD. Indirect challenge tests: Airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. *Chest*. 2010 Aug;138(2 Suppl):25S-30S.
20. Cockcroft DW. Direct challenge tests: Airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. *Chest*. 2010;138(2 Suppl):18S-24S.
21. Anderson SD, Brannan JD. Bronchial provocation testing: the future. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011;11:46-52.
22. Brannan JD. Bronchial hyperresponsiveness in the assessment of asthma control: Airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. *Chest*. 2010;138(2 Suppl):11S-17S.
23. Hewitt DJ. Interpretation of the "positive" methacholine challenge. *Am J Ind Med*. 2008;51:769-81.
24. Porsbjerg C, Backer V, Joos G, Kerstjens HA, Rodriguez-Roisin R. Current and future use of the mannitol bronchial challenge in everyday clinical practice. *Clin Respir J*. 2009;3:189-97.
25. Parkerson J, Ledford D. Mannitol as an indirect bronchoprovocation test for the 21st century. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011;106:91-6.
26. Stack MA, Hakemi A. Diagnosis and treatment of exercise-induced bronchospasm: a review. *JAAPA*. 2011;24:26-30.

27. Parsons JP. Current concepts in the diagnosis and management of exercise-induced bronchospasm. *Phys Sportsmed*. 2010;38:48-53.
28. Callahan KA, Panter TM, Hall TM, Slemmons M. Peak flow monitoring in pediatric asthma management: a clinical practice column submission. *J Pediatr Nurs*. 2010;25:12-7.
29. Stach SL. Improving self-care in adults with asthma using peak expiratory flow rate home monitoring. *J Am Acad Nurse Pract*. 2000;12:59-70;
30. Bheekie A, Syce JA, Weinberg EG. Peak expiratory flow rate and symptom self-monitoring of asthma initiated from community pharmacies. *J Clin Pharm Ther*. 2001;26:287-96.
31. Powell H, Gibson PG. Options for self-management education for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(1):CD004107.
32. Kamps AW, Brand PL. Education, self-management and home peak flow monitoring in childhood asthma. *Paediatr Respir Rev*. 2001;2:165-9.
33. Li JT. Home peak expiratory flow rate monitoring in patients with asthma. *Mayo Clin Proc*. 1995 ;70:649-56.
34. Patil SU, Long AA. The usefulness of biomarkers of airway inflammation in managing asthma. *Allergy Asthma Proc*. 2010;31:259-68.
35. Loukides S, Kontogianni K, Hillas G, Horvath I. Exhaled breath condensate in asthma: from bench to bedside. *Curr Med Chem*. 2011;18:1432-43.
36. Hoffmeyer F, Raulf-Heimsoth M, Brüning T. Exhaled breath condensate and airway inflammation. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2009;9:16-22.
37. Lim KG, Mottram C. The use of fraction of exhaled nitric oxide in pulmonary practice. *Chest*. 2008;133:1232-42.
38. Bakakos P, Schleich F, Alchanatis M, Louis R. Induced sputum in asthma: from bench to bedside. *Curr Med Chem*. 2011;18:1415-22.
39. Garcia-Marcos L, Brand PL. The utility of sputum eosinophils and exhaled nitric oxide for monitoring asthma control with special attention to childhood asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2010;38:41-6.
40. Hamilton RG. Clinical laboratory assessment of immediate-type hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2 Suppl 2):S284-96.

41. Franzese C. Diagnosis of inhalant allergies: patient history and testing. *Otolaryngol Clin North Am.* 2011;44:611-23.
42. Calabria CW, Hagan L. The role of intradermal skin testing in inhalant allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008 ;101:337-47.
43. Oppenheimer J, Nelson HS. Skin testing. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006 ;96(2 Suppl 1):S6-12.
44. Cox L, Williams B, Sicherer S, Oppenheimer J, Sher L, Hamilton R, Golden D; American College of Allergy, Asthma and Immunology Test Task Force; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology Specific IgE Test Task Force. Pearls and pitfalls of allergy diagnostic testing: report from the American College of Allergy, Asthma and Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology Specific IgE Test Task Force. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;101:580-92.
45. Liccardi G, D'Amato G, Canonica GW, Salzillo A, Piccolo A, Passalacqua G. Systemic reactions from skin testing: literature review. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2006;16:75-8.
46. Baldini C, Talarico R, Della Rossa A, Bombardieri S. Clinical manifestations and treatment of Churg-Strauss syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 2010;36:527-43.
47. Knutsen AP, Slavin RG. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in asthma and cystic fibrosis. *Clin Dev Immunol.* 2011;2011:843763. Epub 2011 Apr 5
48. Peters SP. Special considerations in adults for diagnoses that may coexist with or masquerade as asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010 ;104:455-60.
49. Meltzer EO, Hamilos DL. Rhinosinusitis diagnosis and management for the clinician: a synopsis of recent consensus guidelines. *Mayo Clin Proc.* 2011;86:427-43.
50. Smith JA, Abdulqawi R, Houghton LA. GERD-related cough: pathophysiology and diagnostic approach. *Curr Gastroenterol Rep.* 2011;13:247-56
51. Covar RA, Macomber BA, Szeffler SJ. Medications as asthma triggers. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2005 Feb;25(1):169-90.

52. Packard KA, Wurdeman RL, Arouni AJ. ACE inhibitor-induced bronchial reactivity in patients with respiratory dysfunction. *Ann Pharmacother.* 2002;36:1058-67.
53. Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE, Hanania NA, Criner G, van der Molen T, et al. American College of Physicians; American College of Chest Physicians; American Thoracic Society; European Respiratory Society. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann Intern Med.* 2011;155:179-91.
54. Deckert J, Deckert L. Vocal cord dysfunction. *Am Fam Physician.* 2010 ;81:156-9.

Tablo 1 . Astımlı olguda anamnezde sorulması gerekli noktalar

Ana semptom ve ilişkili semptomların varlığı
Presipite edici faktörler ☐ Solunum yolu enfeksiyonları ☐ Allerjenler (İç ortam,Dış ortam, mesleki, besin) ☐ Egzersiz ☐ İrritanlar (Sigara dumanı, keskin kokular, hava kirliliği, gazlar, uçucu maddeler, toz, partiküller) ☐ Duygusal durum (Gülme, ağlama, üzülmeye, stres) ☐ İlaçlar (Aspirin/COX inhibitörleri; Beta blokör ilaçlar, ACE inhibitörleri) ☐ Hava değişimi, soğuk hava ☐ Endokrin faktörler (Menstruasyon, hamilelik,menapoz, tiroid hastalığı)
Hastalık gelişimi ve tedavisi ☐ Tanı ve başlangıç süresi ☐ Hastalığın seyri ☐ Kullandığı tedavi ve yanıtın değerlendirilmesi ☐ Oral steroid ihtiyacı ve kullanım sıklığı ☐ Eşlik eden diğer durumlar
Astım alevlenmesinin özellikleri ☐ Atak öncesi erken belirtiler ☐ Atakın genel seyri ve tedaviye yanıtı
Atopi hikayesi ☐ Ailede astım ve/veya allerjik rinit olması ☐ Hastanın çocuklukta allerjik hastalığının olması (allerjik rinit, astım, çocukluk egzeması, besin allerjisi vs)
Astımın hasta ve ailesi üzerine etkisinin değerlendirilmesi ☐ Acil başvuruları ☐ Hayatı tehdit edici atak sıklığı ☐ İşe/okula gidemediği gün sayısı ☐ Fiziksel aktivitelerinin kısıtlanması ☐ Sosyal aktivitelerinin kısıtlanması ☐ Gece uyanma ☐ Büyüme, davranış, okul-iş performansı üzerine etkisi ☐ Ekonomik etki ☐ Ailenin rutin uygulamaları üzerine etkisi
Sosyal hikaye ☐ Evin özellikleri (yaşı, bulunduğu bölge, ısıtma ve soğutma sistemleri, halılar, görünebilir küf mantarı bulunuşu, olgunun yatak odasının özellikleri vs) ☐ Sigara içme alışkanlıkları (Hastanın ve evde yaşayan diğer fertlerin) ☐ Çalışma ortamının/Okulun özellikleri
Ailenin ve hastanın hastalığı algılamasının değerlendirilmesi ☐ Hastalık ve tedavinin etkinliği üzerine düşüncelerinin öğrenilmesi ☐ Uzun süreli ilaç kullanımına hastanın bakış açısı ve inancı ☐ Hastalıkla başa çıkılabileceğine inanma ☐ Hastalık şiddetini ve atağını hastanın ve ailenin kavrayabilme yeteneği ☐ Ekonomik kaynaklar ☐ Sosyokültürel inanış

Tablo 2. Astımda hastaların yakınmalarına neden olan tetikleyiciler

Nonspesifik tetikleyiciler	Spesifik tetikleyiciler (allerjenler)
Sigara dumanı	Allerjenler: <u>Sadece allerjik astımlılar için bir uyarandır.</u>
İç ortam ve dış ortam hava kirliliği	
Solunum yolu enfeksiyonları	İç ortam allerjenleri
Emosyonel durumlarda uç duyguların yaşanması, stres, aşırı üzüntü, kahkaha	Dış ortam allerjenleri
Egzersiz	Mesleki allerjenler
İlaçlar: Beta blokör içeren antihipertansifler ve göz damlaları, ACE inhibitörü ilaçlar, aspirin ve diğer nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar, kokain, radyokontrast ilaçlar, eroin,	

Tablo 3. Astımı tetikleyen çevresel faktörlerin ve allerjenlerin değerlendirilmesi için sorulması gerekli sorular

<u>İnhalan allerjenler</u> 1. Hastanın semptomları yıl boyu devam ediyorsa; aşağıdaki sorular sorulmalıdır. ✓ Evde evcil hayvan besleme öyküsü ✓ Evin nemlilik durumu; (zemin kat vs) ✓ Evde gözle görülebilir küf mantarı bulunuşu ✓ Son 1 ay içinde evde hamamböceği gözlenmiş mi? ✓ Nemli bölgelerde yaşayan hastalarda ev tozu akarı allerjisi akla gelmelidir 2. Hastanın semptomları belli bir dönemde mi görülüyor? ✓ Erken ilkbahar (ağaç poleni) ✓ Geç ilkbahar (Çayır poleni) ✓ Geç yaz-sonbahar (Yabani ot poleni) ✓ Yaz ve sonbahar (Alternaria/Cladosporium) <u>Sigara içme durumu:</u> ✓ Hasta sigara içiyor mu? ✓ Evde ve iş ortamında sigara içiliyor mu? <u>İç ve dışortam pollutanlar ve hava kirliliği</u> ✓ Evde odun sobası ya da şömine kullanılıyor mu? ✓ Havalandırması iyi yapılmamış soba kullanılıyor mu? ✓ Hastanın sprey, kimyasal temizleyici, sprey maruziyeti var mı?	<u>İş yeri maruziyetinin değerlendirilmesi</u> ✓ Çalıştığı hafta yakınması lup hafta sonu çalışmadığında düzeliyor mu? ✓ İşe gittikten hemen sonra gözlerde ve burunda iritasyon bulguları oluyor mu? ✓ Diğer çalışma arkadaşlarında benzer yakınmalar var mı? ✓ İş ortamında ne tür ürünlerle karşılaşılıyor? <u>Rinit</u> ✓ Sürekli veya belli bir dönemde burun akıntısı, hapşırma, burun tıkanıklığı, burun kaşınması oluyor mu? ✓ Daha önceye ait sinüzit, nazal polip tanısı almış mı? Bu nedenle tedavi görmüş mü? <u>Gastroösofajial reflü</u> ✓ Retrosternal yanma hissi oluyor mu? ✓ Astım semptomları gece daha belirgin oluyor mu? ✓ Yediği yemekler bazen ağzına geri geliyor mu? <u>Sülfid duyarlılığı</u> ✓ Şarap veya bira içimi, kurutulmuş sebze meyve, karides yenmesi sonrası astım semptomları oluyor mu? <u>İlaç duyarlılığı ve kontrendikasyonlar</u> ✓ Şu anda hangi ilaçları kullanıyor? ✓ Göz damlası kullanıyor mu? Hangi tip? ✓ Beta blokor içeren herhangi bir ilaç kullanıyor mu? ✓ Aspirin ve diğer NSAİİ kullanımı var mı? ✓ Yukarıda tanımlanan <u>ilaçların kullanımı sonrasında astım yakınmalarında artış olmuş mu?</u>
---	---

Tablo 4. Astım ayırıcı tanısında öncelikli düşünülmesi gereken ve en sık karışan bazı hastalıkların ayırt edici özellikleri

Hastalık	Hastalık /Anamnez özelliği	Fizik inceleme	Laboratuvar
KOAH	İleri yaşta erkeklerde sık Dispne progresif Tedaviye yanıt sınırlı	Siyanoz	Reversibilite komponenti ön planda değil Varsa tipik radyolojik bulgular
Anemi	Doğurganlık çağındaki kadınlarda sık Wheezing yok Efor dispnesi ve halsizlik ön planda	Solukluk Ronküs yok	SFT normal Tam kanda anemi
Sol kalp yetmezliği	Geçmişte kardiyak hastalık öyküsü olabilir Bronkodilatör tedaviye yanıtsız Yetmezlik tedavisine iyi yanıt	Üfürüm, S3 olabilir Yetmezlik bulguları	EKG ve PA Akciğer grafisi yetmezlik ile uyumlu
Panik atak	Ani başlangıç Çarpıntı Dispne inspiratuar Eşlik eden diğer psikolojik bulgular Yakın geçmişte hastayı etkileyen psikolojik bir durum	Solunum sistemi normal	Rutin astım incelemeleri negatif
Vokal kord disfonksiyonu	İnspiratuar dispne Genç kadın olgularda daha sık Psikolojik etkilenme olabilir	Stridor KBB muayenesinde vokal kordların inspirasyonda açılmaması	SFT’de inspiratuar kolda yassılaşma

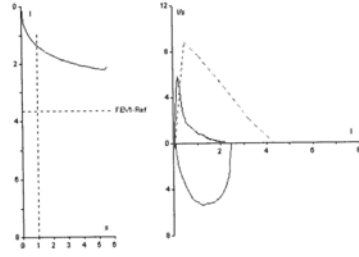
Şekil 1. Anamnezde allerjiyi düşündürecek bulgular



Şekil 2. Astımlı bir hastada obstrüktif patern gösteren bir solunum fonksiyon testi sonucu

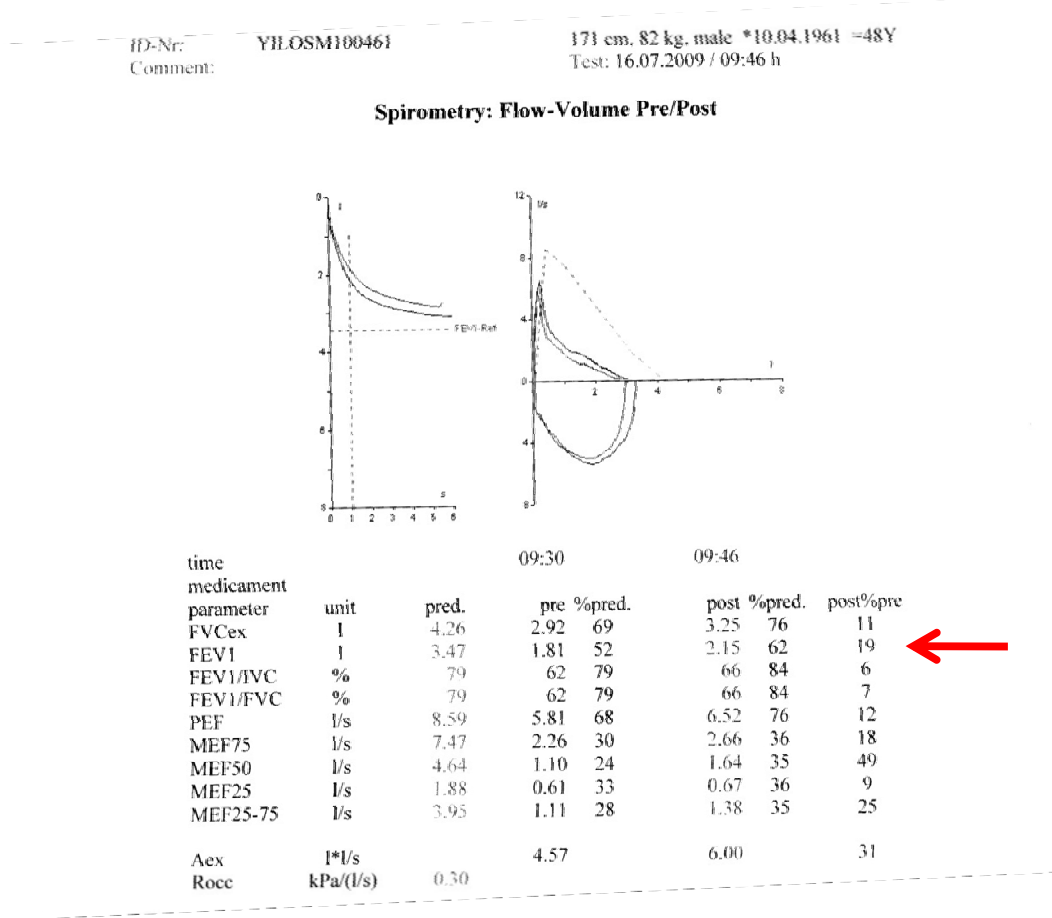
ID-Nr: GÜLSEL240673 166 cm, 88 kg, male *24.06.1973 =34Y
Comment: Test: 11.12.2007 / 11:05 h

Spirometry: Flow-Volume



parameter	unit	pred	value	%pred
FVCex	l	4.34	2.30	53
FEV1	l	3.66	<u>1.38</u>	<u>38</u>
FEV1/FVC	%	81	57	70
FEV1/FVC	%	81	60	74
PEF	l/s	8.88	5.80	65
MEF75	l/s	7.61	1.69	22
MEF50	l/s	4.89	0.82	17
MEF25	l/s	2.11	0.30	14
MEF25-75	l/s	4.46	0.67	15
Aex	l*l/s		3.05	
Roc	kPa/(l/s)	0.30		

Şekil 3. Astımlı bir hastada pozitif bir erken reversibilite testi



Şekil 4 . Bronş provokasyon testi

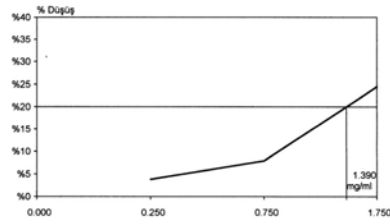


ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ALLERJİK HASTALIKLAR BİLİM DALI
BRONKOPROVOKASYON TEST RAPORU

HASTA ADI : [REDACTED] PROTOKOL NO : 493
PROTOKOL TARİHİ : 26.06.2009

Doz (0) = 0.000	Küm.(0) = 0.000	Fev1 (0) = 3.870	
Doz (1) = 0.250	Küm.(1) = 0.250	Fev1 (1) = 3.530	Düşüş (1) = -3.810
Doz (2) = 0.500	Küm.(2) = 0.750	Fev1 (2) = 3.390	Düşüş (2) = -7.900
Doz (3) = 1.000	Küm.(3) = 1.750	Fev1 (3) = 2.770	Düşüş (3) = -24.520

%-20'lik Düşüş için C1 = 0.750
C2 = 1.750
PC20 = 1.390



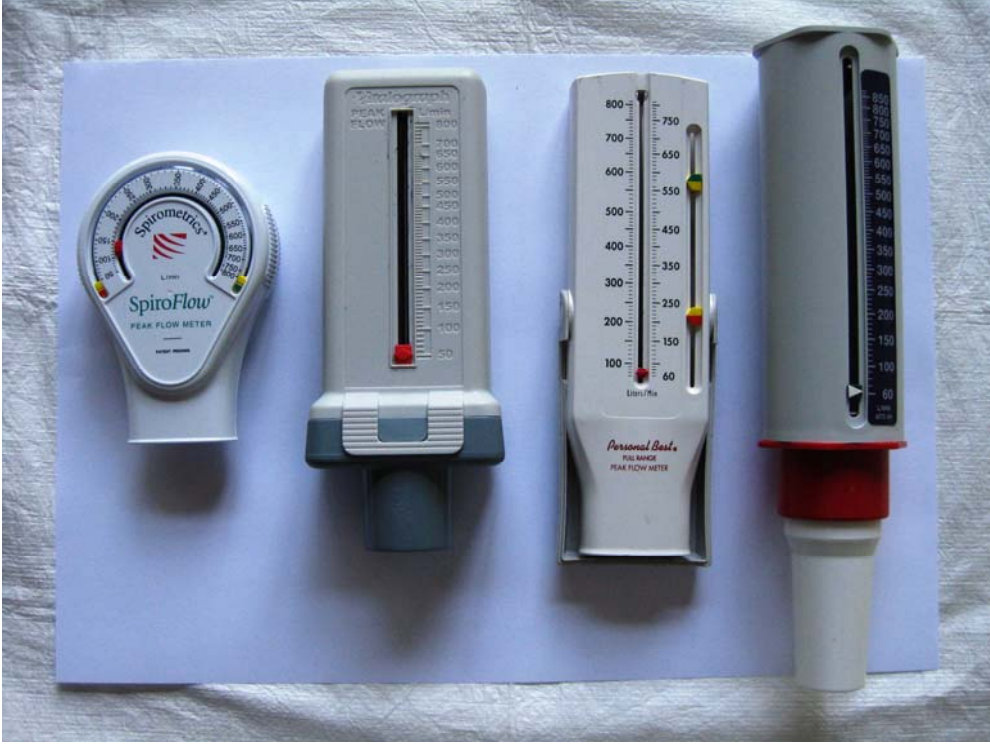
ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ALLERJİK HASTALIKLAR BİLİM DALI BRONKOPROVOKASYON TEST RAPORU

HASTA ADI : [REDACTED] PROTOKOL NO : [REDACTED]
PROTOKOL TARİHİ : 06.04.2009

Doz (0) = 0.000	Küm.(0) = 0.000	Fev1 (0) = 2.550	Düşüş (1) = 0.000
Doz (1) = 0.250	Küm.(1) = 0.250	Fev1 (1) = 2.550	Düşüş (2) = -1.570
Doz (2) = 0.500	Küm.(2) = 0.750	Fev1 (2) = 2.510	Düşüş (3) = -4.310
Doz (3) = 1.000	Küm.(3) = 1.750	Fev1 (3) = 2.440	Düşüş (4) = -5.100
Doz (4) = 2.000	Küm.(4) = 3.750	Fev1 (4) = 2.420	Düşüş (5) = -5.100
Doz (5) = 4.000	Küm.(5) = 7.750	Fev1 (5) = 2.420	Düşüş (6) = -5.490
Doz (6) = 8.000	Küm.(6) = 15.750	Fev1 (6) = 2.410	Düşüş (7) = -5.880
Doz (7) = 16.000	Küm.(7) = 31.750	Fev1 (7) = 2.400	

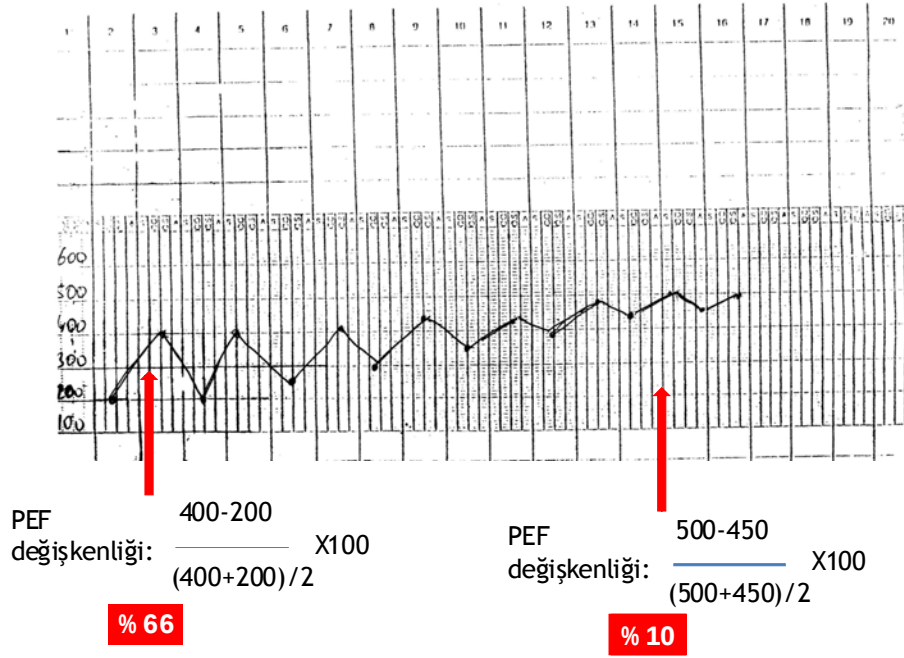
%-20'lik Düşüş Bulunamadı.

Şekil 5. PEFmetre örnekleri



Şekil 6. PEF değışkenliğinin hesaplanması

PEF değeriinde yükselme ile birlikte değışkenliğin azalması hava yollarının daha stabil duruma geldiğini gösterir.



Şekil 7. Balgam indüksiyonunda kullanılan jet nebulizer (A) ve cytospin (B)



A



B

Şekil 8. Ekshale soluk havasında NO ölçen cihaz



Şekil 9. Pozitif bir deri prick testi



ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
CEBECİ ARAŞTIRMA VE UYGULAMA HASTANESİ
ALLERJİK HASTALIKLAR BİLİM DALI
PRICK TEST FORMU



Hastanın Adı Soyadı: [Redacted] Tarih: 27.3/2009
Protokol No: [Redacted]

SIRA NO	KOD NO	ALLERJENİN ADI	TEST SONUCU
1	901	NEGATİF KONTROL	
2	902	POZİTİF KONTROL	8x8
3	728	EV TOZU AKARI I (D.farinae)	
4	725	EV TOZU AKARI II (D.pteronyssinus)	
5	044	MANTAR KARIŞIM I Alternaria - Cladosporium	
6	045	MANTAR KARIŞIM II Aspergillus - Mucor - Penicillium	
7	386	KÖPEK	
8	309	KEDİ	5x7
9	318	KOYUN	
10	404	KÜMES HAY. TÜYÜ	
11	015	ÇAYIR - TAHİL POLENLERİ	7x8
12	006	ÇAYIR POLENLERİ	11x13
13	014	YABANI OTLAR	
14	012	Pelin-İsrgan-Karahindiba-Sinir Otu	3x3
15	023	AGAÇLAR I Kızıl Ağaç-Fındık Ağacı	
16	158	AGAÇLAR II Kavak Ağacı Kara Ağaç-Soğut Ağacı	
17	106	AGAÇLAR II Huş-Kayın-Meşe-Çınar Ağacı	
18	109	ÇAVDAR	9x10
19	106	PELİN OTU	
20	109	İSIRGAN OTU	
21	169	SİNİR OTU	
22	115	KIZIL AĞAÇ	
23	129	FINDIK AĞACI	
24	108	HUŞ AĞACI	
25	301	HAMAMBÖCEĞİ	
26	945	LATEX	3x4



500

Şekil 10. Pozitif bir spesifik IgE sonucu

Test Sonuçları						
Specific IgE						
Test name	Test long name	Çoğ	Class	Quotient	Cut-off	Cut-off 2
d1	D. pteronyssinus	3.96 kUA/l	3		Positive	
d2	D. farinae	2.01 kUA/l	2		Positive	

ASTIM FENOTİPLERİ

Astım hava yollarının kronik inflamatuvar bir hastalıdır. Bronş hiperreaktivitesi ve reverzibl hava yolu obstrüksiyonu hastalığın karakteristik özelliğidir. Yakınmalar belirli uyaranlara maruziyette zaman zaman ortaya çıkar, kendiliğinden veya ilaçlar ile düzelir. Mast hücreleri, eozinofiller ve T lenfositler bu inflamasyonda başlıca rol oynayan hücrelerdir [1-3].

Astım allerjik veya allerjik olmayan antijenik uyarılar sonucu meydana gelebilir. Başlatıcı neden hangisi olursa olsun sonuçta dendritik hücrelerin, T hücrelerin aynı şekilde patogeneze eşlik ettiğ, mast hücreden aynı mediatörlerin salındığı ve benzer klinik tabloya yol açtığı gösterilmiştir [1-4].

Ancak klinik olarak belirli özelliklerin bazı astımlı olgularda ön plana çıktığı gözlenmiştir. Astımın gözlenen özellikleri “Fenotip” olarak adlandırılır. İlk tanımlamalarda fenotipler, klinik fenotipler veya tetikleyiciye göre fenotipler veya inflamasyon özelliklerine göre tanımlanmıştır [5].

Klinik ve fizyolojik fenotipler

- Şiddete göre fenotipler
- Alevlenme eğilimli
- Tedaviye dirençli
- Başlama yaşına göre

Tetikleyicilere göre fenotipler

- Aspirin ve/veya diğer Nonsteroidal antiinflamtuvar ilaçlar
- Çevresel Allerjen
- Mesleki allerjen veya irritan
- Menstrüasyon
- Egzersiz

İnflamatuvar fenotipler

- Eozinofilik
- Nötrofilik
- Pauci-granülositik

Bu fenotiplerden herhangi birinde yer alan hastaların diğer gruplar ile örtüşen özellikleri olduğu gözlenmiştir [6-15] **[Şekil 1]**. Yanısıra fenotipi belirmenin tedaviye anlamlı katkısı olmadığı gözlenmiştir. Bunun üzerinde fenotiplerde yeni bir tanımlamaya gidilmiştir. İngilterede yapılan bir çalışmada birinci basamaktaki ve ikinci basamaktaki astımlı hastalar kümeleme yöntemi ile gruplandırılmaya çalışılmıştır. Kümeleme yapılırken *K-Means clustering* yöntemi kullanılmıştır [16] . Bu yöntemde hastaların yaş, cinsiyet, hastalık süresi, atopi durumları, komorbid durumları, balgamda dominant hücre tipleri, solunum fonksiyonları, eozinofil oranları gibi parametreler formüle konmuş ve benzer özellik gösteren hastalar benzer gruplarda kümelenmiştir. Grup içi farklılık minimum, gruplar arası farklılık maksimumda tutulmuştur.

Birinci basamaktaki hastalar üç kümede yer almışlardır.

1. küme: Erken başlangıçlı, atopik
 - Hastalık genellikle on dört yaş civarında başlıyor
 - Kadın erkek oranı benzer
 - Atopi oranı çok yüksek
 - Eozinofil oranı yüksek
 - Semptomlar belirgin
 - Acil servis başvurularının daha çok.
2. Küme: Obez, noneozinofilik astım
 - Çoğunluğu kadın
 - Daha ileri yaş
 - Nötrofilik inflamasyon
 - Obezite sık
3. Küme. Benign astım
 - Daha az hastane yatışı ve başvurusu
 - Daha iyi postbronkodilatör Fev1
 - Daha az eozinofili
 - Her iki cinsten eşit

İkinci basamakta ise; 4 küme oluşmuştur.

Birinci basamakta yer alan hasta gruplarının ilk 2 si bulunmakta (erken başlangıçlı, atopik ve obez nötrofilik inflamasyonlu olanlar)

- 1.küme: Erken başlangıçlı, atopik
- 2.Küme: Obez, noneozinofilik astım
- 3.küme: Erken başlangıçlı semptomlar dominant grup
4. küme: İnflamasyon dominant

Kümeleme ile yapılan sınıflamanın astım tedavisini yönlendirme yönünden de katkısı vardır. Bu gruplardan erken başlangıçlı atopik ile benign astımda semptomlar ve inflamasyon koreledir. Bu olgular rehberler bazında tedavi edilebilirler. Ancak obez noneozinofilik ve inflamasyon dominant gruplarda

inflamasyonla semptomların korele seyretmemektedir. Bu olgularda kılavuzların önerdiği tedaviye ilaveten diğer yaklaşımlar gerekebilir.

Astımda kümeleme yöntemi ile fenotipleri değerlendiren Amerika Birleşik devletlerinden Ağır Astım Araştırma Programının (Severe Asthma Research Program; SARP) parçası olan diğer çalışmada ise 726 astımlı hasta analize dahil edilmiştir [17]. Bu araştırmada 5 küme elde edilmiştir. En çok astımlı 2. Kümeye düşerken en az sayıda astımlı 3. Kümeye düşmüştür. 1. Kümeden 5. Kümeye giderken hastalık süresinin arttığı, solunum fonksiyonlarının bozulduğu gözlenmiştir **[Tablo 1]**

1. Birinci küme: Kadın hastaların çoğunluk olduğu, çok obez olmayan, başlangıç yaşı 11 yani daha çocukluk yaş grubunda başlayan, solunum fonksiyonları daha iyi olan, atopi oranı yüksek grup
1. İkinci küme: Birinciye benziyor. Çoğu kadın, 40 yaş altında başlamış ve atopikler ama solunum fonksiyonlarında özellikle maksimum FEV1leri 1. Kümedeki hastalardan biraz daha düşük.
2. Üçüncü küme: Kadın hasta hakimiyeti var ama hastalık 40 yaş üstünde başlamış, obez hastalar. Atopi oranı ilk 2 gruba göre daha düşük, SFT leri ilk 2 gruba göre daha düşük.
3. Dördüncü küme: Kadın erkek oranı eşit, astım genelde erken çocukluk yaşlarında başlamış, çoğu atopik, solunum fonksiyon testleri ilk 3 gruptan daha düşük hastalar
4. Beşinci küme: Kadın olgularda biraz daha fazla, daha az atopik, çoğu 12 yaş üstünde başlamış, hastalık süresi uzun, yarısı obez, nötrofilik inflamasyonun ön planda olduğu grup

Solunum fonksiyonlarının daha bozuk olduğu gruplarda kontrol edici kullanımı ve hastaneye yatış daha fazla bulunmuştur. KOAH ile karışmaması açısından küme analizi yapılan araştırmalarda sigara içmeyen veya maksimum on paket yıl içimi olan astımlı hastalar dahil edilmiştir. Bu nedenle sigara içen astımlı olguların hangi kümeye gireceği net değildir.

Astımda hastaların belirli kümeler oluşturmaları hastaların klinik sunumlarını kategorize etmekle birlikte bu belirlemenin tedaviyi yönlendirmede ya da bu kliniğin nasıl ortaya çıktığını açıklamada yetersiz olduğu gösterilmiştir [17]. Örneğin astımdaki Th2 tipi inflamasyon modeli her astımı açıklamada yeterli olmamaktadır. Th2 tipi inflamasyonda çok etkili ilaçlar bulunmasına karşın bu ilaçları kullanan bazı hastalar da bu tedavi yeterli olmamaktadır. Bu tedaviye rağmen hastalar atak geçirebilmekte veya remodelling önlememektedir. Bunun üzerine astımda yeni bir tanımlama olan "endotipler" kavramı gündeme gelmiştir. [17,18]. Endotip kavramında astım ortaya çıkış mekanizması baz alınarak belirli bir gruba dahil edilmeye çalışılmakta ve benzer gruplarda benzer tedavi seçenekleri önerilmektedir.

Astımda bir endotip hastalığın ortaya çıkış mekanizmasına göre birden fazla fenotip içinde yer alabilir **[Tablo 2]**. Endotip kavramı belirlenirken ele alınan parametreler;

- Klinik özellikler
- Biomarker'lar
- Akciğer fizyolojisi
- Genetik
- Histopatoloji
- Epidemiyoloji

- Tedaviye cevap

Bu parametreler arasına hastalık şiddetini alınmamıştır. Aynı mekanizmanın rol aldığı astım endotipinde hastalık şiddeti değişik olabilir. Tedavi etme prensibi de aynı olabilir. Bu doğrultuda endotipler ortak mekanizmayla oluşan, benzer tedavi stratejilerinin uygulanabileceği astım endotipleri olarak ele alınabilir **[Tablo 3]**.

Allerjik astım endotipinde değişik yaşlarda değişik hastalık şiddetinde çok sayıda hasta bulunur. Bu olgular Th2 inflamasyonu hedefleyen tedavilere iyi yanıt verirler. Aspirin duyarlı astımda da benzer şekilde özel tedavi yöntemlerine hastaların yanıtı iyidir. Ciddi geç başlangıçlı astımda ciddi ataklar ve eozinofili vardır. Bunlar Th2 tipi tedaviye kısmi dirençli vakalardır.

Endotip sınıflaması astımda oluş mekanizmasını da içine alacak bir şekilde yapılmış olmakla birlikte halen açıkta kalan bazı noktalar vardır. Nötrofilin ön planda olduğu ağır obez astım tipi bu sınıflamada herhangi bir kategoride izlenmemektedir.

Endotip yaklaşımını destekleyen araştırmalar bulunmaktadır. IL 13 gen transkripsiyonunun değerlendirildiği hafif orta astımlı 42 olguda Th2 sinyali düşük ve yüksek olarak iki grup saptanmıştır [19]. Th2 sinyali yüksek grupta metakolin PC20 değeri daha düşük, IgE daha yüksek eozinofil yüksek (periferik kan ve BAL), bazal membran daha kalın saptanmış. Her iki grup tedavi anlamında değerlendirildiğinde 8 Hafta süre ile flutikazon verilmiş ve bu süre sonunda Th2 sinyali yüksek grupta tedaviye iyi yanıt varken Th2 sinyali düşük grupta tedaviye yetersiz yanıt elde edilmiştir. Bu çalışmanın sonuçları altta yatan mekanizmanın tedaviyi belirleme yönünden önemini vurgulamaktadır.

ÖZET

- Astım heterojen bir klinik sunum gösterir.
- Farklı klinik tablolar, farklı tedaviler ve mevcut tedavilere farklı yanıt görülebilmektedir.
- Belirli astımlı olgularda belirli özellikler ön plana çıkar. Gözlenen bu karakter “fenotip” olarak tanımlanır.
- Son araştırmalar, kılavuzlarda önerilen tedavilerin belirli hasta grupları için uygulanabilir olduğunu ancak özellikle semptom ve inflamasyonun korele seyretmediği olgularda yeterli olmadığını dolayısı ile ek tedaviler gerektiğini ortaya koymaktadır.
- Başarılı astım yönetimi için hastalığın oluş mekanizmasının tedavi kapsamında mutlaka değerlendirilmesi gereklidir.
- Astımda endotip kavramı hastalığın ortaya çıkış mekanizmasını esas alan ve tedaviyi de buna göre yönlendiren akılcı bir yaklaşım modelidir. Bu verilerin pratik yaşama geçirilebilmesi için bu grupların fizyolojik ve histolojik özelliklerine ait daha fazla veri elde edilmesi ve özellikle de tanıyı kolaylaştıracak biyomarkerların bulunması önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Ulusal Astım Tanı ve Tedavi rehberi. Toraks Dergisi 2009 ; 1: ek 10.
2. Global strategy for asthma management and prevention. National Institutes of Health publication. No:02-3659, 2006.
3. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. National asthma education and prevention program. J Allergy Clin Immunol 2007, 120 (suppl):s114-s138.
4. Nakagome K, Nagata M. Pathogenesis of airway inflammation in bronchial asthma. Auris Nasus Larynx. 2011;38:555-63.
5. Wenzel SE. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. Lancet. 2006 26;368:804-13.
6. Gonem S, Desai D, Siddiqui S, Brightling CC. Evidence for phenotype-driven treatment in asthmatic patients. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2011;11:381-5.
7. Brasier AR, Victor S, Ju H, Busse WW, Curran-Everett D, Bleecker E, Castro M, Chung KF, Gaston B, Israel E, Wenzel SE, Erzurum SC, Jarjour NN, Calhoun WJ. Predicting intermediate phenotypes in asthma using bronchoalveolar lavage-derived cytokines. Clin Transl Sci. 2010;3:147-57.
8. Nyenhuis SM, Schwantes EA, Evans MD, Mathur SK. Airway neutrophil inflammatory phenotype in older subjects with asthma. J Allergy Clin Immunol. 2010;125:1163-5.
9. Olaguibel JM, Alvarez MJ, García B, Igarúa M, Uribe M. Inflammatory phenotypes in nonsmoking asthmatic patients. J Investig Allergol Clin Immunol. 2011;21:249-50.
10. Yoshikawa T, Kanazawa H. Phenotypic differences between asymptomatic airway hyperresponsiveness and remission of asthma. Respir Med. 2011;105:24-30.
11. Fajt ML, Wenzel SE. Asthma phenotypes in adults and clinical implications. Expert Rev Respir Med. 2009;3:607-25.
12. Szeftler SJ. Defining asthma phenotypes: focusing the picture. J Allergy Clin Immunol. 2010;126:939-40.
13. Bradding P, Green RH. Subclinical phenotypes of asthma. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2010;10:54-9.
14. Ogawa Y, Calhoun WJ. Phenotypic characterization of severe asthma. Curr Opin Pulm Med. 2010;16:48-54.
15. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Brightling CE, Wardlaw AJ, Green RH. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. Am J Respir Crit Care Med. 2008 1;178:218-24.
16. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X, D'Agostino R Jr, Castro M, Curran-Everett D, Fitzpatrick AM, Gaston B, Jarjour NN, Sorkness R, Calhoun WJ, Chung KF, Comhair SA, Dweik RA, Israel E, Peters SP, Busse WW, Erzurum SC, Bleecker ER; National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. Am J Respir Crit Care Med. 2010 5;181:315-23.

17. Anderson GP. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet*. 2008 20;372:1107-19
18. L tvall J, Akdis CA, Bacharier LB, Bjermer L, Casale TB, Custovic A, Lemanske RF Jr, Wardlaw AJ, Wenzel SE, Greenberger PA. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:355-60.
19. Woodruff PG, Modrek B, Choy DF, Jia G, Abbas AR, Ellwanger A, Koth LL, Arron JR, Fahy JV. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 1;180:388-95

Tablo 1. Ağır Astım Araştırma Programı  alışmasındaki astım fenotipleri

Parametre	K�me 1	K�me 2	K�me 3	K�me 4	K�me 5
n	110	321	59	120	116
Kadın cinsiyet (%)	80	67	71	53	63
BMI�30 (%)	24	31	58	44	51
Başlangıç yaşı �12 yaş (%)	39	36	100	28	69
Astım süresi (yıl)	15	22	9	30	29
FEV1 (%)	102	82	75	57	43
Atopi (%)	85	78	64	83	66

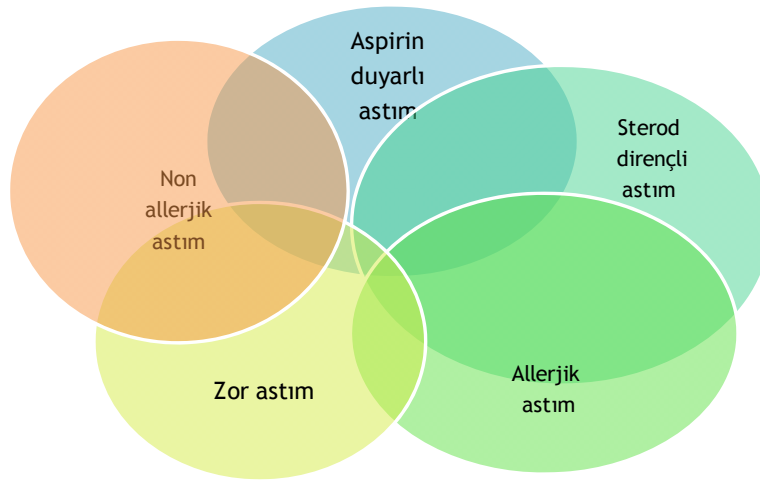
Tablo 2. Belirli endotipler birden fazla fenotipte yer alabilir.

Fenotip	Endotip
Eozinofilik astım	Allerjik astım Aspirin duyarlı astım Ciddi, geç başlangıçlı hipereozinofilik astım Allerjik Bronkopulmoner Mikozis [ABPM]
Atak eğilimli	Allerjik Astım Aspirin duyarlı astım Geç başlangıçlı hipereozinofilik ağır astım API pozitif okul öncesi wheezer ABPM Viral exacerbated asthma Premenstrual astım
Obezite ile ilişkili astım	Obezite ile ilişkili hava yolu obstrüksiyonu Steroid bağımlı ağır astım Geç başlangıçlı hipereozinofilik ağır astım
Egzersiz ile indükte astım	Allerjik astım Kayakçı astımı Elit atletlerde görülen diğer astım tipleri
Erişkin yaşta başlayan astım	Aspirin duyarlı astım Enfeksiyon ile indüklenen astım Geç başlangıçlı hipereozinofilik astım
Fiks hava yolu obstrüksiyonu	Non eozinofilik (nötrofilik) astım
Steroid cevabı zayıf astım	Non eozinofilik (nötrofilik) astım Steroid duyarlı olmayan eozinofilik astım Obezite ile ilişkili hava yolu obstrüksiyonu

Tablo 3. Erişkin astımında görülen endotipler

	Allerjik Astım	Aspirin duyarlı astım	Allerjik Bronkopulmoner Aspergillozis	Geç başlangıçlı ağır astım
Klinik	Rinit ve astım	Sıklıkla ağır astım	Mukus yapımı, sinüzit	Geç başlangıç, ağır astım
Mekanizma	Th2 inflamasyon	Sisteinil Lökotrien (LT) artışı	Hava yolu kolonizasyonu	Non atopik inflamasyon
Histopatoloji	Eozinofiller	Eozinofiller	Bronşektazi Eozinofili	Eozinofili
Biomarker	Deri prick testi (+) Sp IgE(+)	İdrar LT artmış	Total IgE artmış Eozinofili	Eozinofili
Akciğer fizyolojisi	Reversible hava yolu obstrüksiyonu Allergen pozitif yanıt	Aspirin provokasyonu pozitif	Kısmi reversibilite, fiks hava yolu obstrüksiyonu	Reverzibl değil
Tedaviye yanıt	Steroidler Ani-IgE	Anti-lökotrienler Aspirin desensitizasyonu	Steroid Antifungal	Steroid Anti-İl5

Şekil 1. Astımda tanımlanan fenotiplerde birbiri ile kesişen klinik tablolar vardır.



KRONİK TEDAVİDE KULLANILAN İLAÇLAR

İlaç tedavisi

Astım tedavisinde kullanılan 2 temel grup ilaç vardır. İnflamasyonu kontrol eden ve düzenli kullanılması gereken kontrol ediciler=anti-inflamatuvar ilaçlar ile hastanın sadece yakınması olduğunda kullanması gereken ve “semptom giderici=kurtarıcı” ilaç olarak adlandırılan ilaç grubudur [Tablo 1] [1-3].

Astımda kullanılan ilaçların çoğu inhalasyon yolu ile uygulanan ilaçlardır [4-7]. Bu sayede kullanılan ilaçlar doğrudan akciğerlere ulaşmakta ve ilaçların sistemik yan etkisi minimumda tutulmaktadır. İnhalasyon yolu ile verilen ilaçlar; ölçülü doz içeren sprey, diskus, turbohaler, inhalasyon kapsülü, diskhaleler şeklindedir. Ölçülü doz inhalerleri uygun teknikle kullanamayanlarda veya inhaler steroidleri yüksek doz kullanan olgularda gerektiğinde aracı hazneler önerilir. Farklı cihazların hasta için uygunluğuna karar vermede hastanın yaşı, eğitim durumu, hastalığı şiddeti, hastanın cihazı kullanabilme durumu gibi faktörler önemlidir [4-7]. Nebülizatörlerin acil olgularda veya solunum manevralarını yeterli yapamayacak ağır olgularda kullanımı önerilir [8-10,].

Kontrol edici ilaçlar

Kontrol edici ilaçlar hastalığı kontrol altında tutan ve 1. Basamak dışındaki tüm astım basamaklarında hastanın düzenli olarak kullanması gereken ilaçlardır [1-3]. Bu gruptan inhale steroidler, anti-lökotrien ilaçlar, metilksantinler tek başına kullanılmakla birlikte, uzun etkili inhale β_2 agonistler, kesinlikle tek başına kullanılmamalı mutlaka yukarıda bahsedilen ilaçlara kombine edilerek kullanılmalıdır. Diğer kontrol edici tedaviler oral kortikosteroidler, anti-IgE tedavidir. Uzun etkili oral β_2 agonistler kontrol ediciler arasında yer almakla birlikte kullanımları nadiren gerekir. Yan etkileri fazladır.

İnhale steroidler

Kullanımı

İnhale kortikosteroidler günümüzde en etkili kontrol edici ilaçlardır. Birinci basamak astım tedavisi alacak hastalarda ≤ 500 mcg Beklametazon eşdeğeri inhale steroidler 1. Tercihtir [11-15]. İkinci ve üçüncü basamak astım tedavisinde ise inhale steroid+uzun etkili inhale β_2 agonist kombinasyonları 1. Seçenektir [16-20]. İnhale steroidlerin düzenli kullanımı sonrası semptomlarda ve solunum fonksiyonlarında düzelme 1. ayda, bronş hiperreaktivitesi ve hava yolu inflamasyonda ise aylar içinde düzelme gözlenir [11-22]. İnhale steroidlerin uzun dönemli kullanımı ile astım atak sıklığı ve şiddetinde azalma olur. Ülkemizde Beclamethasone dipropionate (BDP), Budesonide, Flutikazon propopionat, ve Ciclesonide bulunur **[Tablo 2]**.

Etki mekanizması

Steroidler, plazma membranından difüze ederek hedef hücrenin sitoplazmasındaki inaktive durumdaki glukokortikoid reseptör (GR)'üne bağlanır ve reseptörle birlikte aktif bir kompleks oluşturur **[Şekil 1]** [23-26]. İnaktive durumdaki GR, ısı-şok proteini, immünofilik protein ve çeşitli inhibitör proteinlerle bağlantı halindedir. Glukokortikoid-GR kompleksi aktif hale geçtikten sonra nükleusa doğru transloke olur. Burada steroid duyarlı genlerin promoter bölgesindeki spesifik bir DNA dizilimine bağlanır. GR-steroid kompleksinin nükleusta bağlandığı bu bölgeye “glucocorticoid response elements (GRE)” adı verilir. GRE ile GR-steroid kompleksinin etkileşimi sonucu, antiinflamatuvar özelliği olan lipokortin, nötral endopeptidaz, plazminojen aktivatör inhibitörü gibi

belirli protein ürünlerin gen transkripsiyonunda artma olur.Gen regülasyonunu bu şekilde upregüle etmesinin yanısıra, steroidler, birtakım proinflamatuvar sitokinlerin oluşumunu sağlayan genlerin transkripsiyonunda da inhibisyona neden olur **[Şekil 1]** [23-26].

Yan etkiler

İnhale steroidlerin yan etkileri genelde tolere edilebilir düzeyde olup, en sık olarak lokal yan etkiler görülür. Bu yan etkiler boğazda yanma, ses kısıklığı, öksürük ve oral kandidiazisdir. Aracı hazne kullanımı veya ilaç kullanımı sonrası boğazın su ile çalkalanması ile bu yan etkiler daha az görülür. İlaçların potentliğine, biyoyararlanımı ve intestinden emilim oranlarındaki değişime göre bir miktar sistemik yan etkileri gözlenebilir. Aracı hazne kullanımı sistemik yan etki oranını azaltır. Yüksek doz inhale steroidler seyrek olarak ciltte incelme, adrenal bezde supresyon, kemik mineral dansitesinde azalma, katarakt, glokom gibi yan etkilere neden olabilir [11-22].

Küçük hava yollarına ulaşan ince partiküllü inhale steroidler diğer inhale steroidler ile karşılaştırıldığında daha düşük dozlarda benzer klinik etkinlik ve antiinflamatuvar özellik gösterirler [27-29]

Sistemik Steroidler

Astımda 4. ve 5. Basamak tedavisinde kullanılırlar [1-3]. Bunun dışında orta-ağır astım atağında da kullanılırlar. Astımda en çok tercih edilen sistemik steroidler prednizolon ve metil prednizolondur. Bunun dışında dekzametazon ve florokorton da kullanılabilir **[Tablo 3]**.

Yan etkiler

Sistemik yan etkileri osteoporoz, hipertansiyon, diabet, adrenal aks supresyonu, katarakt, glokom, obesite, deride stria, incelme, dispeptik yakınmalar ve kas güçsüzlüğüdür. Kronik uygulamada yan etkilerin minimumda tutulmaya çalışılması tedavideki önemli hedeflerden biridir. Bunun için sabah tek doz şeklinde alınması ya da günde bir kez uygulanması önerilir.

Anti- Lökotrien ilaçlar

Kullanımı

Anti-lökotrien ilaçlar astım tedavisinde 2. basamakta düşük doz inhale steroid kullanılmadığı durumda alternatif olarak önerilir. 3 ve 4. Basamakta ise inhale

steroid+uzun etkili inhale β_2 agonist kombinasyon tedavisi ile astım kontrolü sağlanamadığında bu tedaviye ilave olarak kullanımı önerilir [1-3, 29-31]. Aspirin duyarlı astımlı olgularda da LT reseptör antagonisti ilaçlar ile iyi yanıtlar bildirilmiştir. Anti-lökotrien ilaçlar ile astım rinit birlikte olduğunda, egzersiz ile indüklenen astımda, virüs ile indüklenen wheezing de iyi yanıtlar alınmıştır [30,33].

Etki mekanizması

Sisteinil lökotrienler (sLT) allerjik inflamasyonda eozinofillerden salınan önemli bir mediatör grubudur. Anti lökotrien ilaçlar, sLT reseptör 1'e bağlanarak dolaşımda bulunan sLT lerin etkisini bloke ederler (montelukast, zafirlukast, pranlukast) veya 5-Lipooksijenaz enzimini inhibe ederek sLT oluşumuna engel olabilirler (Zileuton). Ülkemizde Montelukast ve Zafirlukast bulunmaktadır.

Yan etki

Yan etkileri sınırlıdır. Geçmiş yıllarda Churg Strauss sendromu ile ilişkilendirilen olgular olmakla birlikte daha sonra bu durumun tedavide sistemik steroidlerin kesilmesi ile inhibisyonun kalkması sonucu ortaya çıktığı bildirilmiştir.

Uzun etkili inhale β_2 agonistler

Uzun etkili β_2 agonistler formoterol ve salmeteroldür [34]. Kontrol edici ilaç olarak geçmelerine karşın bu ilaçların tek başına kullanımları ile ölümler bildirildiği için **kesinlikle tek başına kullanılmamalı mutlaka inhale steroid ile birlikte kullanılmalıdır** [35-38]

Uzun etkili inhale β_2 agonist ve inhale steroid kombinasyonu

Inhale steroid+uzun etkili inhale β_2 agonist kombinasyonu astımda 3, 4 ve 5. Basamakta ilk seçenek tedavidir [1-3,15-20]. Bu ilaçlar astımda mevcut antiinflamatuvar tedaviye eklendiğinde ve düzenli olarak kullanıldığında inhaler steroid dozunu iki katına çıkarmaya göre daha iyi astım kontrolü sağlarlar. Günümüzde inhale steroid ve uzun etkili inhale β_2 agonisti tek ilaç formunda toplayan ilaçlar vardır. Bu ilaçlar ile daha iyi hasta uyumu sağlandığı gözlenmiştir. Ülkemizde Salmeterol+Fluticasone, Budesonid+Formoterol ve Beclamethasone+Formoterol içeren fiks kombinasyon ilaçları mevcuttur.

Etki mekanizması

Bu iki ilaç birlikte kullanıldığında birbirlerinin antinflatuar etkinliğini tamamlarlar **[Şekil 2]**. Yanısıra Kortikosteroidler hücre nükleusundaki β_2 reseptör geninin ekspresyonunu artırarak β_2 reseptör mRNA'sını ve β_2 reseptör sayısını artırır [14].

Budesonid/formoterol fiks ilaç kombinasyonu hem idame tedavide hem de semptom giderici olarak kullanılabilir [39-43].

Metilksantinler

Astım tedavisinde 1. Seçenek bir ilaç değildir. Üçüncü basamakta düşük doz inhale steroide ek olarak kombinasyon tedavisinde (alternatif ilaç olarak) veya 4. Ve 5. Basamakta inhale steroid+uzun etkili inhale β_2 agonist kombinasyon tedavisine ilave olarak kullanılabilir [44-47]. Teofilinin HDAC2 aktivitesini artırması nedeni ile sigara içen astımlı hastalarda kullanımı ile iyi sonuçlar elde edilmiştir [48-51].

Anti-IgE (omalizumab)

Kullanımı

Astımda 4. ve 5. Basamakta aşağıdaki kriterlerin varlığında kullanımı önerilir [52-59].

- Mevcut tedaviler ile astımı kontrol altına alınamayan

- Allerjik astımı olan [cilt testleri veya kanda spesifik IgE ölçümleri ile ev tozu akarı, küf mantarı, veya evcil hayvan gibi bir allerjene duyarlı olup klinik belirtileri bu duyarlılık ile uyumlu olan],
- Serum total IgE düzeyi 30-700 I.U./ml olan,
- 12 yaş üzeri astımlılar

*Hastanın tedavi kullanımı, ilaç tekniği, tetikleyicileri ve buna yönelik uyguladığı tedaviler, tedavi edilmesi gereken ilişkili komorbid durumun varlığı (rinit ve nazal polip gibi) gibi faktörler mutlaka dikkate alınmalı ve hastalık kontrolüne bu değişkenler kontrol altına alındıktan sonra karar verilmelidir.

Bu tedaviyi kullanan hastalarda yakınmalarda, günlük semptom giderici kullanım sayısında, astım skorlarında, astım atak sayısında, ilaç kullanımında azalma yanı sıra bazı olgularda steroid dozunu azaltıcı etkisi gözlenmiştir.

Tedavi 2 Aşama içerir. Birinci faz 16 haftalık bir değerlendirme sürecini kapsar. Doza hastanın kilosuna ve serum total IgE düzeyine karar verilir. Birinci faz tamamlandığında hastanın tedaviye yanıtı objektif ve subjektif belirtiler doğrultusunda gözden geçirilir. Yanıt varsa tedaviye devam edilir.

Etki mekanizması

Omelizumab IgE molekülünün Cε3 domain e bağlanan bir monoklonal antikordur. Bu bağlantı IgE nin yapısında şekilsel bir değişikliğe neden olur. Bu değişiklik de IgE nin reseptördeki FcεRI ve FcεRII e bağlanmasına dolayısı ile mediatör salınmasına engel olur. Yanısıra inflamatuvar hücrelerdeki yüksek afiniteli IgE reseptörünü de down regüle eder. Omelizumab ile 16. haftada eozinofilide, ECP, NO ve eotaksin düzeylerinde de azalma olduğu dolayısı ile bu tedavinin eozinofilik inflamasyon üzerine de etkili olduğu gösterilmiştir.

Yan etki

Çok nadir sayıda olguda (%0.2) anafilaksi bildirilmiştir [36]. Bu nedenle enjeksiyonların anafilaksi tedbirlerinin bulunduğu ortamlarda yapılması ve uygulama sonrası hastaları en az iki saat bekletilmesi önerilmektedir.

Semptom gidericiler

Erken etkili inhale β 2 agonistler

Bu ilaçların düzenli kullanımı önerilmez. Sadece astım semptomu olduğunda (nefes darlığı, hırıltı, öksürük) veya egzersiz/bilinen allerjen maruziyeti öncesinde kullanımı önerilir. Salbutamol ve terbutalin bu gruptadır. Formoterol de etkisinin dakikalar içinde başlaması nedeni ile semptom giderici olarak kullanılması önerilmesine karşın uzun etkili inhale beta 2 agonistlerin tek başına kullanımlarının astım ile ilişkili ölümlerde artışa neden olması sonucu formoterol kesinlikle semptom giderici olarak tek başına kullanılmamalıdır.

B2 agonistlerin farmakogenetiği

Bütün astımlı hastalar verilen tedavilere benzer yanıt vermezler. Bunun nedeni ilaçlara verilen yanıtın kişisel olarak genetik yanıtın farklı olmasıdır. B2 adrenarjik reseptörde genetik bir varyasyon oluşu bu ilaçlara cevabı etkiler. 16. pozisyonda arginin homozigot (Arg16Arg) olan hastaların kısa etkili β 2 agonistlere tedaviye yetersiz cevap verdikleri gözlenmiştir. Uzun etkili β 2 agonistler için bu ilişki net gösterilmemiştir [60-62].

Metilksantinler

Bu ilaçların özellikle parenteral formları semptom giderici amaçla kullanılmaktadır. Ağır astım atağında ilk tedaviye yeterli yanıt alınamayan olgularda önerilir.

Antikolinerjikler

Kısa ya da uzun etkili antikolinerjik ilaçlar kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) tedavisinde kullanılır. Astımda atak sırasında kullanımı söz konusudur. Astım atağında 1. Seçenek ilaç olmamalarına karşın pratikte kısa etkili inhale β 2 agonist ile birlikte kullanılmaktadır.

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

Yeni uygulamalar [63-69]

Tiotropium ile tedavi edilen farelerde hava yolu inflamasyonu ve Th2 sitokin yapımı azalmıştır [63]. Remodeling ile ilişkili bir faktör olan TGF-beta1 goblet hücre metaplazisi, hava yolu düz kası kalınlığı, ve hava yolu fibrozisi azalmış olarak

bulunmuştur [64]. Astımda muskarinik reseptör (M3) aktivitesi artmıştır [65]. Bronkokonstrüksiyonda bu reseptör aktivitesi de rol alır.

Astımda inhale antikolinerjikler esas olarak atak tedavisinde kullanılmakla birlikte kronik tedavide de araştırılmıştır. Bu çalışmalarda;

- Düşük doz inhale steroid ile (80 mcg beclamethasone 2X1) astımı kontrol altında olmayan astımlı hastalarda inhale steroid tedaviye ilave edilen tiotropium tedavisi inhale steroid dozunun iki katına çıkılmasına göre daha etkili, salmeterol eklenmesi ile benzer oranda sabah ve akşam PEF değerlerini ve astım skorlarını düzelttiği gösterilmiştir [67].
- B16 Arg/Arg genotipi taşıyan astımlı hastalarda inhale steroide eklenen tiotropium ve salmeterol benzer etkinlik göstermiştir [68].
- Kontrol altında olmayan ağır astımlı hastalarda yüksek doz inhale steroid ve uzun etkili beta2 agonist tedaviye eklenen günde tek doz tiotropium 24 saat süre ile solunum fonksiyonlarını düzeltmiştir [69].

Allerjen spesifik immünoterapi:

Etkinliği

Astımda allejen spesifik immünoterapi (İT), iyi seçilmiş olgularda önerilen bir tedavi yöntemidir. Yakın zamanda yayınlanmış olan Cochrane veri tabanı sonuçlarına göre 3188 hastadan (76 araştırma) elde edilen sonuçların meta analizi doğrultusunda allerjen spesifik İT'nin astımlı hastalarda semptom skorlarında anlamlı düzelme yaptığı, allerjen spesifik bronşial hiperreaktivitede anlamlı azalmaya, non spesifik bronş hiperreaktivitesinde ise bir miktar azalmaya yol açtığı gösterilmiştir [70-75].

Endikasyon

Allerjen spesifik İT önermek için;

- astım semptomlarına primer bir allerjenin yol açtığı anamnez, deri testi ve/veya *in vitro* test ile kanıtlanmış olmalıdır.
- İT' ye başlamadan önce, allerjenden kaçınma, ilaç tedavisi gibi diğer tedaviler yanında bazı etkenlerin de düşünülmesi gereklidir.

- Allerjenden tamamen uzaklaşmanın mümkün olmaması, ilaç tedavisinin yetersiz kalması ve elde mevcut allerjen ekstralarının kalitesi, tedavinin maliyeti ve süresi yanında olası riskleri de gözönüne alınmalıdır.

Kontrendikasyon

Bunun yanı sıra kriterlere uysa bile ağır psikolojik sorunu olanlarda, malignitede, ciddi kardiyovasküler hastalığı olanlarda, otoimmün hastalıklarda, beta blokör kullanan ve uyumsuz hastalarda ve ağır astımı veya tedavi ile kontrol edilemeyen astımı olan ($FEV_1 < \%70$) olgularda immünoterapi önerilmemektedir. Ağır astımlı olgularda İT ile fatal reaksiyon riski daha fazla bulunmuştur [76].

Uygulanma yeri

Bu tedavi yöntemi, allerji uzmanlığı olan doktorların kararı ile ve anafilaksi ve şoka karşı önlemlerin alındığı merkezlerde uygulanmalıdır.

Klasik uygulanan aşılardan yanı sıra etkinliği artırılmış aşılardan, rekombinant aşılardan araştırılmaktadır [77].

Klaritromisin

Kronik astımlı hastalarda *Chlamydomphila pneumoniae* veya *Mycoplasma pneumoniae* ile kronik enfeksiyon olabilmektedir. Bu olgularda klaritromisin tedavisi hem antienfektif hem de steroid sparing amaçlı verilmiştir. Ancak etkili yanıt elde edilmemiştir [81-85].

Termoplasti

Termoplasti astımdaki hipertrofik düz kasların termal enerji verilerek kas kütlelerinin azaltılması işlemidir. ABD de FDA onayı alan bir cihaz olmasına karşın henüz klinik etkinliği ve emniyetinin yeterli veri yoktur [86-92]

Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp

Bu tedavi yöntemlerinin başlıcaları, akupunktur, homeopati, bitkisel ürünler, Ayurvedik tıp, yoga ve osteopati'dir [93-101]. Özellikle bazı uzak doğu ülkelerinde astım tedavisinde oldukça yaygın olarak kullanılan bu tedavi yöntemlerinin klinik etkinliğini gösteren yeterince kontrollü, randomize, uzun süreli araştırma bulunmamaktadır. Bu nedenle bu tedavilerin astım tedavisindeki bilimsel yeri kanıtlanamamıştır, dolayısı ile astım tedavi rehberlerinde önerilmemektedir. Bu tedavi yöntemlerinin etkinliği ile daha

doğru yorumlara varabilmek için geniş sayıda hastada yapılmış kontrolü çalışmalara gerek vardır.

ÖZET

- Astım tedavisinde kontrol edici ilaçlar düzenli ve semptom gidericilerin ise gereğinde kullanımı önerilir.
- İn hale steroidler 2. Basamak astım tedavisinde en etkili kontrol edici ilaçlardır.
- İn hale steroid+Uzun etkili beta2 agonist kombinasyon tedavisi 3,4 ve 5. Basamak astım tedavisinde ilk seçenek kontrol edicilerdir.
- Uzun etkili beta2 agonistler kesinlikle tek başına kullanılmamalıdır.
- Allerjen spesifik immünoterapinin astımda kullanım alanı çok sınırlıdır ve allerji uzmanlarınca uygulanmalıdır.
- Anti-IgE tedavi optimal tedavi ile astımı kontrol altına alınamayan allerjik astımlı (perennial allerjen duyarlılığı) olgularda uygulanabilir.
- Alternatif tıp uygulamalarının astımlı hastalarda kullanımı ile ilgili yeterli kanıt düzeyi bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Ulusal Astım Tanı ve Tedavi rehberi. Toraks Dergisi 2009 ; 1: ek 10.
2. Global strategy for asthma management and prevention. National Institutes of Health publication. No:02-3659, 2006.
3. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. National asthma education and prevention program. J Allergy Clin Immunol 2007, 120 (suppl):s114-s138.
4. Stevens N. Inhaler devices for asthma and COPD: choice and technique. Prof Nurse. 2003;18:641-5.
5. Ovchinikova L, Smith L, Bosnic-Anticevich S. Inhaler technique maintenance: gaining an understanding from the patient's perspective. J Asthma. 2011;48:616-24.
6. Newell K, Hume S. Choosing the right inhaler for patients with asthma. Nurs Stand. 2006;21:46-8.
7. Virchow JC, Crompton GK, Dal Negro R, Pedersen S, Magnan A, Seidenberg J, Barnes PJ. Importance of inhaler devices in the management of airway disease. Respir Med. 2008;102:10-9.
8. Szeffler SJ, Eigen H. Budesonide inhalation suspension: a nebulized corticosteroid for persistent asthma. J Allergy Clin Immunol. 2002;109:730-42.
9. Terzano C, Ricci A, Burinschi V, Nekam K, Lahovsky J. Comparison of the efficacy of beclometasone dipropionate and fluticasone propionate suspensions for nebulization in adult patients with persistent asthma. Respir Med. 2003 Feb;97
10. Nicolini G, Cremonesi G, Melani AS. Inhaled corticosteroid therapy with nebulized beclometasone dipropionate. Pulm Pharmacol Ther. 2010;23:145-55.
11. Adams NP, Bestall JB, Malouf R, Lasserson TJ, Jones PW. Inhaled beclomethasone versus placebo for chronic asthma. Cochrane Database Syst Rev 2005(1):CD002738
12. Manning P, Gibson PG, Lasserson TJ. Ciclesonide versus placebo for chronic asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Apr 16;(2):CD006217.

13. Adams NP, Bestall JC, Lasserson TJ, Jones P, Cates CJ. Fluticasone versus placebo for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Oct 8;(4):CD003135.
14. Chipps BE. Inhaled corticosteroid therapy for patients with persistent asthma: learnings from studies of inhaled budesonide. *Allergy Asthma Proc*. 2009;30:217-28.
15. Bousquet J. Mometasone furoate: an effective anti-inflammatory with a well-defined safety and tolerability profile in the treatment of asthma. *Int J Clin Pract*. 2009;63:806-19.
16. Ducharme FM, Ni Chroinin M, Greenstone I, Lasserson TJ. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled steroids versus higher dose inhaled steroids in adults and children with persistent asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 14;(4):CD005533.
17. Ducharme FM, Ni Chroinin M, Greenstone I, Lasserson TJ. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled corticosteroids versus same dose inhaled corticosteroids for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 12;(5):CD005535.
18. Patel YA, Patel P, Bavadia H, Dave J, Tripathi CB. A randomized, open labeled, comparative study to assess the efficacy and safety of controller medications as add on to inhaled corticosteroid and long-acting β_2 agonist in the treatment of moderate-to-severe persistent asthma. *J Postgrad Med*. 2010;56:270-4.
19. Hirst C, Calingaert B, Stanford R, Castellsague J. Use of long-acting beta-agonists and inhaled steroids in asthma: meta-analysis of observational studies. *J Asthma*. 2010;47:439-46.
20. Maspero JF, Nolte H, Chérrez-Ojeda I; PO4139 Study Group. Long-term safety of mometasone furoate/formoterol combination for treatment of patients with persistent asthma. *J Asthma*. 2010;47:1106-15.
21. Haahtela T, Tamminen K, Kava T, Malmberg LP, Ryttilä P, Nikander K, Persson T, Selroos O. Thirteen-year follow-up of early intervention with an inhaled corticosteroid in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124:1180-5.
22. Busse WW, Pedersen S, Pauwels RA, Tan WC, Chen YZ, Lamm CJ, O'Byrne PM; START Investigators Group. 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.
23. Barnes PJ. Molecular mechanisms and cellular effects of glucocorticosteroids. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2005;25:451-68.
 24. Adcock IM, Ito K, Barnes PJ. Histone deacetylation: an important mechanism in inflammatory lung diseases. *COPD.* 2005;2:445-55.
 25. Barnes PJ. Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: molecular mechanisms. *Clin Sci (Lond).* 1998;94:557-72.
 26. Adcock IM, Caramori G. Cross-talk between pro-inflammatory transcription factors and glucocorticoids. *Immunol Cell Biol.* 2001 ;79:376-84
 27. Cohen J, Postma DS, Douma WR, Vonk JM, De Boer AH, ten Hacken NH. Particle size matters: diagnostics and treatment of small airways involvement in asthma. *Eur Respir J.* 2011;37:532-40.
 28. Scichilone N, Battaglia S, Sorino C, Paglino G, Martino L, Paternò A, Santagata R, Spatafora M, Nicolini G, Bellia V. Effects of extra-fine inhaled beclomethasone/formoterol on both large and small airways in asthma. *Allergy.* 2010;65:897-902.
 29. Leach C, Colice GL, Luskin A. Particle size of inhaled corticosteroids: does it matter? *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(6 Suppl):S88-93.
 30. Scadding GW, Scadding GK. Recent advances in antileukotriene therapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2010;10:370-6.
 31. Price D, Musgrave SD, Shepstone L, Hillyer EV, Sims EJ, Gilbert RF, et al. Leukotriene antagonists as first-line or add-on asthma-controller therapy. *N Engl J Med.* 2011 5;364:1695-707.
 32. Vaquerizo MJ, Casan P, Castillo J, Perpina M, Sanchis J, Sobradillo V, et al. Effect of montelukast added to inhaled budesonide on control of mild to moderate asthma. *Thorax* 2003;58:204-10.
 33. Adsule SM, Misra D. Long term treatment with montelukast and levocetirizine combination in persistent allergic rhinitis: review of recent evidence. *J Indian Med Assoc.* 2010;108:381-2.

34. Cazzola M, Calzetta L, Matera MG. $\beta(2)$ -adrenoceptor agonists: current and future direction. *Br J Pharmacol.* 2011;163:4-17.
35. Ortega VE, Peters SP. Beta-2 adrenergic agonists: focus on safety and benefits versus risks. *Curr Opin Pharmacol.* 2010;10:246-53.
36. Weatherall M, Wijesinghe M, Perrin K, Harwood M, Beasley R. Meta-analysis of the risk of mortality with salmeterol and the effect of concomitant inhaled corticosteroid therapy. *Thorax.* 2010;65:39-43.
37. Chowdhury BA, Dal Pan G. The FDA and safe use of long-acting beta-agonists in the treatment of asthma. *N Engl J Med* 2010; 362:1169.
38. FDA Drug Safety Communication: New safety requirements for long-acting inhaled medications called Long-Acting Beta-Agonists (LABAs). www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm200776.htm (Accessed on April 05, 2010).
39. Kuna P. Treatment comparison of budesonide/formoterol with salmeterol/fluticasone propionate in adults aged > or =16 years with asthma: post hoc analysis of a randomized, double-blind study. *Clin Drug Investig.* 2010;30:565-79.
40. Bateman ED, Harrison TW, Quirce S, Reddel HK, Buhl R, Humbert M, Jenkins CR, Peterson S, Ostlund O, O'Byrne PM, Sears MR, Eriksson GS. Overall asthma control achieved with budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy for patients on different treatment steps. *Respir Res.* 2011; 4:12:38.
41. Hodgson D, Mortimer K, Harrison T. Budesonide/formoterol in the treatment of asthma. *Expert Rev Respir Med.* 2010;4:557-66.
42. Chapman KR, Barnes NC, Greening AP, Jones PW, Pedersen S. Single maintenance and reliever therapy (SMART) of asthma: a critical appraisal. *Thorax.* 2010;65:747-52.
43. Berger WE, Noonan MJ. Treatment of persistent asthma with Symbicort (budesonide/formoterol inhalation aerosol): an inhaled corticosteroid and long-acting beta2-adrenergic agonist in one pressurized metered-dose inhaler. *J Asthma.* 2010;47:447-59.
44. Tilley SL. Methylxanthines in asthma. *Handb Exp Pharmacol.* 2011;(200):439-56.

45. Spears M, Donnelly I, Jolly L, Brannigan M, Ito K, McSharry C, et al Effect of low-dose theophylline plus beclometasone on lung function in smokers with asthma: a pilot study. *Eur Respir J.* 2009;33:1010-7.
46. Wang Y, Lin K, Wang C, Liao X. Addition of theophylline or increasing the dose of inhaled corticosteroid in symptomatic asthma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Yonsei Med J.* 2011 52:268-75.
47. Rottier BL, Duiverman EJ. Anti-inflammatory drug therapy in asthma. *Paediatr Respir Rev.* 2009;10:214-9.
48. Barnes PJ, Adcock IM. Glucocorticoid resistance in inflammatory diseases. *Lancet.* 2009;373:1905-17.
49. Braganza G, Chaudhuri R, Thomson NC. Treating patients with respiratory disease who smoke. *Ther Adv Respir Dis.* 2008 Apr;2(2):95-107.
50. Braganza G, Chaudhuri R, Thomson NC. Treating patients with respiratory disease who smoke. *Ther Adv Respir Dis.* 2008 Apr;2(2):95-107.
51. Spears M, Donnelly I, Jolly L, Brannigan M, Ito K, McSharry C, et al Effect of low-dose theophylline plus beclometasone on lung function in smokers with asthma: a pilot study. *Eur Respir J.* 2009;33:1010-7.
52. Tourangeau LM, Kavanaugh A, Wasserman SI. The role of monoclonal antibodies in the treatment of severe asthma. *Ther Adv Respir Dis.* 2011;5:183-94.
53. Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL, Condemi JJ, Reyes-Rivera I, Zhu J, Rosen KE, Eisner MD, Wong DA, Busse W. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2011 3;154:573-82.
54. Morjaria JB, Proiti M, Polosa R. Stratified medicine in selecting biologics for the treatment of severe asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2011;11:58-63.
55. Kopp MV. Omalizumab: Anti-IgE therapy in allergy. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2011;11:101-6.
56. Di Domenico M, Bisogno A, Polverino M, De Rosa C, Ricci V, Capasso A. Xolair in asthma therapy: an overview. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2011;10:2-12.
57. D'Amato G, Perticone M, Bucchioni E, Salzillo A, D'Amato M, Liccardi G. Treating moderate-to-severe allergic asthma with anti-IgE monoclonal antibody (omalizumab). An update. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2010;42:135-40.

58. Ben-Shoshan M. Omalizumab for asthma: indications, off-label uses and future directions. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2010;4:183-92.
59. Tan RA, Corren J. Safety of omalizumab in asthma. *Expert Opin Drug Saf.* 2011;10:463-71.
60. Wechsler ME, Kunselman SJ, Chinchilli VM, Bleecker E, Boushey HA, Calhoun WJ, et al; National Heart, Lung and Blood Institute's Asthma Clinical Research Network. Effect of beta2-adrenergic receptor polymorphism on response to longacting beta2 agonist in asthma (LARGE trial): a genotype-stratified, randomised, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet.* 2009 21;374:1754-64.
61. Bleecker ER, Nelson HS, Kraft M, Corren J, Meyers DA, Yancey SW, et al. Beta2-receptor polymorphisms in patients receiving salmeterol with or without fluticasone propionate. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 ;181:676-87.
62. Chung LP, Waterer G, Thompson PJ. Pharmacogenetics of β_2 adrenergic receptor gene polymorphisms, long-acting β -agonists and asthma. *Clin Exp Allergy.* 2011; 41:312-26.
63. Gosens R, Zaagsma J, Meurs H, Halayko AJ. Muscarinic receptor signaling in the pathophysiology of asthma and COPD. *Respir Res.* 2006; 9;7:73
64. Buels KS, Jacoby DB, Fryer AD. Non-bronchodilating mechanisms of tiotropium prevent airway hyperreactivity in a guinea pig model of allergic asthma. *Br J Pharmacol.* 2011 Aug 22. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01632.x
65. Kanazawa H. Anticholinergic agents in asthma: chronic bronchodilator therapy, relief of acute severe asthma, reduction of chronic viral inflammation and prevention of airway remodeling. *Curr Opin Pulm Med.* 2006;12:60-7.
66. Gross NJ. Anticholinergic agents in asthma and COPD. *Eur J Pharmacol.* 2006;533:36-9.
67. Peters SP, Kunselman SJ, Icitovic N, Moore WC, Pascual R, Ameredes BT, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute Asthma Clinical Research Network. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med.* 2010;363:1715-26.
68. Bateman ED, Kornmann O, Schmidt P, Pivovarova 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.

69. Kerstjens HA, Disse B, Schröder-Babo W, Bantje TA, Gahlemann M, Sigmund R, Engel M, van Noord JA. Tiotropium improves lung function in patients with severe uncontrolled asthma: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 ;128:308-14.
70. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Aug 4;(8):CD001186.
71. Calderón MA, Boyle RJ, Penagos M, Sheikh A. Immunotherapy: The meta-analyses. What have we Learned? *Immunol Allergy Clin North Am.* 2011;31:159-73,
72. Incorvaia C, Frati F. One century of allergen-specific immunotherapy for respiratory allergy. *Immunotherapy.* 2011;3:629-35.
73. Pfaar O, Kleine-Tebbe J, Hörmann K, Klimek L. Allergen-specific immunotherapy: which outcome measures are useful in monitoring clinical trials? *Immunol Allergy Clin North Am.* 2011;31:289-309,
74. Senti G, von Moos S, Kündig TM. Epicutaneous allergen administration: is this the future of allergen-specific immunotherapy? *Allergy.* 2011;66:798-809.
75. Lierl MB. Allergen immunotherapy: shots for asthma, wheezing, and bee sting. *Pediatr Ann.* 2011;40:192-9.
76. Bernstein DI, Epstein T. Systemic reactions to subcutaneous allergen immunotherapy. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2011 ;31:241-9,
77. Casale TB, Stokes JR. Future forms of immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127:8-15
78. Steinke JW. Current prospective of anti-IL-4, -IL-9, and -IL-13 therapies in allergic disease. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2010;4:222-30.
79. Oh CK, Geba GP, Molfino N. Investigational therapeutics targeting the IL-4/IL-13/STAT-6 pathway for the treatment of asthma. *Eur Respir Rev.* 2010 1;19:46-54.
80. Oh CK, Raible D, Geba GP, Molfino NA. Biology of the interleukin-9 pathway and its therapeutic potential for the treatment of asthma. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2011;10:180-6.
81. Sutherland ER, King TS, Icitovic N, Ameredes BT, Bleecker E, Boushey HA, et al RJ; National Heart, Lung and Blood Institute's Asthma Clinical Research

- Network. A trial of clarithromycin for the treatment of suboptimally controlled asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:747-53.
82. Friedlander AL, Albert RK. Chronic macrolide therapy in inflammatory airways diseases. *Chest*. 2010;138:1202-12.
 83. Hernando-Sastre V. Macrolide antibiotics in the treatment of asthma. An update. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2010;38:92-8.
 84. Rottier BL, Duiverman EJ. Anti-inflammatory drug therapy in asthma. *Paediatr Respir Rev*. 2009;10:214-9.
 85. Crosbie PA, Woodhead MA. Long-term macrolide therapy in chronic inflammatory airway diseases. *Eur Respir J*. 2009;33:171-81.
 86. Castro M, Rubin AS, Laviolette M, Fiterman J, De Andrade Lima M, Shah PL, et al. Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma: a multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181:116-24.
 87. Rubin AS, Cardoso PF. Bronchial thermoplasty in asthma. *J Bras Pneumol*. 2010;36:506-12.
 88. Castro M, Musani AI, Mayse ML, Shargill NS. Bronchial thermoplasty: a novel technique in the treatment of severe asthma. *Ther Adv Respir Dis*. 2010;4:101-16.
 89. Cox G. Bronchial thermoplasty. *Clin Chest Med*. 2010 ;31:135-40,
 90. Wu Q, Xing Y, Zhou X, Wang D. Meta-analysis of the efficacy and safety of bronchial thermoplasty in patients with moderate-to-severe persistent asthma. *J Int Med Res*. 2011;39:10-22.
 91. Thomson NC, Rubin AS, Niven RM, Corris PA, Siersted HC, Olivenstein R, Pavord ID, McCormack D, Laviolette M, Shargill NS, Cox G; AIR Trial Study Group. Long-term (5 year) safety of bronchial thermoplasty: Asthma Intervention Research (AIR) trial. *BMC Pulm Med*. 2011; 11:11:8.
 92. Cox G. Bronchial thermoplasty for severe asthma. *Curr Opin Pulm Med*. 2011;17:4-8.
 93. Vempati R, Bijlani RL, Deepak KK. The efficacy of a comprehensive lifestyle modification programme based on yoga in the management of bronchial asthma: a randomized controlled trial. *BMC Pulm Med*. 2009; 30:9:37

94. Li XM, Brown L. Efficacy and mechanisms of action of traditional Chinese medicines for treating asthma and allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123:297-306.
95. Posadzki P, Ernst E. Yoga for asthma? A systematic review of randomized clinical trials. *J Asthma.* 2011 ;48:632-9.
96. Wechsler ME, Kelley JM, Boyd IO, Dutile S, Marigowda G, Kirsch I, Israel E, Kaptchuk TJ. Active albuterol or placebo, sham acupuncture, or no intervention in asthma. *N Engl J Med.* 2011 14;365:119-26.
97. Ernst E. Homeopathy: what does the "best" evidence tell us? *Med J Aust.* 2010 19;192:458-60.
98. Wong EL, Sng RY, Leung TF, Wong YO, Li AM, Cheung KL, Wong CK, Fok TF, Leung PC. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of herbal therapy for children with asthma. *J Altern Complement Med.* 2009;15:1091-7.
99. Ernst E. Is reflexology an effective intervention? A systematic review of randomised controlled trials. *Med J Aust.* 2009;191:263-6.
100. Pretorius E. The role of alternative and complementary treatments of asthma. *Acupunct Electrother Res.* 2009;34:15-26.
101. Ernst E. Spinal manipulation for asthma: a systematic review of randomised clinical trials. *Respir Med.* 2009;103:1791-5.

Tablo 1. Astımda kronik tedavide kullanılan ilaç grupları

Kontrol ediciler	Semptom gidericiler
İnhale steroidler	Kısa etkili inhale Beta2 agonistler
Anti-Lökotrien ilaçlar	İnhale antikolinerjikler
Uzun etkili inhale Beta2 agonistler*	Teofillin
Oral steroid	Sistemik steroid
Teofillin	
Anti-IgE	
İmmünoterapi	

*Tek başına kullanılmamalıdır. İnhale steroidler ile birlikte kullanılır.

UZUN DÖNEM TEDAVİSİNİN PLANLANMASI VE HASTA TAKİBİ

Astım dalgalı bir seyir gösteren bir hastalıktır. Hastanın iyilik dönemleri olduğu gibi zaman zaman da ataklar olur. Astım krizi tedavi edildiğinde yeniden iyilik dönemine girer. Bu siklus benzer bir şekilde devam eder [1-3]. Çocukluk dönemi astımının hepsi erişkin dönemde devam etmeyebilir. Bu oran erişkin astımında oldukça düşüktür. Astımın doğal seyri incelendiğinde en kalıcı hasarı ağır atakların oluşturduğu gösterilmiştir. Sık olarak ağır astım atağı geçiren hastalarda solunum fonksiyon testlerindeki yıllık düşüşün daha fazla olduğu gösterilmiştir.

Geçmiş yıllarda tüm dünyada astım tedavisinin etkinliğini araştıran analizlerde astımda hastalık kontrolü beklenen değerlerin çok altında bulunmuştur. Hastaların kontrol edici ilaçlarını düzenli kullanmadığı, astım nedenli acil servis başvurularının halen beklenen düzeyin çok üstünde olduğu gözlenmiştir [4-7].

Önceki kılavuzlar astımın kronik tedavisinin düzenlenmesinde hastalık şiddetini esas almaktaydı. Ancak atakların astım şiddetinden bağımsız ortaya çıktığının gözlenmesi bu yaklaşımın gözden geçirilmesine neden olmuştur. Astımın kontrolü esas alındığında ise şimdiki astım kontrolü gelecekteki astım atak riskini öngörebilmektedir. Astım kontrolü iyi olmayan hastalar daha çok astım atağı geçirmektedirler [8,9].

Bu gelişmeler doğrultusunda geçmiş yıllarda hastalık şiddetine göre düzenlenen astım tedavisine astım kontrolü kavramı da ilave edilmiştir.

Bütün bunlar ışığında güncellenmiş astım tedavisinde 2 temel ilke bulunur **[Şekil 1]** [1-3].

1. Şimdiki kontrolün sağlanması
2. Gelecek risklerin önlenmesi

Şimdiki kontrolün sağlanmasında hastanın yakınmalarının kontrol altına alınması, olabildiğince iyi solunum fonksiyonlarının sağlanması/korunması; bunu da mümkün olduğunca az kurtarıcı ilaç kullanımı ile sağlaması ve hastanın günlük olağan aktivitelerini yapabilmesi beklenmektedir **[Şekil 1]**. Gelecek risklerin azaltılmasında ise en temel unsur ağır atakların önlenmesidir. Astımda ağır ataklar “*tetikleyici*” olarak adlandırılan faktörlere maruziyet ile ortaya çıktığı gibi bazen nedeninin saptanması mümkün olmayabilmektedir.

Astım tedavisi bir kaç farklı yaklaşımın birlikte olmasını kapsar [1-3]. Tedavi sadece “ilaç tedavisi” olarak algılanıp, hasta bir reçete ile gönderildiğinde hastanın çok kısa bir zaman içinde astımında düzelme elde edemediği düşüncesi ile doktora geri gelmesi çok yüksek olası bir durumdur. Hastalığını tanımamış, tetikleyicisinin farkında olmadığı için kaçınmamış, gösterilmediği için inhaler ilacını iyi kullanmamış ve “neyi” “neden” yaptığını bilmeyen bir hastanın hastalık kontrolünün sağlanması güçtür. Tüm bu veriler doğrultusunda astımı tedavi edecek olan bir hekimin, astım kontrolü sağlamak istiyorsa yukarıda tanımlanan tedavi yöntemlerinin tümünün birlikte uygulanması ile en iyi sonuçları elde edeceğini bilmesi gereklidir.

Astımda tanı sonrası hastalığın doğru yönetimi başarılı bir astım tedavisinin temelini oluşturur. Uzun dönemli astım takibinde esas alınan yaklaşımlar aşağıda sıralanmıştır [1-3].

1. Hastanın bilgilendirilmesi, eğitimi
2. Tetikleyicilerin belirlenmesi ve tetikleyicilerden korunma
3. İlaç tedavisi
4. Uzun dönemli takip planının yapılması
5. Yazılı plan verilmesi

Astım tedavisi bütüncül yaklaşımları içerir. Hastayı duyguları, çevresi, hastalığın etkisi vs gibi bir çok yönü ile ele alır ve tedavi yaklaşımları bu gereksinimlere yöneliktir. Hastanın bilgilendirilmesi (bakınız hasta uyumunun artırılması) hastanın tedaviye uyumunu sağlama yönünden önem taşır. Tetikleyicilerden kaçınma en az ilaç tedavisi kadar önemlidir. Tetikleyicilerden yeterince kaçınamayan bir hastada ilaç tedavisi beklenen etkiyi vermeyecektir [1-3].

Astımda ilaç tedavisi tedavinin çok önemli bir komponentidir. Tedavide kullanılan ilaçlar hastalığı kontrol altında tutucu ve semptom olduğunda gereğinde önerilen olmak üzere 2 sınıftadır (bakınız astım tedavisinde kullanılan ilaçlar) [1-3].

- **Kontrol edici ilaçlar**

- o İn hale steroidler
- o Sistemik steroidler
- o İn hale steroid+Beta2 agonist kombinasyonu
- o Teofilin
- o Anti-Lökotrienler
- o Anti-IgE

- **Semptom giderici ilaçlar**

- o Hızlı etkili β_2 agonistler
- o Antikolinerjikler
- o Metilksantinler
- o Sistemik steroidler
- o Kısa etkili oral Beta2 agonistler

Güncel astım tedavisi “astımın ağırlığı” ve astımın kontrolü” nün değerlendirilmesi üzerine kurulmuştur.

Astım ağırlığı

- Hastalığın ağırlığı (şiddeti) hastalığın genel özelliğidir ve genel seyrini belirler.
- İlaç tedavisine yanıtı değerlendirmez **[Tablo 1]**.
- Ağırlık daha önce tedavi almamış hastada değerlendirilir.
- Yakınmalarının sıklığı; kurtarıcı ilaç kullanımı ve solunum fonksiyon değerleri gibi faktörler ile değerlendirilir [1-3].

Astım kontrolü

- Kontrol, hasta tedavi altında iken astımın son durumunu tanımlar.
- Uygulanan tedaviye verilen cevabı gösterir [**Tablo 2**].
- Son 1 aydaki
 - o gündüz ve gece semptomlarının sıklığı,
 - o kurtarıcı ilaç kullanımı
 - o aktivite durumu belirlenir
 - o yeni tedavisi de buna göre düzenlenir.
- Astım kontrolü günlük pratikte anketler ile kolaylıkla değerlendirilebilir [10-12].
- Astım kontrolünü ölçen ve türkçe validasyonu yapılmış anketler ve ölçekler bulunmaktadır [**Tablo 3 ve 4**].

Astımın kronik tedavisinde “**Basamak tedavisi**” olarak adlandırılan bir tedavi yöntemi uygulanır [**Şekil 2**]. Hastalığın ağırlığı arttıkça (ya da tedavi altında olan hastada kontrol sağlanamadıkça) kullanılan ilaçlar ve dozları artarken hastalığın kontrol altına alınması ile ilaçlar ve dozları azalır. Kronik astımdaki bu tedavi inişler ve çıkışlara benzetilerek, '**Basamak Tedavisi**' olarak adlandırılmıştır. Tedavi 5 basamaktan oluşur [1-3].

Daha önce tedavi almamış hastada tedavinin başlanması

Daha önce tedavi almamış bir hasta hangi astım şiddetine (ağırlık derecesi) uyuyorsa [**Tablo 1**] bu basamağın tedavisinden başlanır [**Şekil 2**].

Buna göre başlangıç astım şiddeti

- Hafif intermitan olan olguda 1. basamak
- Hafif persistan olguda 2. Basamak
- Orta persistan olguda 3. Basamak
- Ağır persistan olguda 4. veya 5. Basamaktan tedaviye başlanır.

Hava yollarında kronik inflamasyon olduğu için hafif intermitan astım hariç diğer hafif persistan, orta, ağır astımlı hastaların koruyucu ilaçlarını devamlı almaları, semptom giderici ilaçlarını da gerektiğinde kullanmaları önerilir.

1. basamak

Bu olgular çok seyrek olarak yakınma tanımlarlar. Tedavi olarak sadece nefes darlığı durumunda veya allerjenle maruziyet öncesinde hızlı etkili bronkodilatör ilaç

kullanılması önerilir [13]. Bu basamakta koruyucu tedavi verilmemesinin başlıca 2 nedeni vardır. İlki çok az sıklıkta semptom tanımlayan bir hastanın düzenli ilaç tedavisine uyumunun düşük olması, ikincisi ise anti inflamatuvar tedavi ile sadece lüzum halinde bronkodilatör kullanan grup karşılaştırıldığında bir üst astım şiddet basamağına geçişinin her iki grupta benzer olduğunun görülmesidir [14].

2. basamak

Bu astım grubunda hastaların **“kontrol edici” ilaçlarını düzenli bir şekilde kullanmaları** gerekmektedir. Birinci tercih tedavi düşük doz (500 mcg ve altı BDP veya eşdeğeri inhale steroid) inhale steroidlerdir [15-19]. Semptomların başladığı ilk yılda inhale steroid tedavi başlanan astımlı hastalarda klinik ve solunum fonksiyonları üzerine etkinin ileri yıllarda da korunduğu gösterilmiştir [20,21]. Hasta inhale steroid kullanmıyorsa (yan etkisi vs nedeni ile) alternatif kontrol edici olarak anti-lökotrien ilaçlar önerilir [22,23]. Eğer başlangıç tedavisinde kontrol edici gruptan inhale steroid dışı bir ilaç tercih edilirse 4 haftada klinik düzelme elde edilmediği takdirde inhale steroid tedaviye geçiş yapılmalıdır. İn hale steroid dışı kontrol edici ilaçların uzun dönemli sonuçları ile ilgili yeterli veri yoktur.

Bunun yanı sıra her kronik astım basamağında olduğu gibi yakınmaları olduğunda semptom giderici olarak erken etkili inhale $\beta 2$ agonistler önerilir_Astımın 2. *Yeni yaklaşımlar*

Basamak tedavisinde hafif persistan astımda inhale steroidlerin düzenli değil sadece gereğinde kullanımı veya uzun etkili inhale beta2 agonistler ile birlikte kullanımının astım kliniği ve solunum fonksiyonları üzerine olumlu etkilerinin olduğu gösterilmesine karşın bu yaklaşımlar henüz kılavuzlarda yerini almamıştır [24-29].

3. Basamak

Bu astım grubundaki hastaların günlük düzenli kontrol edici ilaç kullanmaları gerekmektedir.

1. seçenek

Düşük doz inhale steroid ile uzun etkili inhale $\beta 2$ agonist tedavilerin kombine edilerek düzenli kullanılmasıdır. Bu basamakta önerilen tedavi inhale steroidler (önerilen dozlar: 200-1000 mcg BDP veya 400-1000 mcg budesonid veya 250-500mcg

Fluticasone DP) ile uzun etkili inhale $\beta 2$ agonistlerin günde 2 kez olarak birlikte, düzenli kullanılmasıdır [30-34]. İnkhale steroid olmaksızın uzun etkili beta2 agonistlerin tek başına kullanımı ile ilişkili ölümler bildirildiği için bu ilaç grubunun tek başına kullanılmaması gerekir [35,36].

Alternatifler

- İnkhale steroid dozunun 2 katına çıkılması
- İnkhale steroid+anti-lökotrien kullanımı [37,38].
- İnkhale steroid+kontrollü salınımlı oral teofillin kullanımı [39]

Sigara içen bireylerde histon deasetilasyon (HDAC) aktivitesi azalmıştır. Teofillin düşük dozda HDAC2 aktivitesini artıracak için bu basamakta ilk seçenek tedaviye yanıt vermeyen sigara içen astımlılarda önerilebilir [40,41].

Bu basamakta önerilen bir diğer tedavi şekli ise hem idame hem de gereğinde tedavide budesonid/formoterol fiks kombinasyonunun kullanılmasıdır [42-45]. Bu tedavi ile astımlı hastaların astım atağına kadar geçen sürenin kısaldığı, astım kontrolünün sağlandığı, semptomsuz gün sayısının arttığı ve bu etkinin de daha düşük steroid dozu ile elde edildiği gösterilmiştir.

4. basamak

Bu basamakta bir çok ilacın aynı anda kullanılması gerekir. Burada amaç astımı mümkün olan en iyi düzeyde tutmak, en az semptom giderici gereksinimi olması, en az ilaç yan etkisinin gözlenmesidir. Primer tedavi olarak günde 2 kez uygulanan yüksek doz inhaler steroid (>1000 mcg BDP veya eşdeğeri) ve uzun etkili inhale $\beta 2$ agonistin kombine kullanımıdır [32-35]. İnkhale steroid+Uzun etkili inhale $\beta 2$ agonist kombinasyonunun yeterli gelmediği durumlarda; teofilin, ve/veya antilökotrien ilaçlar tedaviye ilave edilebilir [**Şekil 2**].

5. Basamak

Yukarıda tanımlanan tedavilere de yanıt yoksa 2 seçenek söz konusudur. Hastanın almakta olduğu tedaviye oral steroidler veya anti-IgE tedavi ilave edilebilir [1-3,49-53]. Semptom giderici olarak hızlı etkili inhale $\beta 2$ agonistler önerilir.

Nebülizer formda inhale steroidlerin kronik tedavide rutin kullanımı önerilmez. İnkhale steroidlerin nebül formları ağır şiddette hastalığı olan, veya inspiratuar manevraları yeterince yapamayacak hastalar için önerilir [54-56].

Astımda allerjen spesifik immünoterapi

Astımda allejen spesifik immünoterapi (İT), iyi seçilmiş olgularda önerilir [57-58]. Allerjik rinit ile karşılaştırıldığında astımda immünoterapi endikasyonu ve kullanımı çok daha sınırlıdır.

Endikasyonu

Hafif astımın olması

Deri prick testi ve/veya *in vitro* testler ile allerjin duyarlılığının gösterilmiş olması

Bu duyarlılığın semptomların ortaya çıkışında etkili olduğunun gösterilmesi gerekir.

İT' ye başlamadan önce, allerjenden kaçınma, ilaç tedavisi gibi diğer tedaviler mutlaka uygulanmalıdır.

İmmünoterapi kontrendikasyonları

- Ağır psikolojik sorunu olanlar,
- Malignite,
- Ciddi kardiyovasküler hastalığı olanlar,
- Otoimmün hastalıklar,
- Beta blokör kullanan
- Uyumsuz hastalarda
- Ağır astımı veya tedavi ile kontrol edilemeyen astımı olan ($FEV_1 < \%70$) olgular

Ağır astımlı olgularda İT ile fatal reaksiyon riski daha fazla bulunmuştur.

Allerjen spesifik immünoterapi, allerji uzmanlığı olan doktorların kararı ile ve anafilaksi ve şoka karşı önlemlerin alındığı merkezlerde uygulanmalıdır [1-3].

Tedavi almakta olan hastada tedaviye devam edilmesi [Şekil 2]

Astım kontrolsüz ise

Astımın kontrolsüz olduğuna hastanın tetikleyicilerine karşı tutumu, ilaç kullanım durumu, ilaç tekniği veya komorbid durumların etkisi gözden geçirilerek karar verilir. Astımın kontrolsüz olduğuna karar vermeden önce hastanın ilaç kullanımı ve tekniğinin doğruluğundan emin olunmalı, tetikleyicilerine karşı önlemler gözden

geçirilmeli ve varsa astım ile ilişkili komorbid durumlar için tedavi verildiğinden emin olunmalıdır. Yeni tanı alan hastalarda tanının doğruluğu gözden geçirilmelidir. Sorun saptanan noktaların düzeltilmesi için gerekli girişimlerde bulunulur.

- Hasta uyumu iyi, ilaç kullanmış, tetikleyici kontrolü iyi ve komorbid durumlar tedavi ediliyorken astım kontrolsüz ise tedavi dozu artırılır.
- Hasta uyumunda sorun var ve/veya tetikleyici kontrolü yetersiz ve/veya ilaç tekniği yetersiz ve/veya tedavi edilmesi gereken astım ile ilişkili komorbid durum varsa ve hastanın kliniği uygun ise sorun olan noktalar giderilerek tedavi dozu değiştirilmeden devam edilir.
- Hasta 1 ay sonra yeniden çağrılır. Tam kontrol sağlanıncaya kadar vizitler ayda bir sıklıkta yapılır [1-3].

Astım kısmi kontrol altında ise

Yeni tedavi başlanmış hastada: Hastanın tetikleyicileri, ilaç tekniği veya komorbid durumlarının gözden geçirilmesi sonucunda destek gereken noktalar saptanmışsa önce bunların düzeltilmesi yoluna gidilir. Tedavi dozu bu durumda değiştirilmeyebilir. Ancak tanımlanan parametrelerde bir sorun yoksa bir basamak yukarı çıkılması düşünülebilir. Hasta 1 ay sonra yeniden çağrılır. Tam kontrol sağlanıncaya kadar vizitler ayda bir sıklıkta yapılır.

Astım tam kontrol altında ise

- Tam kontrolün sağlandığı ilk vizitte doz düşülmesi yapılmaz.
- En az 3 ay hastanın bu kontrol durumunu koruduğu görüldükten sonra bir basamak inilir.

Kontrol edici ilaç dozunda düşme olması [1-3,59 60]

- Astım kontrolü sağlandıktan sonra hasta en az 3 ay süre ile bu kontrol düzeyini korursa tedavi bir basamak inilir.
- Bunun için yüksek doz inhale steroid alan hastada her 3 ayda bir %25-50 oranında doz azaltılır.
- İnhal steroidi günde iki kez kullanan hastada astım kontrol altındaysa günde tek doz uygulamasına geçilebilir.

- Kombinasyon tedavisi alan hastada ise öncelikli olarak inhale steroid dozu düşülür.
- İn hale steroid dozu 500 mcg BDP veya eşdeğerine geldiğinde hasta yine stabilse bu kez inhale steroide kombine edilen ilaç kesilir.

Astım tedavisinin sonlandırılması

Astım ataklarının önemli nedenleri arasında kontrol edici ilaçların kesilmesi yer almaktadır. Bu nedenle kontrol edici ilaçların tamamen kesilmesi son derece önemlidir.

Kontrol edici ilaç kesim kararı için:

En düşük doz inhale steroid ile

- Son 1 yıldır hiç astım atağı olmayan
- Astımı kontrol altında olan olgularda idame tedavi kesilebilir [1-3].

Ancak bu hastalar tekrar ortaya çıkabilecek belirtiler yönünden yeniden bilgilendirilmeli ve yakından takip edilmelidirler.

Tedavinin monitorizasyonu

Astım kronik bir hastalık olduğu için hasta düzenli olarak takip edilmelidir. Yakınması olmasa bile belirli dönemlerde takibe çağırılmalıdır. Yeni tanı almış hasta 1. ayda kontrole çağırılmalıdır. Takipte olan hastalar astımları kontrol altında ise 3 -4 ayda bir kontrole çağırılırlar [1-3]. Astım kontrolünde sorun yaşanan hastalar ile ağır astımlı hastalar daha sık kontrole çağırılmalıdır.

Hasta kontrole geldiğinde aşağıdaki parametrelerin değerlendirilir

- **Astım kontrolünün değerlendirilmesi**

Pratik olarak astım kontrolünü ölçen testler uygulanabilir.

- o Son 4 haftadaki gündüz yakınmalarının sıklığı
- o Son 4 haftadaki gece yakınmalarının sıklığı
- o Son 4 haftadaki kurtarıcı ilaç kullanım sıklığı
- o Aktivitelerini yapabilme durumu
- **Tetikleyicilerin gözden geçirilmesi ve korunma yöntemlerinin uygulanmasının sorgulanması**
- **İlaç kullanımı:** Kullandığı ilaçlar, dozları, yan etki durumu, ilaç kullanma tekniği
- **Astım ile ilişkili ko morbid durumların varlığının gözden geçirilmesi**

- **Fizik inceleme**
- **Solunum Fonksiyon Testleri**

Takipte genelde FEV₁ ve PEF ölçümleri yapılır. Ancak her kontrolde hasta stabil ise ve yakın zamanda ölçülmüş bir değeri varsa yapılmayabilir. PEF ölçümleri astımlı olgularda tanı ve tedavi takibi yönünden oldukça değerli bir yere sahiptir. Oldukça ucuz olan PEFmetreler ile hastalığın takibi daha da kolaylaşmaktadır. Aşağıdaki grup hastalarda düzenli PEF takibi önerilir.

- Astım kontrolünde zorluk yaşanan
- Dispne algılaması kötü olan
- Sık atak geçirme öyküsü olan
- Astım nedeni hastaneye yatma öyküsü olan olgular

Astımlı bir hastada hastalık kontrol altında değilse aşağıdaki kriterler aranmalıdır [1-3].

1. Hastanın ilaç tedavisini kullanıp kullanmadığı (komplians)
2. Teknik uyum: Hastanın inhaler ilaçlarını doğru teknikle alıp almadığı
3. Çevre faktörü: Hastanın tetikleyici faktörlerden kaçınma için yeterli önlemleri alması
4. Komorbid durumların varlığı. Hastada eşlik eden rinit, sinüzit, nazal polip için tedavi verilmezse astım kontrolünün sağlanmasında güçlük çekilir.

Her kontrol vizitinde yukarıdaki noktalar tekrar gözden geçirilerek gerekli görülen düzenlemeler yapılır.

Yazılı takip planının verilmesi

Astım tedavisinin önemli noktalarından biri hastaya evde olduğu dönemde astımını nasıl yöneteceğine dair yazılı bir plan verilmesidir **[Tablo 5]** [61-67]. Bu planda acil durumlarda ne yapılacağı ve gerekli iletişim bilgileri de yer almalıdır. Bu sayede hasta klinik durumu değiştiğinde neler yapabileceği hakkında bilgilenmiş olup hem doğru tutumu gösterecek hem de kaygısı azalacaktır. Bu yaklaşım astımlı hastalarda atakları azalmakta ve astım takibini olumlu etkilemektedir [61-67]. Hastaların vizitlere ilaveten telefon ile de durumlarının takip edilmesi özellikle ağır astımlı hastalarda hastaneye yatışları azaltmıştır [68].

Astım takibi nerede yapılmalıdır?

- 1.ve 2. Basamak astım tedavileri birinci basamak hekimlerince yapılabilir.
- Basamak tedavi gerektiren hastaların göğüs hastalıkları veya allerji-immünoloji uzmanlarına yönlendirilmeleri gerekir.
- Allerjen immünoterapi düşünülen veya analjezik duyarlılığı olan hastaların allerji/immünoloji uzmanına yönlendirilmeleri gerekir.
- Kronik sinüzit/nazal polipi olan hastaların Kulak Burun Boğaz uzmanlarına yönlendirilmeleri gerekir.

ÖZET

- Astım kronik seyir gösteren ve aktivitesi zaman içinde değişkenlik gösteren bir hastalıktır.
- Hastalık tedavisi günümüz modern tedavi ilkeleri doğrultusunda hastayı bir bütün olarak ele almalıdır.
- Bu kapsamda hastanın hastalık hakkında bilgilendirilmesi, etkili iletişim yöntemlerinin kullanılarak hastanın uyumunun artırılması, tetikleyici faktörlerden uzak durulması, ilaç tedavisi, uzun dönemli tedavi planının yapılması ve hastanın düzenli takibi önem taşır.
- İlaç tedavisindeki 2 ana grup kontrol edici ilaçlar ve semptom giderici ilaçlardır. İlaç tedavisinde basamak tedavisi olarak adlandırılan hastalığın ağırlığına göre değişen doz verilmesini kapsayan aktif ve dinamik bir tedavi yöntemi uygulanır.
- İlk tedavi hastalık ağırlığı esas alınarak başlarken takipte astım kontrolü değerlendirilir.
- Astımın kontrolsüz olduğuna karar vermeden önce hastanın ilaç kullanımı ve tekniğinin doğruluğundan emin olunmalı, tetikleyicilerine karşı önlemler gözden geçirilmeli ve varsa astım ile ilişkili komorbid durumlar için tedavi verildiğinden emin olunmalıdır. Yeni tanı alan hastalarda tanının doğruluğu gözden geçirilmelidir.
- Yeni hastalar 1. Ayda diğer hastalar ise klinik durumlarına göre en az 3-4 ayda bir kontrole çağrılmalıdırlar.

- Kontrol vizitlerinde astım kontrolünün değerlendirilmesinin yanısıra hastanın ilaç kullanımı, tekniği, tetikleyicilere karşı tutumu ve komobid durumları gözden geçirilmeli ve sorun olan noktaların düzeltilemesi için gerekli girişimlerde bulunulmalıdır.
- En az 1 yıldır düşük doz inhale steroid tedavi altında astımı kontrol altında olup atak geçirmeyen hastaların kontrol edici ilaçları yakın takip altında kesilebilir.
- Başarılı bir tedavinin parçası olarak hastalara yazılı bir plan da verilmesi gerekir.
- Bu plan hastanın hangi duurmada ilacını ne şekilde yükselteceği ve acil durumda ne yapacağı hangi koşulda hastaneye başvuracağı bilgisini içermelidir.

KAYNAKLAR

102. Ulusal Astım Tanı ve Tedavi rehberi. Toraks Dergisi 2009 ; 1: ek 10.
103. Global strategy for asthma management and prevention. National Institutes of Health publication. No:02-3659, 2006.
104. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. National asthma education and prevention program. J Allergy Clin Immunol 2007, 120 (suppl):s114-s138.
105. Rabe KF, Adachi M, Lai CKW, et al. Worldwide severity and control of asthma in children and adults : the global asthma insights and reality srveys. J Allergy Clin Immunol 2004; 114: 40-47.
106. 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.
107. Bateman ED, Reddel HK, Eriksson G, et al. Overall asthma control: the relationship between current control and future risk. J Allergy Clin Immunol 2010; 125:600.
108. Şekerel BE, Gemicioğlu B, Soriano JB. Asthma insights and reality in Turkey (AIRET) study. Respir Med 2006; 100: 1850-1854.
109. Boulet LP, Boulet V, Milot J. How should we quantify asthma control? A proposal. Chest 2002; 122:2217.
110. 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.
111. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, et al. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. Eur Respir J 1999; 14:902.
112. 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.
113. 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.

114. Cazzola M, Calzetta L, Matera MG. $\beta(2)$ -adrenoceptor agonists: current and future direction. *Br J Pharmacol.* 2011;1634-17.
115. Haahtela T, Järvinen M, Kava T, et al. Comparison of a beta 2-agonist, terbutaline, with an inhaled corticosteroid, budesonide, in newly detected asthma. *N Engl J Med* 1991; 325:388.
116. Adams NP, Bestall JB, Malouf R, Lasserson TJ, Jones PW. Inhaled beclomethasone versus placebo for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(1):CD002738
117. Manning P, Gibson PG, Lasserson TJ. Ciclesonide versus placebo for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Apr 16;(2):CD006217.
118. Adams NP, Bestall JC, Lasserson TJ, Jones P, Cates CJ. Fluticasone versus placebo for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Oct 8;(4):CD003135.
119. Chipps BE. Inhaled corticosteroid therapy for patients with persistent asthma: learnings from studies of inhaled budesonide. *Allergy Asthma Proc.* 2009;30:217-28.
120. Bousquet J. Mometasone furoate: an effective anti-inflammatory with a well-defined safety and tolerability profile in the treatment of asthma. *Int J Clin Pract.* 2009;63:806-19.
121. Haahtela T, Tamminen K, Kava T, Malmberg LP, Ryttilä P, Nikander K, Persson T, Selroos O. Thirteen-year follow-up of early intervention with an inhaled corticosteroid in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124:1180-5.
122. Busse WW, Pedersen S, Pauwels RA, Tan WC, Chen YZ, Lamm CJ, O'Byrne PM; START Investigators Group. 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.
123. Price D, Musgrave SD, Shepstone L, Hillyer EV, Sims EJ, Gilbert RF, et al. Leukotriene antagonists as first-line or add-on asthma-controller therapy. *N Engl J Med.* 2011 5;364:1695-707.

124. Scadding GW, Scadding GK. Recent advances in antileukotriene therapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2010;10:370-6.
125. Papi A. Treatment strategies in mild asthma. *Curr Opin Pulm Med.* 2009;15:29034.
126. Boushey HA, Sorkness CA, King TS, Sullivan SD, Fahy JV, Lazarus SC, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute's Asthma Clinical Research Network. Daily versus as-needed corticosteroids for mild persistent asthma. *N Engl J Med.* 2005;352:1519-28
127. Turpeinen M, Nikander K, Pelkonen AS, Syvänen P, Sorva R, Raitio H, et al. Daily versus as-needed inhaled corticosteroid for mild persistent asthma (The Helsinki early intervention childhood asthma study). *Arch Dis Child.* 2008;93:654-9.
128. 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. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 7;(4):CD005307.
129. Boonsawat W, Goryachkina L, Jacques L, Frith L. Combined salmeterol/fluticasone propionate versus fluticasone propionate alone in mild asthma : a placebo-controlled comparison. *Clin Drug Investig.* 2008;28:101-11.
130. Lazarus SC. Mild persistent asthma: is any treatment needed? *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118:805-8
131. Ducharme FM, Ni Chroinin M, Greenstone I, Lasserson TJ. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled steroids versus higher dose inhaled steroids in adults and children with persistent asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 14;(4):CD005533.
132. Ducharme FM, Ni Chroinin M, Greenstone I, Lasserson TJ. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled corticosteroids versus same dose inhaled corticosteroids for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; 12;(5):CD005535.
133. Patel YA, Patel P, Bavadia H, Dave J, Tripathi CB. A randomized, open labeled, comparative study to assess the efficacy and safety of controller medications as add on to inhaled corticosteroid and long-acting β_2 agonist in the

- treatment of moderate-to-severe persistent asthma. *J Postgrad Med.* 2010;56:270-4.
134. Hirst C, Calingaert B, Stanford R, Castellsague J. Use of long-acting beta-agonists and inhaled steroids in asthma: meta-analysis of observational studies. *J Asthma.* 2010;47:439-46.
 135. Kuna P. Treatment comparison of budesonide/formoterol with salmeterol/fluticasone propionate in adults aged > or =16 years with asthma: post hoc analysis of a randomized, double-blind study. *Clin Drug Investig.* 2010;30:565-79.
 136. Chowdhury BA, Dal Pan G. The FDA and safe use of long-acting beta-agonists in the treatment of asthma. *N Engl J Med* 2010; 362:1169.
 137. FDA Drug Safety Communication: New safety requirements for long-acting inhaled medications called Long-Acting Beta-Agonists (LABAs). www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm200776.htm (Accessed on April 05, 2010).
 138. Ducharme FM, Lasserson TJ, Cates CJ. Addition to inhaled corticosteroids of long-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 1;(5):CD003137.
 139. Vaquerizo MJ, Casan P, Castillo J, Perpina M, Sanchis J, Sobradillo V, et al. Effect of montelukast added to inhaled budesonide on control of mild to moderate asthma. *Thorax* 2003;58:204-10.
 140. Wang Y, Lin K, Wang C, Liao X. Addition of theophylline or increasing the dose of inhaled corticosteroid in symptomatic asthma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Yonsei Med J.* 2011 52:268-75.
 141. Braganza G, Chaudhuri R, Thomson NC. Treating patients with respiratory disease who smoke. *Ther Adv Respir Dis.* 2008 Apr;2(2):95-107.
 142. Spears M, Donnelly I, Jolly L, Brannigan M, Ito K, McSharry C, et al Effect of low-dose theophylline plus beclometasone on lung function in smokers with asthma: a pilot study. *Eur Respir J.* 2009;33:1010-7.
 143. Bateman ED, Harrison TW, Quirce S, Reddel HK, Buhl R, Humbert M, Jenkins CR, Peterson S, Ostlund O, O'Byrne PM, Sears MR, Eriksson GS. Overall

- asthma control achieved with budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy for patients on different treatment steps. *Respir Res.* 2011; 4;12:38.
144. Hodgson D, Mortimer K, Harrison T. Budesonide/formoterol in the treatment of asthma. *Expert Rev Respir Med.* 2010;4:557-66.
 145. Chapman KR, Barnes NC, Greening AP, Jones PW, Pedersen S. Single maintenance and reliever therapy (SMART) of asthma: a critical appraisal. *Thorax.* 2010;65:747-52.
 146. Berger WE, Noonan MJ. Treatment of persistent asthma with Symbicort (budesonide/formoterol inhalation aerosol): an inhaled corticosteroid and long-acting beta2-adrenergic agonist in one pressurized metered-dose inhaler. *J Asthma.* 2010;47:447-59.
 147. Tourangeau LM, Kavanaugh A, Wasserman SI. The role of monoclonal antibodies in the treatment of severe asthma. *Ther Adv Respir Dis.* 2011;5:183-94.
 148. Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL, Condemi JJ, Reyes-Rivera I, Zhu J, Rosen KE, Eisner MD, Wong DA, Busse W. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2011 3;154:573-82.
 149. Morjaria JB, Proiti M, Polosa R. Stratified medicine in selecting biologics for the treatment of severe asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2011;11:58-63.
 150. Kopp MV. Omalizumab: Anti-IgE therapy in allergy. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2011;11:101-6.
 151. Di Domenico M, Bisogno A, Polverino M, De Rosa C, Ricci V, Capasso A. Xolair in asthma therapy: an overview. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2011;10:2-12.
 152. D'Amato G, Perticone M, Bucchioni E, Salzillo A, D'Amato M, Liccardi G. Treating moderate-to-severe allergic asthma with anti-IgE monoclonal antibody (omalizumab). An update. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2010;42:135-40.
 153. Ben-Shoshan M. Omalizumab for asthma: indications, off-label uses and future directions. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2010;4:183-92.

154. Tan RA, Corren J. Safety of omalizumab in asthma. *Expert Opin Drug Saf*. 2011;10:463-71.
155. Szeffler SJ, Eigen H. Budesonide inhalation suspension: a nebulized corticosteroid for persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109:730-42.
156. Terzano C, Ricci A, Burinschi V, Nekam K, Lahovsky J. Comparison of the efficacy of beclometasone dipropionate and fluticasone propionate suspensions for nebulization in adult patients with persistent asthma. *Respir Med*. 2003 Feb;97
157. Nicolini G, Cremonesi G, Melani AS. Inhaled corticosteroid therapy with nebulized beclometasone dipropionate. *Pulm Pharmacol Ther*. 2010;23:145-55.
158. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 4;(8):CD001186.
159. Calderón MA, Boyle RJ, Penagos M, Sheikh A. Immunotherapy: The meta-analyses. What have we Learned? *Immunol Allergy Clin North Am*. 2011;31:159-73.
160. Reddel HK, Gibson PG, Peters MJ, Wark PA, Sand IB, Hoyos CM, Jenkins CR. Down-titration from high-dose combination therapy in asthma: Removal of long-acting beta(2)-agonist. *Respir Med*. 2010;104:1110-20.
161. Foresi A, Mastropasqua B, Chetta A, D'Ippolito R, Testi R, Olivieri D, Pelucchi A. Step-down compared to fixed-dose treatment with inhaled fluticasone propionate in asthma. *Chest*. 2005;127:117-24
162. Castro M, Zimmermann NA, Crocker S, et al. Asthma intervention program prevents readmissions in high healthcare users. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:1095.
163. Gibson PG, Coughlan J, Wilson AJ, et al. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; :CD001117.
164. Janson SL, McGrath KW, Covington JK, et al. Individualized asthma self-management improves medication adherence and markers of asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123:840.
165. Cabana MD, Coffman JM. Recent developments in asthma education. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011;11:132-6.

166. Jones SC, Iverson D, Burns P, Evers U, Caputi P, Morgan S. Asthma and ageing: an end user's perspective--the perception and problems with the management of asthma in the elderly. *Clin Exp Allergy*. 2011;41:471-81.
167. Mancuso CA, Peterson MG, Gaeta TJ, Fernández JL, Birkhahn RH, Melniker LA, Allegrante JP. A randomized controlled trial of self-management education for asthma patients in the emergency department. *Ann Emerg Med*. 2011;57:603-12.
168. Chen SY, Sheu S, Chang CS, Wang TH, Huang MS. The effects of the self-efficacy method on adult asthmatic patient self-care behavior. *J Nurs Res*. 2010;18:266-74.
169. McLean S, Chandler D, Nurmatov U, Liu J, Pagliari C, Car J, Sheikh A. Telehealthcare for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 6;(10):CD007717.

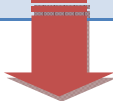
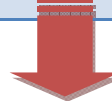
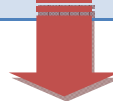
Şekil 1. Astım tedavisinin amaçları



Şekil 2. Astımın kronik tedavisinde uygulanan “Basamak tedavisi”

TEDAVİ ALMAMIŞ HASTA:

ASTIMIN AĞIRLIK DERECESİNİ DEĞERLENDİR.

Hafif intermittan astım	Hafif persistan astım	Orta persistan astım	Ağır persistan astım	Zor astım
				
1. Basamak	2. Basamak	3. Basamak	4. Basamak	5. Basamak**
Hastanın bilgilendirilmesi Tetikleyicilerin tespiti ve kontrolüne yönelik tedbirler				
Gerektiğinde erken etkili inhale β_2 -agonist				

Birinci seçenek kontrol edici tedaviler				
Kontrol edici tedavi yok	Düşük doz İKS*	Düşük doz İKS+ uzun etkili β_2 - agonist	Orta - yüksek doz İKS+ uzun etkili β_2 - agonist	4. basamak tedavisi ilaveten
	Alternatif tedavi Lökotrien reseptör antagonisti	Alternatif tedavi Orta doz İKS veya Düşük doz İKS+ Lökotrien reseptör antagonisti veya Düşük doz İKS+ yavaş salımlı oral teofilin	Yetersiz kalırsa eklenebilecekler Lökotrien reseptör antagonisti ve/veya Yavaş salımlı oral teofilin	Oral kortikosteroid (en düşük doz)
				ve/veya
				Anti Ig-E tedavisi***

TEDAVİ ALAN HASTA:

ASTIMIN KONTROLÜNÜ DEĞERLENDİR

Tam kontrol	Kısmi kontrol	KontROLSÜZ	Atak
			
3 ay süre ile tam Tetikleyicileri, ilaç kullanımını, tekniğini, komorbid durumları, kontrolde ise bir tanıyı gözden geçir			
basamak in	Tedaviyi gözden geçir, artırmayı düşün	Tedaviyi artır, basamak yükselt	Atak tedavisi yap

Tablo 1. Astımın ağırlık derecesinin değerlendirilmesi

	Gündüz semptomları	Gece semptomları	Solunum fonksiyon testleri
Hafif intermitant	<haftada 1 Kısa süreli atak	<Ayda 2	FEV₁≥%80 (beklenene göre) veya PEF≥%80 (hastanın en iyi değerine göre) PEF değişkenliği <%20
Hafif persistan	≥haftada 2, ancak her gün değil	≥ayda 2	FEV₁≥%80 (beklenene göre) veya PEF≥%80 (hastanın en iyi değerine göre) PEF değişkenliği %20- %30
Orta persistan	Her gün Günlük kısa etkili beta2 agonist kullanımı	>haftada 1	FEV₁: %60-80 (beklenene göre) veya PEF:%60-80 (hastanın en iyi değerine göre) PEF değişkenliği >%30
Ağır persistan	Her gün ve sık sürekli Sık atak Fizik aktivitede ciddi kısıtlanma		FEV₁≤%60 (beklenene göre) veya PEF≤%60 (hastanın en iyi değerine göre) PEF değişkenliği >%30

Tablo 2. Astım kontrolünün değerlendirilmesi

Özellik	Kontrol altında (aşağıdakilerin tümünün karşılanması)	Kısmen kontrol altında (Herhangi birinin bulunması)	Kontrol altında değil
Gündüz Semptomları	Haftada ≤ 2 kez yada yok	Haftada 2 kezden fazla	Bir haftada kısmen kontrol altında olan astım özelliklerinden 3 yada daha fazlasının bulunması
Aktivitelerin kısıtlanması	Yok	Varsa	
Gece semptomları/uyanmaları	Yok	Varsa	
Rahatlatıcı ilaç gereksinimi	Haftada ≤ 2 kez yada yok	Haftada 2 kezden fazla	
Solunum fonksiyonları (PEF ya da FEV1)	Normal	Beklenen yada biliniyorsa en iyi kişisel değeri ($< 80\%$)	
Alevlenmeler	Yok	Yılda bir kez yada daha fazla	Haftada 1 kez
Anketler ya da testler	*ACT=25 **ACQ ≤ 0.75	ACT= 20-24 ACQ 0.75-1.5	ACT ≤ 19 ACQ ≥ 1.5

* ACT: Astım Kontrol Testi

** ACQ: Astım Kontrol Ölçeği

Tablo 3. Astım kontrol testi (Kaynak: Türk Toraks Derneği Astım kılavuzu 2009)

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 haftada süresince ne kadar sıklıkta nefes darlığı hissettiniz?

Günde bir kezden fazla	1	Günde bir kez	2	Haftada 3-6 kez	3	Haftada 1-2 kez	4	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 iki-üç gece	2	Haftada bir kez	3	Bir veya iki kez	4	Hiçbir zaman	5	
-------------------------	---	---------------------	---	-----------------	---	------------------	---	--------------	---	----------------------

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

Günde üç kez veya daha sık	1	Günde 1 veya 2 kez	2	Haftada 2 veya 3 kez	3	Haftada 1 kez veya daha az	4	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 [Toplam puan 25: Tam kontrol, 24-20: kısmi kontrol, ≤19 kontrol altında değil].

Tablo 4. Astım kontrol ölçeği (Kaynak: Türk Toraks Derneği Astım kılavuzu 2009)

ASTIM KONTROL ÖLÇEĞİ (ACQ)©
(TURKISH VERSION)

HASTANIN KİMLİĞİ: _____
TARİH: _____

2 sayfanın 1'ncisi

Lütfen 1'inciden 6'ncıya kadar soruları cevaplandırınız.

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

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

ASTIM KONTROL ÖLÇEĞİ (ACQ)©
(TURKISH VERSION)

HASTANIN KİMLİĞİ: _____

TARİH: _____

2 sayfanın 2'ncisi

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

Klinik ekibin elemanlarından birisi tarafından doldurulacaktır

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

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

Tablo 5. Yazılı tedavi planı örneği

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

Tablo 2. İn hale steroidler ve eşdeğer dozları

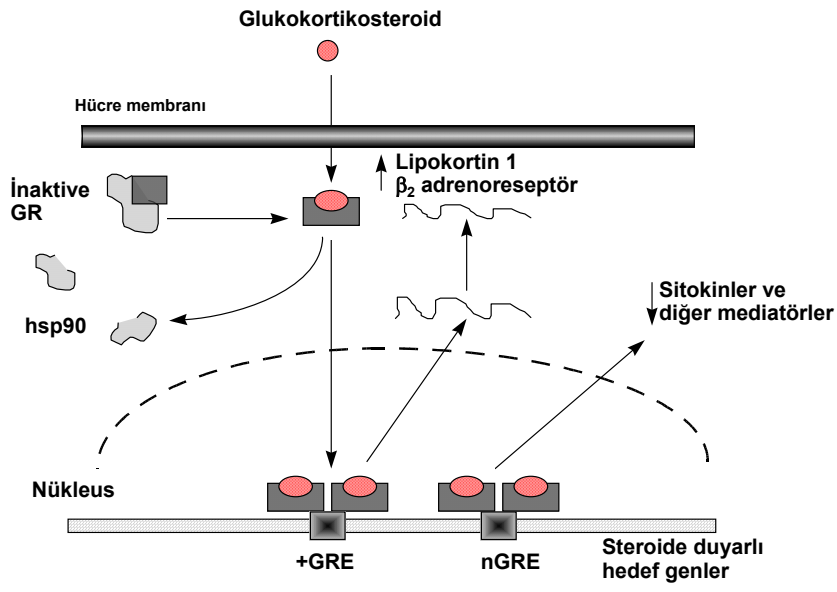
İlaç	Doz (mikrogram)		
	Düşük	Orta	Yüksek
Beklometazon dipropiyonat CFC*	250-500	500-1000	1000-2000
Beklometazon dipropiyonat HFA**	125-250	250-500	500- 1000
Budesonid	200-400	400-800	800-1600
Flutikazon	100-250	250-500	500-1000
Ciclesonide	80-160	160-320	320-1280

*Cloroflorocarbon, ** Hydrofloroalkan

Tablo 3. Sistemik steroidler,biyoeşdeğerlilikleri ve ülkemizde bulunan ilaç örnekleri

Glukokortikoid	Eş değer doz (mg)	İlaç adı
Metil prednizolon	4	Prednol (4-16 mg tbt) Prednol L (20,40,250 mg ampul)
Prednizolon	5	Deltacortril (5 mg tbt) Depomedrol (40 mg ampul)
Triamsinolon	4	Artropan (5,20 mg ampul) Kenokort A (40 mg ampul)
Dekzametazon	0.75	Dekort (0.5,0.75 mg tbt) Dekort (8 mg ampul) Deksamet (8 mg ampul)

Şekil 1. Steroidlerin etki mekanizması



The diagram illustrates the complex biological pathways of an allergic reaction. It begins with an allergen entering the system, interacting with dendritic cells and T helper cells. This triggers the production of IgE antibodies by B cells. The IgE antibodies then bind to mast cells, leading to the release of mediators like LTC4, PGD2, and histamine. These mediators cause bronchoconstriction and plasma leakage. The diagram also shows the role of the bone marrow and endothelium in the process, with various cytokines and mediators involved. The response is divided into an early phase (Erken faz cevabi) and a late phase (Geç faz cevabi). The diagram is labeled with 'İKS' (Innate Immune System) and 'β2 agonist'.

ASTIM ATAĞI

TANIM

Astımlı bir hastada nefes darlığı, öksürük, hırıltılı solunum, solunum güçlüğü ya da göğüste tıkanıklık gibi semptomların ortaya çıkması veya bu semptomların bir ya da birkaçının birlikte giderek artması ve semptomlara paralel olarak solunum fonksiyonlarında bozulmaların oluşmasına “astım atağı” denir [1-4].

Astım atakları önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Astım ataklarının çoğu tetikleyici faktörlerden uzaklaşma ve düzenli antiinflamatuvar tedavi ile önlenabilir ancak ağır ataklarda tedavide gecikme ölümcül sonuçlara yol açabilir. Astımlı tüm hastalar, solunum yetmezliğine ilerleme tehlikesi olan ciddi ve ağır astım atağı gelişmesi riski altındadır

ASTIM ATAĞININ NEDENLERİ

Astımlı hastada atağın 2 önemli nedeni vardır [1-4,5].

1. Antiinflamatuvar tedavinin uygunsuz ya da yetersiz yapılması

Bu durumdaki hastalarda, atak genelde aşamalı olarak yavaş ortaya çıkar. Zaman içinde astım kontrolü kaybolur.

2. Tetik çeken etkenlerle karşılaşma

Bu tip atak hızlı bir süreç içinde (dakikalar-saatler) gelişebilir. Atağı başlatan nedenlerin belirlenmesi daha sonra tekrar atak gelişmesini önleme açısından önemlidir.

Ani gelişen astım atağına yol açan nedenler [6-10]:

- Viral enfeksiyonlar
- Sigara dumanı ya da hava kirliliğine maruziyet
- Duyarlı kişilerde allerjen maruziyeti* (kedi, köpek, polen, küf mantarı, mesleki allerjenler, besin gibi)
- Uygun yapılmayan allerjen immünoterapi enjeksiyonları
- Aspirin ve benzeri COX-1 inhibisyonu yapan diğer nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar,
- Beta bloker ilaçlar,
- Gıda katkı maddelerine maruziyet

- Emosyonel faktörler
- Egzersiz
- İrritan kokular

*Çok duyarlı kişilerde az miktarda allerjen maruziyeti ağır atak gelişimine neden olabilir [11,12].

Tüm yaş gruplarında astım ataklarının en önemli nedeni viral enfeksiyonlar (çoğunlukla rhinoviruslar) dır. Bazı durumlarda astım atağını başlatan nedenin saptanması mümkün olmayabilir.

Atağın şiddeti değişkendir. Saatler içinde düzelen hafif bir atak olabileceği gibi yoğun inflamasyonun neden olduğu ciddi, hayatı tehdit edebilen ağır bronkospazma kadar değişen geniş bir spektrum gösterebilir. Kontrol altında olmayan astımda daha sık astım atağı görülür.

ASTIM ATAĞINDA PATOLOJİ

Pattoloji altta yatan nedene göre değişkenlik gösterir. Ani gelişen atakta bronş düz kas kasılması ön plandadır ve zamanında tedavi uygulanmazsa tablo birkaç saatte solunum yetmezliğine gidebilir. Yavaş gelişen astım atağında ise bronş düz kas kasılması ile birlikte bronş mukozasında inflamasyon, ödem ve müköz tıkaçlar vardır. Belirli bir süredir yetersiz tedavi aldıkları için mortalite özellikle bu tip atağa girmiş hastalarda daha yüksektir [1-4].

ASTIM ATAĞINDA YAKLAŞIM

Astım atağı hafif ile çok ağır klinik tablo arasında değişkenlik gösterir. Atak tedavisi şiddetine göre yapılır. Astım atağının şiddetini belirlemede hastanın klinik durumu, muayene bulguları, solunum fonksiyon testleri, ve kan gazları parametreleri kullanılır [**Tablo 1**] [1-4, 14,15].

Acil servis/hastane/polikliniklerde görülen astım atakları genelde ağır astım ataklarıdır. Hafif veya orta astım atağı geçiren hastalar sıklıkla hastaneye başvurmayıp tedavilerini evde kendileri yapabilmektedirler [15,16]. Astımlı hastalar tanı aldıklarında atağı tedavi edebilmek için eğitilmeli ve hangi tedaviyi hangi koşulda uygulayacakları ve ne zaman hastaneye başvurmaları gerektiği ellerine yazılı olarak verilmelidir [16].

Acil servise/hastaneye astım atağında bir hasta başvurduğunda çok hızlı davranılmalı ve hastanın astım atağının şiddetine göre gecikmeden tedavisi verilmelidir

[Şekil 1]. Özellikle ciddi atakta çok hızlı olarak hastaya yapılacak uygulamaların yapılması gereklidir. Hasta ile ilk kez karşılaşıyorsa, öncelikle tanının astım olduğundan emin olunmalıdır.

Astım atağını belirlemede kullanılan parametreler [1-4]

Astım atağının şiddeti başlıca iyi bir klinik gözlem, muayene, solunum fonksiyonlarının ve oksijen saturasyonunun ölçülmesi ile değerlendirilir. Solunum fonksiyonlarının ya da oksijen saturasyonunun değerlendirilemediği durumlarda sadece muayene ile de astım atağının doğru değerlendirilmesi mümkündür..

Klinik

Dispne, öksürük, hırıltılı solunum, uykusuzluk, göğüste tıkanıklık hissi vardır. Astımlı hastada semptomsuz olduğunda bile önemli derecede havayolu obstrüksiyonu bulunabilir. Semptomlar havayolu obstrüksiyonunun derecesi ile her zaman uyumlu değildir. Özellikle kronik, ağır astımlı hastaların zamanla adaptasyona bağlı olarak dispneyi algılamasında azalma olduğu bulunmuştur. Çoğu astımlı hastanın belirgin havayolu obstrüksiyonu ($FEV_1 < \%50$) olmasına rağmen, minimal semptom ya da hiç semptom tanımlamadıkları bildirilmiştir. Bu hastalarda ciddi atak riski çok yüksek olup atağın şiddetini yeterince algılayamadıkları için atak ölümle sonuçlanabilir. Bulgular atağın ağırlık derecesine göre değişebilir [Tablo 1].

Ciddi atakta: hasta sırtüstü yatamaz, terlidir, şuur bozukluğu, konuşamama ve yardımcı solunum kaslarının kullanımı söz konusudur.

Solunum Fonksiyon Testleri

Kullanılan temel testler spirometri ile ekspiratuvar akım hızlarının ölçümüdür. FEV_1 , havayolu obstrüksiyonunun ağırlık derecesini objektif ve güvenilir olarak verir. Ancak her zaman tedavi yapılan ortamda spirometri bulunmayabilir. Bu durumda taşınabilen PEFmetre ile de PEF (ekspiratuvar tepe akım hızı) ölçümü (L/dk) yatak başında yapılabilir, basit ve en kolay uygulanan ancak hastanın eforuna bağlı sonuç veren testlerdir.

Ciddi atakta: Dispneik hastaların solunum fonksiyon testleri yapılamayabilir. Ayrıca, derin inspirasyon bronkospazmı arttırabileceğinden böyle olgularda ölçümün ertelenmesi de gerekebilir. Ciddi atakta $FEV_1 < 1$ L ya da $PEF < 120$ L/dk dir.

Arter Kan Gazları

Hafif ya da orta derecede astım atağında nabız oksimetri ile oksijen saturasyonunun (SO_2) ölçülmesi ve takibi yeterli olabilir. Burada amaç oksijen saturasyonunu $\%92$ 'nin üzerinde tutmaktır. Ağır astımda yani $FEV_1 < 1$ L'den az ya da $PEF < 120$ L/dk

olduğunda, tedaviye cevap vermeyen ya da tedaviye rağmen durumu bozulan hastalarda kan gazı ölçümü ile hipoksemi ve hiperkapninin derecesi saptanmalıdır.

Ciddi atakta: $\text{SaO}_2 < \%91$, $\text{PaO}_2 < 60$ mmHg, $\text{PaCO}_2 > 42$ mmHg dir.

Diğer testler

Klinik öykü ve muayene bulguları doğrultusunda gereken hastalarda akciğer grafisi, EKG, serum elektrolitleri ve glukoz düzeyi tayini yapılır.

TEDAVİDE GENEL PRENSİPLER

- Astım atağının tedavisi atağın şiddetine göre ilaç verilmesini ve hastanın gerekli tıbbi bakımının yapılmasını kapsar **[Tablo 2]**.
- Tedavinin amacı hava yolu obstrüksiyonunu düzeltmek ve oksijenizasyonu sağlamaktır.

HAFİF-ORTA ASTİM ATAĞININ EVDE TEDAVİSİ

Hafif ve orta astım ataklarının tedavisi genelde evde yapılabilir hastanın hastaneye gelmesi sıklıkla gerekmez. Bu nedenle astım tanısı almış hastaya hangi durumda hangi ilacı kullanacağı öğretilmeli bu amaçla ellerine yazılı plan verilmelidir [1-4,16]. Hafif-orta astım atağında yakınmalarda bir miktar artış, PEF değerinde %20'den az azalma, gece astım nedenli uyanma veya β_2 agonist kullanımında artış olur **[Tablo 1]**.

Bu olgularda tedavi olarak;

- İlk bir saat içinde 20 dakika arayla 2–4 puf kısa etkili β_2 agonistler önerilir.
- Salbutamol aracı hazne (spacer) ile verilebilir [17].
- Daha sonraki uygulama başlangıç tedavisine göre : Hafif ataklarda 3–4 saat arayla 2–4 puf, orta ataklarda 1–2 saat arayla 6–10 puf olarak devam edilir
- 1. Saatin sonunda klinik yanıt varsa, semptomlar düzelmişse ve bakılabiliyorsa PEF değeri %80'in üzerine çıkmışsa ek bir ilaç tedavisi gerekmez.
- 1. Saatin sonunda klinik yanıt yoksa; hasta sistemik steroid [0.5–1 mg/kg/gün prednizolon (veya eşdeğeri)] başlayıp ve doktora/hastaneye başvurmalıdır.

AĞIR ASTİM ATAĞINDA HASTANEDE TEDAVİ

Acil servise/hastaneye astım atağında bir hasta başvurduğunda çok hızlı davranılmalı ve hastanın astım atağının şiddetine göre gecikmeden tedavisi verilmelidir **[Şekil 1]**.

- **Oksijen tedavisi**

Oksijen saturasyonunu %92'nin (gebelerde %95) üzerinde tutmak üzere verilir. Genelde nazal kanül ya da maske ile 1-2 lt/dakika doz yeterlidir. Daha ağır ataklarda 4-6 lt/dakikaya dek çıkılabilir.

- **Bronkodilatör tedavi**

Endikasyon

Tüm şiddetlerdeki astım ataklarının hastanede tedavisinde ilk seçenek ilaç kısa **etkili inhale β_2 agonistlerdir.**

Uygulanımı

Bu ilaçlar hastaların derin inspirasyon yapmaları zor olacağı için nebulizerle verilir. Yüksek doz kullanılır. Nebülizer bulunmayan ortamlarda, bir ara cihazla (spacer) ölçülü doz inhalelerin kullanımı da aynı derecede etkilidir [17,18].

hastanın tedaviye yanıtına göre ilk 1 saatte nebulizatör ile 2.5 mg salbutamol veya ara cihazla 4-8 puf salbutamol şeklinde 15-20 dakikada bir tekrarlanır

- **Glukokortikoid tedavi**

Endikasyonu

Başlangıç tedavisi olarak: Orta ve ağır atakta, hasta yakın zamanda oral steroid kullanıp kesmişse veya halen sistemik steroid tedavi alıyorsa [19-21]

1.Saatin sonunda: Hafif atakta ilk 1 saatte verilen bronkodilatör tedaviye yanıt verilmemesi durumunda

Uygulanımı

Önerilen doz: Prednisone 40-60 mg; veya Methyl prednisolone 60-125 mg.

Sistemik steroidlerin oral veya parenteral verilmesinin klinik sonuçları benzerdir. Parenteral uygulamanın oral uygulamaya üstünlüğü yoktur. Oral uygulamada bulantı-kusma oluyorsa bu durumda parenteral yol tercih edilir. Etkisi 4 saat sonra başlar. Yüksek dozların nebül formu ile uygulanımı da söz konusudur. Standart bir zaman dilimi olmamakla birlikte erişkinlerde 7-10 gün süre ile sistemik steroidlerin ardışık verilmesinin yeterli olduğu kabul edilir. Sistemik steroidler 10 günden kısa bir süre kullanılmışsa hemen kesilebilir. Kullanım süresi 10 günü geçmişse doz azaltılarak kesilir.

- **Antikolinergikler**

Endikasyon

Ağır astım atağında ilk tedavi olarak başlanan kısa etkili beta2 agoniste yanıt yoksa bu ilaç ile birlikte verilmesinden fayda gören hastalar vardır. Astım atağında nebülize salbutamol ile birlikte ipratropium bromid tedavisinin verilmesi iyileşme süresini hızlandırmış ve hastanede kalış süresini kısaltmıştır. Özellikle beta bloker ile oluşan astım atağında bronkodilatör olarak kullanılır [22-28].

Uygulanımı

20 dakikada bir 500 mg nebülizasyon yolu ile veya 8 puf aracı cihaz ile

- **Magnezyum sülfat**

Bronş düz kasında kalsiyum kanallarını bloke ederek kas kasılmasını engeller. Rutin kullanımı önerilmez [29-33].

Endikasyon

- Tedavi öncesi FEV₁ değeri %25-30 olan, veya
- Bir saatlik tedavi sonrası FEV₁ değeri beklenenin %60'ının üzerine çıkmayan olgular
- Başlangıç tedavisine yanıt vermeyen olgularda önerilir.

Uygulanımı

Intravenöz yoldan infüzyon tedavisi şeklinde uygulanır. 2 gr. magnezyum 50 ml %0.9'luk SF içinde, 30 dakikadan uzun sürede infüzyon şeklinde uygulanır.

- **Intravenöz teofilin**

Zayıf etkili bronkodilatördür, yan etki profili yüksektir [34].

Endikasyon

Yaşamı tehdit edici astım atağı geçirenler, diğer tedavilere yanıt vermeyen olgular

Uygulanımı

Başlangıç: Teofilin, 6 mg/kg 30 dakikadan uzun sürede IV infüzyon

İdame: Teofilin 0.5-0.9mg/kg/saat

- **Alternatif tedaviler:**

Astım atağında atağı düzeltmek amaçlı kullanılması önerilmeyen ilaçlar

Günümüzde astım ataklarının tedavisinde bazı ilaç ve tedavi şekilleri artık önerilmemektedir. Bunlar mukolitik ilaçlar, sedatifler, göğüs fizyoterapisi, sıvı ile hidrasyondur. Antibiyotikler ancak hastada ateş, pürülan balgam gibi pnömoni ya da

bakteriyel bir sinüzite ait bulgular varsa başlanmalıdır. Akut atak tedavisinde etkinliği kuşkulu yöntemler; halotan, enfluran, eter gibi inhalasyon anestetikleri, nitrik oksit inhalasyonu, heliox, bronkoskopi, terapötik bronkoalveolar lavaj olarak sıralanabilir . Antilökotrien ilaçların astım atağında kullanılması önerilmez [35-38].

TEDAVİNİN İZLENMESİ

Hastaneye yatırılma

Bu tedaviler sonrasında 1-2. saatte yeniden bir değerlendirme yapılır [**Şekil 2**]. Bu değerlendirme sonrası iyi cevap elde edildiği saptanırsa hasta taburcu edilir. Ancak yetersiz veya kötü yanıt durumunda hastaneye yatırılır [**Tablo 2**].

Yoğun bakıma yatırılma

Eğer uygulanan tedavi ile yetersiz cevap elde edilmişse veya hastanın başlangıç bulguları çok ağırsa hastanın yoğun bakıma alınması ve entübe edilmesi gündeme gelebilir [**Tablo 3**]. Astım atağındaki bir hasta bu kriterleri ilk hastane başvurusunda taşıyorsa bekletilmeden hemen yoğun bakım ünitesine alınmalıdır. Bazı hastalar entübasyon gerektirmeksizin noninvaziv mekanik ventilasyona bağlanabilirler [**Tablo 4**].

Taburculuk

Astımlı bir hastada orta-ağır atağın düzelmesi belli bir zaman gerektirir. Bu dönemde hasta tedavisini düzenli olarak almalıdır. Sistemik steroid 10 güne kadar kullanım sonrası direk olarak kesilebilir. Ancak bu dönem geçirilmiş ise azaltılarak kesilmelidir.

Hasta taburcu edilirken

- Klinik ve laboratuvar olarak düzelmiş olmalıdır.
- Kullanacağı ilaçlar ve dozları ayarlanmalı, hastanın ilaç kullanım tekniği iyileştirilmelidir.
- Atağı erken tanımak için PEFmetre ile takip yapması önerilir.
- Ağır ataktan tablosunda yatırılıp tedavi sonrası taburcu edilen hasta için 1 hafta sonrasına diğer atak şiddetleri için ise en geç 1 ay sonrasına kontrol randevusu verilir.
- Gelecekteki ataklardan korunmaya yönelik bilgiler verilir.

- Hastaya astım atağını nasıl tanıyacağı ve böyle bir durumda neler yapacağı anlatılır ve yazılı plan şeklinde eline verilir.

ASTIM ATAĞINDAN ÖLÜMLER

Astım atağından ölümler %0.1-0.4 civarındadır. Mekanik ventilasyona bağlanan hastaların %8'i ölmektedir. Ölümlerin çoğu önlenabilir özellikte olup her atağın ölüm riski taşıdığı unutulmamalıdır. Ölümlerin çoğu evde, iş yerinde veya hastaneye gelirken yolda ortaya çıkmaktadır. Ölümlerin yarıdan çoğu hastanede ve çoğu da en erken 12 saat içinde olmaktadır.

Astım atağında mortalite ile ilişkili faktörler;

- Son 1 yılda astım nedeni ile hastaneye yatış /acile başvuru
- Daha önceki ataklarda entübasyon /mekanik ventilasyon oluşu
- Halen sistemik steroid kullanımı veya kullanımın yeni kesilmiş olması
- Eşlik eden kardiyovasküler hastalık, psikiyatrik hastalık ve psikososyal problemlerinin olması
- İnhaler steroid kullanmayan veya yeni bırakmış hastalar
- Ayda bir kutudan fazla kısa etkili β_2 agonist tüketmiş olması
- Psikiyatrik hastalık veya psikososyal problemi olan hastalar
- Astım tedavi planına uyumunun iyi olmaması
- Tanı ve tedavi hizmetlerine ulaşamayan hastalar

ASTIM ATAKLARININ ÖNLENMESİ

Yukarıda tanımlanan mortalite rakamları gözönüne alındığında astım atağının gelişiminde en azından müdahale edilebilecek noktaların saptanarak uygulamaya geçirilmesi hayati önem taşımaktadır. Astımda görülen ölümlerin %82 kadarının kaçınılması mümkün faktörler nedeni ile olduğu bildirilmiştir. Atakların önlenmesine yönelik stratejiler aşağıda sıralanmıştır [39,40].

- Astımın erken tanısına yönelik uygulamalar

Astım atağı nedeni ile ölen olguların önemli bir kısmında astım tanısının konulmasındaki gecikmeden dolayı yetersiz tedavi almaları söz konusudur. Bu nedenle

hekim ve yardımcı sağlık personeline yönelik olarak astım eğitim programları devam etmelidir.

- İlaç tedavisinin düzenli kullanılmasının sağlanması

Astımlı hastalar uzun dönemde antiinflamatuvar ilaçlarını bırakabilmektedirler. Bu da özellikle yavaş gelişen astım atağı için bir risk faktörüdür. Her astımlı hastaya ilaçları düzenli kullanmanın önemi anlatılmalı ve hastanın ilaçlarını düzenli kullanması sağlanmalıdır. Kontrol edici ilacını düzenli kullanan hastalar astım atağına daha az girmektedirler.

- Korunma tedbirlerinin uygulanması

Öte yandan hastalık tetikleyicileri belirlenmeli ve bunlara karşı önlemler alınmalıdır [Bakınız astımda korunma]. Örneğin her gripal enfeksiyonun astım atağı oluşturduğu bir hasta her yıl mutlaka grip aşısı yaptırmalıdır. Bu bağlamda “korunma” tedbirleri önem kazanmaktadır.

- Ağır atak için risk grubu hastalar yakın takip edilmesi

Son bir yıl içerisinde astım nöbeti nedeniyle hastaneye yatmış ya da acil servise başvurmuş, halen sistemik steroid kullanıyor ya da yakın zamanda kesmiş, hasta profilaktik tedaviye uyumsuz, psikiyatrik hastalığı veya psikososyal sorunları olan hastalar yakın takip edilmelidirler.

- PEFmetre kullanımının sağlanması

Riskli ve hastaneye özellikle ağır astım atağı nedeni ile yatmış tüm hastalara PEFmetre uygulaması önerilmelidir. Özellikle dispne algılaması bozuk hastalarda PEF deki düşme atağın ön belirti olabilir.

- Yazılı tedavi planının verilmesi

Hastalara ilaçlarını nasıl kullanacaklarına dair yazılı bir plan verilmelidir. Plan hangi durumda nasıl bir ilaç düzenlemesi yapılacağı veya hangi durumda doktorun aranması gerektiğini net bir şekilde içermelidir. Böylece hasta tedaviye erken başlayarak ağır atakların oluşumunu engelleyebilir. Risk grubundaki hastalar ise evde vakit kaybetmeksizin hemen hastaneye başvurmalarıdır.

ÖZET

- Astım atağı hastalar için önemli bir morbidite nedenidir.

- Klinik spektrum hafif ataktan çok ciddi yaşamı tehdit edici boyuta dek değişkenlik gösterebilir.
- Atak nedenine göre atağın başlangıç özelliği değişkenlik gösterir. Kontrol edici ilacını kesmiş hastalarda atak yavaş gelişirken tetikleyici ile karşılaşan hastada ani gelişir.
- Astım atağına yaklaşımda hastanın klinik bulgularının değerlendirilmesi, solunum fonksiyon testleri ve kan gazı parametreleri önemlidir.
- Atak tedavisinde hızlı davranılmalı ve vakit geçirmeden tedaviye başlanmalıdır.
- Atak tedavisinde ilk seçenek kısa etkili β_2 agonistlerdir.
- Tedaviye yanıtı göre ilk 1 saat içinde 20 dakika aralar ile verilebilir.
- Sistemik steroidler orta-ağır atakta veya daha önce sistemik steroid kullanan hastalarda hemen veya ilk 1 saat tedavisine yanıt vermeyen hastalarda tedaviye dahil edilmelidir.
- Hipoksemi gelişen hastalarda oksijen saturasyonunun %90' ın üstünde tutacak şekilde oksijen tedavisi verilir.
- Bu tedavilerin yeterli olmadığı durumlarda magnezyum, antikolinergikler, IV teofilin gibi tedaviler verilebilir.
- Ataklardan korunma için hastaların astım hakkında bilgilendirilmeleri ve özellikle düzenli ilaç tedavisinin önemi ve tetikleyicilerden korunma hakkında bilgilendirilmesi gerekir.
- Atağın erken tanınması için dispne algulaması yetersiz hastalarda PEFmetre kullanımı özendirilmelidir.
- Hastaların atakta ne yapacaklarını bilmeleri için ellerine yazılı plan verilmelidir.
- Tüm hastalar özellikle ağır atak için risk taşıyanlar düzenli takip edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Ulusal Astım Tanı ve Tedavi rehberi. Toraks Dergisi 2009 ; 1: ek 10.
2. Global strategy for asthma management and prevention. National Institutes of Health publication. No:02-3659, 2006.
3. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. National asthma education and prevention program. J Allergy Clin Immunol 2007, 120 (suppl):s114-s138.
4. Rodrigo GJ, Rodrigo C, Hall JB. Acute Asthma in Adults: A Review. Chest 2004; 125: 1081-1102.
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.
6. Göksel O, Celik GE, Erkeköl FO, Güllü E, Mungan D, Misirligil Z. Triggers in adult asthma: are patients aware of triggers and doing right? Allergol Immunopathol (Madr). 2009;37:122-8
7. Miles JF, Garden GM, Tunnicliffe WS, et al. Psychological morbidity and coping skills in patients with brittle and non-brittle asthma: a case control study. Clin Exp Allergy 1997; 27: 1151-9.
8. 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.
9. Folkerts G, Buse WW, Nijkamp FP, et al. Virus-induced airway hyperresponsiveness and asthma. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 1708–20.
10. 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.
11. Mc Fadden ER. Acute severe asthma. Am J Respir Crit Care Med 2003; 168: 740–59.
12. Romagnoli M, Caramori G, Braccioni F, Ravenna F, Barreiro E, Siafakas NM, Vignola AM, Chanez P, Fabbri LM, Papi A; and the ENFUMOSA Study Group. Near-fatal asthma phenotype in the ENFUMOSA Cohort. Clin Exp Allergy. 2007;37:552–7.

13. Aldington S, Beasley R. Asthma exacerbations -5: Assesment and management of severe asthma in adults in hospital. *Thorax* 2007; 62:447-458.
14. Bel EH. Management of the acute exacerbation and emergency treatment of asthma. In: Holgate ST, Boushey HA, Fabbri LM (eds). *Difficult Asthma*. London: Martin Dunitz Ltd., 1999: 227-91.
15. Rowe BH, Edmonds ML, Spooner CH. Et al. Evidence-based treatments for acute asthma. *Respir Care* 2001;46:1380-90.
16. Reddel HK, Barnes DJ. Pharmacological strategies for self-management of asthma exacerbations. Review. *Eur Respir J* 2006;28:182-199.
17. Idris AH, McDermott MF, Raucci JC, et al. Emergency department treatment of severe asthma. Metered-dose inhaler plus holding chamber is equivalent in effectiveness to nebulizer. *Chest* 1993; 103:665.
18. Newman KB, Milne S, Hamilton C, Hall K. A comparison of albuterol administered by metered-dose inhaler and spacer with albuterol by nebulizer in adults presenting to an urban emergency department with acute asthma. *Chest* 2002; 121:1036.
19. Sherman MS, Verceles AC, Lang D. Systemic Steroids for the Treatment of Acute Asthma. *Where Do We Stand?* *Clinical Pulmonary Medicine* 2006; 13:315-320.
20. Rodrigo GJ, Rodrigo C. Corticosteroids in the emergency department therapy of acute adult asthma: an evidenced based evaluation. *Chest* 1999; 116: 285–95.
21. Manser R, Reid D, Abramson M. Corticosteroids for acute severe asthma in hospitalised patients (Review). *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007.
22. 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.
23. Rebuck AS, Chapman KR, Abboud R, et al. Nebulized anticholinergic and sympathomimetic treatment of asthma and chronic obstructive airways disease in the emergency room. *Am J Med* 1987; 82:59.
24. O'Driscoll BR, Taylor RJ, Horsley MG, et al. Nebulised salbutamol with and without ipratropium bromide in acute airflow obstruction. *Lancet* 1989; 1:1418.
25. Rodrigo GJ, Rodrigo C. First-line therapy for adult patients with acute asthma receiving a multiple-dose protocol of ipratropium bromide plus albuterol in the emergency department. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1862.

26. Rodrigo G, Rodrigo C, Burschtin O. A meta-analysis of the effects of ipratropium bromide in adults with acute asthma. *Am J Med* 1999; 107:363.
27. Rodrigo GJ, Rodrigo C. The role of anticholinergics in acute asthma treatment: an evidence-based evaluation. *Chest* 2002; 121:1977.
28. Karpel JP, Schacter EN, Fanta C, et al. A comparison of ipratropium and albuterol vs albuterol alone for the treatment of acute asthma. *Chest* 1996; 110:611.
29. Beasley R, Aldington S. Magnesium in the treatment of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7:107-10.
30. Bitz M, Blitz S, Beasley R, et al. Inhaled magnesium sulfate in the treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;3: CD00398.
31. Bradshaw TA, Matusiewicz SP, Crompton GK, Innes JA, Greening AP. Intravenous magnesium sulfate provides no additive benefit to standard management in acute asthma. *Respiratory Medicine* 2007.
32. Rowe BH, Camargo CA. The use of magnesium sulfate in acute asthma: Rapid uptake of evidence in North American emergency departments. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117: 53-58.
33. 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;18:416-421.
34. Parameswaran K, Belda J, Rowe BH. Addition of intravenous aminophylline to beta2-agonists in adults with acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; :CD002742.
35. Camargo CA Jr, Smithline HA, Malice MP, et al. A randomized controlled trial of intravenous montelukast in acute asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:528.
36. Camargo CA Jr, Gurner DM, Smithline HA, et al. A randomized placebo-controlled study of intravenous montelukast for the treatment of acute asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125:374.
37. Ramsay CF, Pearson D, Mildenhall S, Wilson AM. Oral montelukast in acute asthma exacerbations: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Thorax* 2011; 66:7.

38. Silverman RA, Nowak RM, Korenblat PE, et al. Zafirlukast treatment for acute asthma: evaluation in a randomized, double-blind, multicenter trial. *Chest* 2004; 126:1480.
39. FitzGerald JM, Gibson PG. Asthma exacerbations-4: Prevention. *Thorax* 2006;61:992-9.
40. Tapp S, Lasserson TJ, Rowe B. Education interventions for adults who attend the emergency room for acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;18(3): CD003000. DOI: 1002/14651858. CD003000.pub2.

Tablo 1 . Astım atağının şiddetinin sınıflandırması:

Semptomlar	Hafif atak	Orta atak	Ağır atak	Hayatı tehdit edici atak
Dispne	Yürürken Yatabilir	Konuşurken Oturmayı tercih eder	İstirahatte Dik oturmak zorundadır	
Konuşma Genel durum	Cümlelerle Huzursuz olabilir	Kısa cümleler Genellikle huzursuz	Kelimelerle Genellikle huzursuz	İrrite veya konfüzyona eğilimli
Bulgular				
Solunum hızı	Artmış	Artmış	Genellikle >30/dk	
Yardımcı solunum kaslarının kullanımı	Genellikle yok	Sık	Genellikle var	Toraks ve abdomenin zıt hareketi (paradoksal solunum)
Oskültasyon bulgusu (ronküs)	Hafif, genelde ekspirasyon sonunda	Yaygın, uzaktan duyulabilir, ekspirasyon boyunca	Genellikle yaygın ve uzaktan duyulabilir, inspirasyon ve ekspirasyon boyunca	Wheezing kaybolur, sessiz toraks gelişir
Nabız/dk	<100	100-120	>120	Bradikardi
Pulsus paradoksus	Yok <10 mmHg	Olabilir 10-25 mmHg	Genellikle vardır (>25 mmHg)	Olmaması solunum kaslarının yorgunluğunu gösterir
PEF (bronkodilatör Sonrası)	%80	%60-80	<%60 (<100 L/dk)	
PaO₂	Normal	>60 mmHg	<60 mmHg, siyanoz gelişebilir	
SaO₂ (%)	>%95	>%91-95	<%90	
PaCO₂	<45 mmHg	<45mmHg	≥45 mmHg	

Tablo 2. Astım atağı nedeni ile başvuran hastada hastaneye yatırma endikasyonları

- ✗ Tedaviye hemen yanıt alınamıyor, durumu hızla bozuluyor
- ✗ İlk tedaviden sonra akut ağır astım bulguları varsa
- ✗ O₂ tedavisine rağmen PaO₂<60 mmHg, PaCO₂>45 mmHg
- ✗ İlk tedaviden 30-60 dk sonra PEF<%40
- ✗ Yüksek risk grubuna giriyor

Ayrıca;

- ✗ Daha önce ağır atak geçirmiş
- ✗ Yeni hastaneye başvurmuş
- ✗ Kendi durumunu değerlendiremiyor
- ✗ Sosyal şartları iyi değil ise düşünülebilir

Tablo 3. Ağır astım atağında hastayı entübe etme ve mekanik ventilasyona alma kriterleri

- | | |
|---|---|
| ✘ | Konfüzyon, uyuklama, genel durumun hızla bozulması |
| ✘ | Pulsus paradoksus veya PEF'in hızla azalması (150l/dk) |
| ✘ | Solunum hızı > 40 /dk |
| ✘ | Tedaviye rağmen PaCO ₂ > 45 mmHg |
| ✘ | Tedaviye rağmen PH<7.25 |
| ✘ | Solunum kaslarında aşırı yorgunluk belirtilerinin olması rölatif, solunum durması ve dolaşım kollapsı kesin endikasyonlardır. Mortalite ve morbiditeyi arttırabilir |

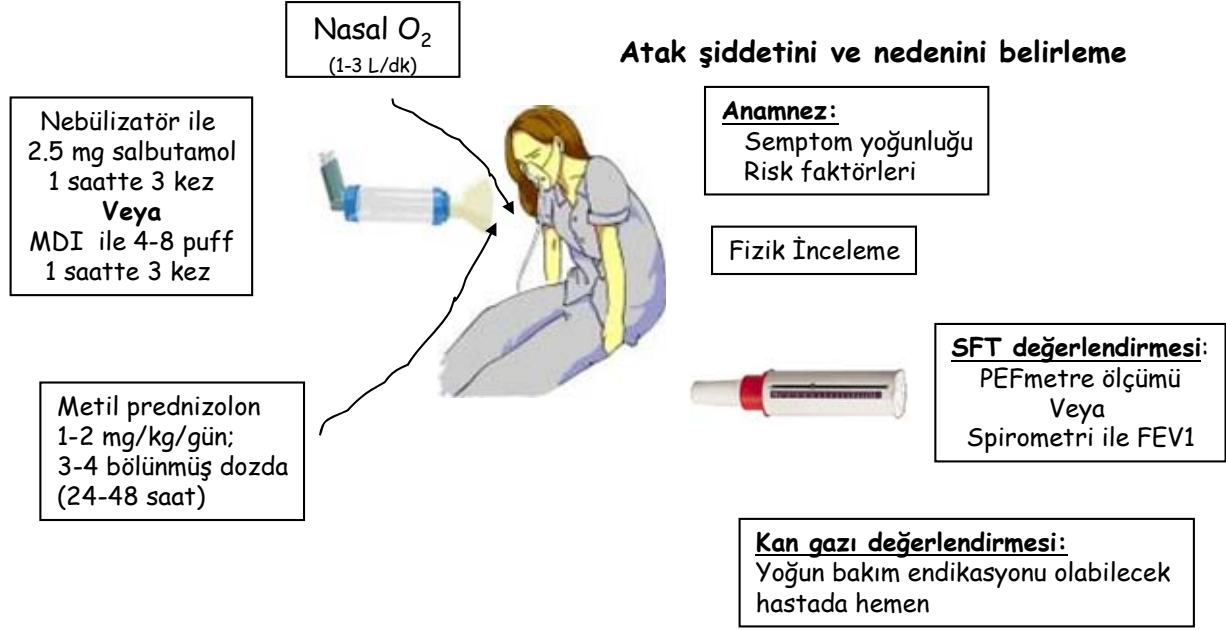
Tablo 4. Ağır astım atağında noninvaziv mekanik ventilasyon kriterleri

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">✘ İlaç tedavisine yeterli cevap vermeyen ve durumu giderek bozulan koopere hastalarda✘ Hemen intubasyon ve MV yapılması düşünülmeyen hiperkapnik solunum yetmezliğinde kısa süreli ventilatuvar destek amacıyla yapılabilir✘ Solunum işini azaltarak inspiratuvar kas yorgunluğu azaltılabilir✘ Ancak astımda yararı sınırlıdır |
|--|

Şekil 1. Hastaneye başvuran ağır astımlı hastada ilk yaklaşım izlenmektedir.

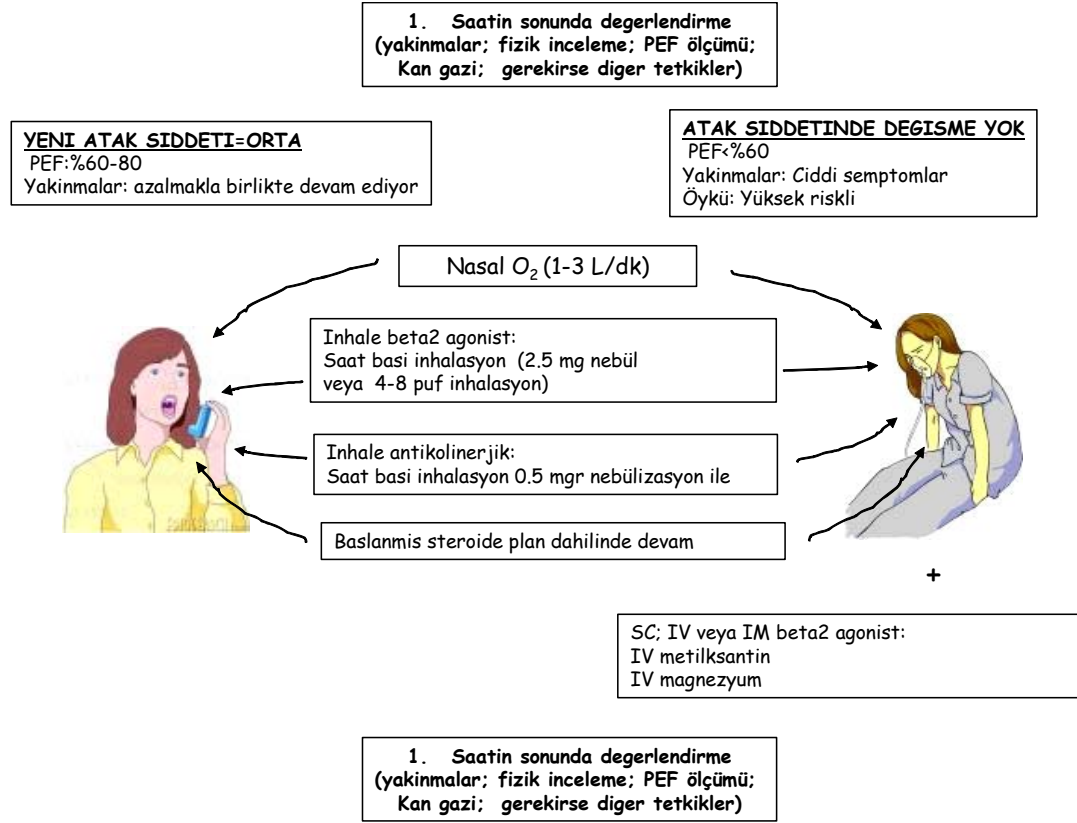
İlk değerlendirme

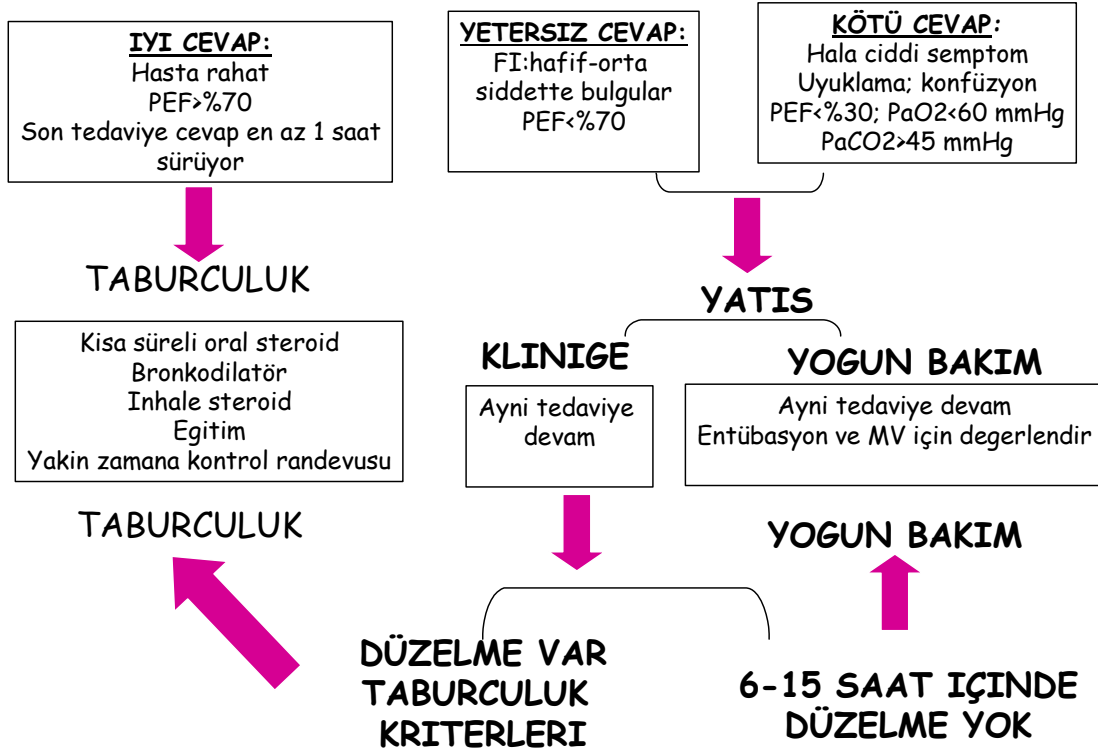
Hızlı davranılması; öncelikli tetkiklerin istenmesi!!



İlk veriler yoğun bakım endikasyonu sağlıyorsa hemen nakil

Şekil 2. Ağır astım atağında 1. saat sonundaki değerlendirilmede yapılacak uygulamalar izlenmektedir.





HASTA UYUMUNUN ARTIRILMASI

Astım tedavisinin en önemli komponentlerinden biri hastanın tedaviye uyum sağlamasıdır. Ancak birçok kronik hastalıkta olduğu gibi astımlı hastalarda da uzun dönemde düzenli ilaç kullanım oranı oldukça düşük olup %50 nin altında oranlar bildirilmiştir [1-4].

Hastaların tedaviye uyumunu etkileyen çeşitli faktörler söz konusudur **[Tablo 1]** [5-7,8-11]. Bu faktörler ilaçla ilişkili olabileceği gibi ilaç dışı nedenleri de kapsar. Bu bölümde bu faktörler üzerinde durularak hasta uyumunu artırıcı yöntemler tartışılacaktır.

Hasta uyumunu etkileyen en temel noktalar;

- Hastanın hastalık hakkında yeterli bilgilendirilmemesi
- Hastanın bu konu ile ilgili kaygılarının giderilememesi
- Hasta ve hekim arasında olumlu bir iletişimin kurulmamasıdır.

Aşağıdaki bölümde bu noktalar üzerinde durulacaktır.

Hastanın ve hastaya bakım veren kişilerin hastalık hakkında bilgilendirilmeleri

Hastanın hastalık hakkında yeterli bilgi sahibi olmaması, süreci anlamaması tedaviye uyumunu son derece olumsuz etkiler. Bu nedenle hastanın hastalık hakkında ve süreçle ilgili olarak bilgilendirilmesi tedavinin en önemli parçasıdır [5-7,12-15]. Hastanın hastalığı anlaması, kabullenmesi, süreçteki rolünü iyi öğrenmesi iyi bir hastalık yönetimi yönünden çok gereklidir. Bu bilgiler hastaya verilmezse hastanın tedaviye uyumu çok düşük olacaktır.

Hastalık ile ilgili bilgilendirme şu hedefleri içermelidir.

1. Astım nasıl bir hastalıktır?
2. Seyri nasıldır, sosyal yaşam nasıl etkilenir?
3. Tedavi ilkeleri nelerdir? Hangi ilaçlar kullanılır?
4. Tetikleyici faktörler nelerdir? Nasıl korunması gerekir?
5. Kullanılan ilaçların etkileri, yan etkileri nelerdir? ve kullanım şekilleri nasıldır?
6. Astım atağını nasıl tanınır ve ne yapılır?

Hasta bu eğitim ile "astımın kontrol altında tutulabilir ve düzenli takip gerektiren bir hastalık" olduğu fikrini almalıdır. İyi bir eğitim ile hastaların tedaviye uyumu

artmaktadır. Hastalara mutlaka yazılı olarak hangi durumda ne yapacaklarını gösteren bir döküman verilmelidir. Eğitim şekli olarak doktor-hasta birebir konuşabilecekleri gibi hastaların toplu olarak katıldıkları sınıf dersleri de söz konusudur. Mümkün olduğunca görsel materyalin kullanılması (bilgisayar, slayt, tepegöz vs) ve bunun yazılı materyal ile birleştirilmesi ile en iyi sonuçlar alınmaktadır. Bu eğitim sırasında toplumsal inançlar ve ilaç kullanımı üzerine etkileri de konuşulmalıdır [5-7,12-15].

Etkili iletişim yöntemlerinin kullanılması

Hasta ile hekim arasında kurulamayan bir iletişim tedaviye uyumu son derece olumsuz etkileyecektir. Etkili iletişimde hasta merkezli hastayı kararlara dahil edici bir yaklaşım gösterilmelidir [16-18]. İyi bir hekim hasta iletişimi sonucu hasta hastalığını daha kolay kabullenir, tedaviye uyumu daha iyidir [19-25].

Hekim hastası ile etkili iletişim tekniklerini kullanmalıdır. Bu amaçla

- Empati yapmalı
- Etkin dinleme yapmalı
- Yargılayıcı olmamalı
- İletişim engellerini kullanmamalı
- Sen dili kullanmamalıdır
- Kendini ifade ederken “ben” dilini kullanmalıdır.

Ülkemizde astım halen korkulan ve kişilerde yüksek kaygı oluşturan hastalıklar arasındadır. Hastalar astım tanısı almaktan korkar. Hekim tanıyı söylediğinde çoğu hastada bu duygunun oluşacağını bilerek hastasına yaklaşmalıdır. Bu nedenle hastaya tanısı uygun bir şekilde ve zamanda söylenmelidir.

Bu kaygıyı azaltarak hastanın hastalığını kabullenip tedaviye uyumunu sağlayacak stratejiler şu şekildedir. Bu görüşmede bir hasta yakınının da olması takipte yarar sağlayabilir.

1. Etkin dinleme uygulamaları yapmak (hastanın hastalık ile kaygılarını sorup konuyu hasta ile tartışma sırasında uygulanabilir)
2. Hastalık ile ilgili hastanın anlayacağı ifadeler ile bilgilendirme yapmak (bilgi edinmek kaygıyı azaltıcı özellik taşır)
3. Hastanın konu ile ilgili soru sormasına fırsat vermek ve yanıtlamak

4. Hastalığın sosyal yaşamını ne şekilde etkileyeceği veya etkilemeyeceği üzerinde konuşmak
5. Hastanın tedavi sürecinde karar aşamalarına dahil edilmesi (bunun için hastaya tedavi seçenekleri tüm boyutları ile sunulup karara ortak olması istenmelidir. Bu durum hastanın tedaviye uyumunu artıracaktır)[16-18]
6. Kullanılacak ilaçlar ile ilgili bilgi verilmesi
Hastalarda steroid fobisi vardır [26-28]. Bu nedenle hastanın astım tedavisinin temel taşlarından olan inhale steroidleri kullanması için varsa bu kaygısının giderilmesi gerekir. Bu aşamada etkin dinleme gerekebilir. İnhal steroidler ile ilgili özellikle sistemik yan etkilerin seyrek oluşuna yönelik bilgilendirme yapılmalıdır. Bu kaygı giderilmezse hasta inhale steroid içeren ilacını kullanmama olasılığı artacaktır.
7. İlaç kullanım tekniğinin gösterilmesi ve beraber uygulanması
Hastalar inhalasyon cihazlarını kullanmakta güçlük çekerler [29]. Bu nedenle hastaya tüm ilaç formları gösterilip hangi ilacı rahat kullanacağı konusunda karar vermesi istenebilir. Cihaz mutlaka gösterilerek anlatılmalı, hastaya da doktor eşliğinde uygulama yapma fırsatı verilmelidir.
8. Dini ve kültürel faktörler ile ilaç kullanımı arasındaki ilişkiyi açıklamak
Astımlı hastalar hastalıklarını oruç tutmaya engel olarak görmemekle birlikte çoğu ilaç kullanım zamanlarını iftar ve sahur zamanına denk getirmek şeklinde ilaç kullanımını modifiye etmektedir [30]. İnhalasyon yolu ile alınan ilaçların orucu bozmayacağı astımlı hastalara söylenmelidir. Bunu dışında diğer etnik ve kültürel farklılıklar da hasta uyumunu etkileyebilir[31]
9. Takipleri konusunda bilgi vermek, hekim değişikliği olacaksa nedenleri ile birlikte öncesinde hastayı bu konuda bilgilendirmek
10. Kişisel takip planının uygun bir şekilde anlatılması ve verilmesi
Eğitim yalnızca bir viziti içermeyip her hastanın ihtiyacına göre değişen sürelerde yapılmalı, belli dönemlerde de bilgi yenilenmesi yapılmalıdır. Son zamanlarda hasta yakınlarının ve eczacıların eğitiminin de hastalık tedavisi üzerine olumlu etkilerinden bahsedilmektedir [32].

ÖZET

- Gerçek yaşamda astımlı hastalarda tedaviye uyum düşüktür.
- Bunun başlıca nedeni hastaların hastalıklarını ve tedavi prensiplerini yeterince anlayamamalarıdır.
- Hasta uyumunu artırmak için hastaların yeterli düzeyde bilgilendirilmeleri gerekir.
- İnhalasyon cihazları hastaya mutlaka tekrarlayan bir şekilde uygulamalı gösterilmelidir.
- Hasta ve hekim arasında etkin bir iletişim olmalı ve hekim hastanın tedavi ile ilgili süreçlere katılmasını sağlamalıdır.
- Bilgilendirme sırasında özellikle steroid fobisine yönelik bilgiler verilmeli hastaların kaygıları azaltılmalıdır.
- Tedavi anlatılırken kültürel ve dini inanışların ilaç kullanımı üzerine olan etkileir göz önüne alınarak hastalar bu konularda bilgilendirilmelidirler.

KAYNAKLAR

1. Gillisen A. Patient's adherence in asthma. *J Physiol Pharmacol.* 2007 Nov;58 Suppl 5(Pt 1):205-22.
2. Corrigan CJ. Asthma therapy: there are guidelines, and then there is real life.... *Prim Care Respir J.* 2011;20:13-4.
3. van der Palen J, Klein JJ, Rovers MM. Compliance with inhaled medication and self-treatment guidelines following a self-management programme in adult asthmatics. *Eur Respir J.* 1997;10:652-7.
4. Horne R. Compliance, adherence, and concordance: implications for asthma treatment. *Chest.* 2006 ;130(1 Suppl):65S-72S..
5. Ulusal Astım Tanı ve Tedavi rehberi. *Toraks Dergisi* 2009 ; 1: ek 10.
6. Global strategy for asthma management and prevention. National Institutes of Health publication. No:02-3659, 2006.
7. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. National asthma education and prevention program. *J Allergy Clin Immunol* 2007, 120 (suppl):s114-s138.
8. Rau JL. Determinants of patient adherence to an aerosol regimen. *Respir Care.* 2005;50:1346-56
9. Hernandez DV, Schmalig KB. Understanding and resolving adherence problems.*Clin Rev Allergy Immunol.* 2004;27:65-73.
10. Park J, Jackson J, Skinner E, Ranghell K, Saiers J, Cherney B. Impact of an adherence intervention program on medication adherence barriers, asthma control, and productivity/daily activities in patients with asthma. *J Asthma.* 2010;47:1072-7.
11. Baudinette L. Factors influencing compliance with asthma medication regimes. *Contemp Nurse.* 2000;9:71-9. Weinstein AG. The potential of asthma adherence management to enhance asthma guidelines. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2011;106:283-91.
12. Campbell JD. Managed care opportunities for improving asthma care. *Am J Manag Care.* 2011;17 Suppl 3:S90-6.
13. Goeman DP, Douglass JA. Optimal management of asthma in elderly patients: strategies to improve adherence to recommended interventions. *Drugs Aging.*2007;24:381-94.
14. Schmalig KB, Afari N, Blume AW. Assessment of psychological factors associated with adherence to medication regimens among adult patients with asthma. *J Asthma.* 2000;37:335-43.
15. Schneider A, Biessecker K, Quinzler R, Kaufmann-Kolle P, Meyer FJ, Wensing M, Szecsenyi J. Asthma patients with low perceived burden of illness: a challenge for guideline adherence. *J Eval Clin Pract.* 2007;13:846-52.
16. Irwin RS, Richardson ND. Patient-focused care: using the right tools. *Chest.*2006;130(1 Suppl):73S-82S.
17. Butz AM, Walker JM, Pulsifer M, Winkelstein M. Shared decision making in school age children with asthma. *Pediatr Nurs.* 2007;33:111-6.

18. Wamboldt FS, Bender BG, Rankin AE. Adolescent decision-making about use of inhaled asthma controller medication: results from focus groups with participants from a prior longitudinal study. *J Asthma*. 2011;48:741-50.
19. McGhan SL, Cicutto LC, Befus AD. Advances in development and evaluation of asthma education programs. *Curr Opin Pulm Med*. 2005;11:61-8.
20. Gupta A, Gupta R. Importance of patient/parents education in childhood asthma. *Indian J Pediatr*. 2001;68 Suppl 4:S53-64.
21. Emilsson M, Berndtsson I, Lötvall J, Millqvist E, Lundgren J, Johansson A, Brink E. The influence of personality traits and beliefs about medicines on adherence to asthma treatment. *Prim Care Respir J*. 2011;20:141-7.
22. Brown R. Behavioral issues in asthma management. *Pediatr Pulmonol Suppl*. 2001;21:26-30.
23. Brown R. Behavioral issues in asthma management. *Allergy Asthma Proc*. 2001;22:67-9.
24. 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.
25. Robinson JD, Bray BS, Willson MN, Weeks DL. Using human patient simulation to prepare student pharmacists to manage medical emergencies in an ambulatory setting. *Am J Pharm Educ*. 2011;75:3.
26. Reed CE. Inhaled corticosteroids: why do physicians and patients fail to comply with guidelines for managing asthma? *Mayo Clin Proc*. 2004;79:453-5.
27. Skoner JD, Schaffner TJ, Schad CA, Kwon AY, Skoner DP. Addressing steroid phobia: improving the risk-benefit ratio with new agents. *Allergy Asthma Proc*. 2008;29:358-64.
28. Rao VU, Apter AJ. Steroid phobia and adherence--problems, solutions, impact on benefit/risk profile. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2005;25:581-95.
29. Blaiss MS. Part II: Inhaler technique and adherence to therapy. *Curr Med Res Opin*. 2007;23 Suppl 3:S13-20.
30. Erkeköl FO, Celik GE, Keskin O, Güllü E, Mungan D, Misirligil Z. Fasting: an important issue in asthma management compliance. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;97:370-4.
31. Taylor T, Pachter LM, Bastian JF, Stein MT. Gerardo: asthma and cultural beliefs in a Latino family. *J Dev Behav Pediatr*. 2011;32:75-7.
32. Dolovich L, Sabharwal M, Agro K, Foster G, Lee A, McCarthy L, Willan AR. The effect of pharmacist education on asthma treatment plans for simulated patients. *Pharm World Sci*. 2007;29:228-39.

Tablo 1. Astımda hastalarda tedavide uyumsuzluğa yol açan nedenler

İlaç ile ilişkili faktörler	İlaç dışı faktörler
İnhaler cihazın kullanımının güç olması	İlaç kullanımının anlaşılmamış olması
Yan etkisi	Yan etkilerden korku
İlaçtan hoşlanmama	Hekim ile iyi iletişim kuramama
Steroid korkusu	Yüksek beklentiler
	Takibinin yetersiz yapılması
	Astım nedeni ile duygusal kızgınlık
	Dinle ilgili kaygılar
	Hastalık ağırlığının gözardı edilmesi

PRİMER ve SEKONDER KORUNMA

PRİMER KORUNMA

Primer korunma henüz astım gelişmemiş ancak aile öyküsü nedeni ile risk taşıyan bir çocukta astım gelişmesini önlemek adına yapılan uygulamalardır [1,2]. Bu uygulamalar duyarlanmanın engellenmesi veya duyarlanmanın geliştiği bir bireyde astımın ortaya çıkışının engellenmesini kapsar.

Primer korunma adına astım gelişimini engelleme ile en ilişkili bulunan faktörler;

- Annenin gebelikte sigara içiminin önlenmesi
- Annenin en az 6 ay bebeği anne sütü ile beslemesidir [3-5].
- Annenin gebelik ve laktasyon döneminde allerjik olmayan gıdalar tüketmesi, bebeğe allerjenitesi yüksek gıdaların geç başlanması, gebelikte ve bebeklik döneminde allerjen profilaksisi yapılması şeklindeki korunma stratejileri yeterli etkinlikte bulunmamıştır [6-9].

SEKONDER KORUNMA

Sekonder korunma astımın klinik bulgularının yerleştiği bir kişide semptomların ortaya çıkışını engellemek adına yapılan stratejileri kapsar [10-12].

Bu kapsamda;

- **Nonspesifik tetikleyicilerden kaçınma**
- **Allerjen profilaksisi**

yer alır.

- Astım tedavisinin önemli bir komponenti hastanın çevresel tetikleyicilere karşı maruziyetinin azaltılmasıdır.
- Bu uygulama yeterli etkinlikte gerçekleştirilmediğinde astım tedavisinde istenen başarı sağlanamaz.
- Astımda bir çok faktör hastalık yakınmalarının artmasına neden olur **[Tablo 1] [13-15]**.
- Nonspesifik tetikleyiciler olarak adlandırılan etkenler tüm astımlı hastalarda astım belirtilerini artırabilirler.
- Allerjenler ise spesifik tetikleyici olarak adlandırılır ve sadece duyarlı bireylerde maruziyet durumunda yakınmaların artmasına neden olurlar [10-15].
- Astımı artıran her faktör her hastada eşit düzeyde yakınmaya neden olmamaktadır. Bu nedenle her hastanın kendine özgü tetikleyicisi saptanmalı ve buna yönelik olarak korunma tedbirleri uygulanmalıdır.
- Nonspesifik tetikleyiciler arasında sigara dumanı, solunum yolu enfeksiyonları, hava kirliliği, keskin kokular ve parfümler, bazı ilaçlar (ağrı kesiciler ve beta blokörler) sayılabilir.
- Hastanın yakınmalarını artıran faktörlerin tesbit edilmesi ve hastanın bu faktörlerden uzak durmasının sağlanması tedavide çok etkili bir araçtır. Örneğin eşi yanında sigara içmeye devam eden astımlı bir hastanın ilaçları ne kadar iyi olursa olsun hastanın sigara dumanına maruziyeti devam ettikçe elde edilen fayda sınırlı olacaktır.
- Öte yandan gelecekteki risklerin azaltılması adına astım atakları önleğinde astımın olumsuz seyrinin önüne geçilmiş olunur.

- Astımı artıran her faktör her hastada eşit düzeyde yakınmaya neden olmamaktadır. Bu nedenle her hastanın kendine özgü tetikleyicisi saptanmalı ve buna yönelik olarak korunma tedbirleri uygulanmalıdır.

NONSPESİFİK TETİKLEYİCİLERDEN KORUNMA

Sigaradan kaçınma

- Sigara dumanı bir çok astımlı hastada önemli bir hastalık tetikleyicisidir.
- Astımlı hastanın aktif ve pasif sigara içiciliğinden ve iç ortam ile dış ortam kirliliğinden kesinlikle kaçınması gerekir.
- İş yerinde sigara içilmesi önlenmeli ve gerekirse sigarasız ortamda, ayrıca kokusuz irritan etkenlerden uzak, duman olmayan ortamda çalışmaları sağlanmalıdır [10-13,16].

Solunum yollarının viral enfeksiyonlarına karşı korunma

- Solunum yollarının viral enfeksiyonları önemli bir astım tetikleyicisidir. En sık astımı tetikleyen faktörlerdendir.
- Bunu önlemek için hastalara her yıl Eylül veya Ekim ayında grip aşısı önerilir.
- Bunun dışında gripili kişilerden mümkün olduğunca uzak durmaları değilse maske takmaları önerilmelidir.
- Yumurta alerjisi olan olgularda aşının önce 1/10'u yapılır, herhangi bir reaksiyon gelişmemesi durumunda yarım saat sonra kalanı yapılabilir [10-13].

Dış ortam ve iç ortam hava kirliliği

- Dış ortam hava kirliliğinin yoğun olduğu dönemlerde mümkün olduğunca dışarı çıkmamaları, evde ise pencere veya kapıyı açmamaları önerilmelidir.
- Hastanın dışarı çıkması zorunlu olan maske takması önerilir.

İlaçlar

- Beta blokör ve ACE inhibitörleri gibi antihipertansif ilaçlar, beta blokör içeren göz damlaları ile aspirin ve diğer COX-1 enzimini inhibe eden nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar, astımlı hastalarda yakınmalarda artışa yol açabilir.
- Hastaya bu grup ilaçlar yazılacağı doktorunu uyarması gerektiği belirtilmelidir.

- Tanımlanan grup antihipertansif kullanan hastada diğer seçenek antihipertansifler önerilebilir.
- Analjezik duyarlılığı olan olgulara ise COX-1 inhibisyonu yapan tüm NSAİİ'lerden uzak durmaları söylenmelidir [17].
- Parasetamol 500 mg a kadar reçete edilebilir. Ancak daha yüksek dozlarda bronkospazm yapabildiği gibi analjezik etkisi zayıftır.
- Bu olgularda alternatif analjezik olarak ağırlıklı veya selektif olarak COX-2 enzimini inhibe eden ilaçlar önerilir. Ancak bu ilaçlar, mutlaka bu konuda uzmanlaşmış merkezlerde yapılan ilaç provokasyon testleri ile emniyetli oldukları kanıtlandıktan sonra reçete edilebilirler.

Emosyonel faktörler

- Duygusal durumdaki aşırı uçlar (üzüntü, stres, vs) astım semptomlarını artırabilir [18].
- Bu nedenle hastanın bu belirtiler ile duygusal durum arasındaki ilişkiye dikkat etmesi gerekir.
- Astımlı olgulardaki yüksek oranda depresyon görülebileceğinden gerekirse uzmanlar tarafından buna yönelik olarak önerilen tedavi başlanmalıdır.

Toz, kokular (boya, parfüm vs)

Eğer hastada yakınma oluştuyorsa uzak durması önerilmelidir.

Besinler

- Bazı besinler astımlı olgularda yakınmaların artmasına neden olabilir.
- Ancak bu erişkin astımında çok nadirdir.
- Bu nedenle hastaya böyle bir tesbit durumunda o besini kendiliğinden beslenme şeklinden çıkarmayıp bunu doktoru ile paylaşması ve buna göre bir yaklaşım planlanması önerilmelidir.

Gastroösafagial reflü

- Reflü astımlı hastalarda yakınmalarda artışa neden olabilir [19-21].
- Eğer hastada gastroösafagial reflü tanısı konulmuşsa, çay, kahve gibi kafein içeren içeceklerden uzak kalması önerilir
- Öğünler sık aralıklar ile yenmeli, akşam yemeğini geç yenmemelidir

- Yatarken yatak başının yüksek tutulmalıdır
- ilaç tedavisine başlanılmalıdır [22].

Egzersiz

- Egzersiz astımlı hastalarda yakınmaları artırabilir [23].
- Astımlı bir hasta bazı koşullara dikkat etmek kaydı ile egzersiz yapabilir.
- Önerilmeyen sporlar, yüksek irtifada yapılan ve su altı sporlarıdır.
- Bunun dışında, çok soğuk ve kirli havalarda (polen allerjisi olan kişiler polen mevsiminde de dikkatli olmalıdır) olmamak kaydı ile yürüyüş, hafif koşu, bisiklet ve yüzme astımlı olgular için önerilen sporlardır.
- Astımlı hastalar egzersize ısınarak başlamalı ve sonlandırırken de yine yavaş yavaş sonlandırmalıdır.
- Egzersiz ile dispne tanımlayan olgulara koruyucu olarak egzersiz öncesi kısa etkili inhale β_2 agonistler önerilir.

- **Kronik sinüzit**

Kronik sinüziti olan bir olguda sinüzit alevlendiğinde astım yakınmalarında da artış olabilmektedir. Bu nedenle sinüzitin belirtileri hastaya anlatılmalı, ve belirtilerin varlığında hızlı olarak doktoru ile temasa geçmesi önerilmelidir.

ALLERJEN PROFLAKSİSİ

Eğer kişide allerjik astım söz konusu ise duyarlı olduğu allerjene karşı koruyucu tedbirlerin alınması önerilir . **Allerjenden kaçınma sadece allerjik astım tanısı almış kişiler için geçerlidir. Astımı allerjik olmayan olgulara bu korunma yöntemleri önerilmez.** Astımda korunma uygulanması anlamında 3 grup allerjen önemlidir [**Şekil 1**] [24,25].

Allerjen proflaksisi tüm olgularda etki sağlamamakla birlikte bazı olgularda allerjen korunması yakınmaları kontrol altına alabilir [10-12,26-36].

Ev tozu akarından korunma yöntemleri

Ev tozu akarı duyarlılığı

- Ev tozu akarı, 0.2-0.3 mm boyutunda saydam, gözleri görmeyen, 8 kancası bulunan bir artropottur.
- Başlıca beslenme kaynağı insan deri döküntüsüdür.
- %55'in üzerindeki nem, karanlık ortam ve 25 °C sıcaklık yaşamaları için çok uygun koşullardır.
- Ev tozu akarı miktarı, kuru iklimde ve yüksek rakımda daha düşük oranda iken deniz kenarı ve yüksek nemlilik içeren bölgelerde daha yüksektir.
- Ülkemizde özellikle karadeniz bölgesi başta olmak üzere deniz kenarı bölgelerde akarlar bol oranda bulunurlar.
- İç ortamda başlıca akar kaynakları, nevresim, çarşaf, yastık kılıfları, battaniye ve halı gibi yünlü ürünler, tüylü oyuncaklar, kumaş kaplı mobilyaların girintili bölgeleri ve perdelerdir.
- Akar allerjenleri havada asılı olmayıp sıklıkla yerdeki toza çökmüş durumda beklerler. Partiküller sadece tozda tahribat yapıldığında havaya karışır.
- Hastaların ev tozu akarına en uzun süreli maruziyeti yataktadır.
- Bu nedenle özellikle yatak odasında alınacak tedbirler önemlidir.

Ev tozu akarı duyarlılığında klinik özellikler

- Ev tozu akarı duyarlılığı olan astımlı olgularda yakınmalar yıl boyudur.
- Hastanın yakınmaları iç ortamda ve özellikle gece daha belirgindir.
- Sürekli olarak düşük düzeyde de olsa allerjen maruziyeti olduğu için hastalar maruziyet ile semptom arasındaki ilişkiyi net tanımlayamazlar.

- Ancak nemliliğin dolayısı ile akar sayısının arttığı mevsimlerde şikayetlerinde bir artış tanımlarlar.

Önerilen korunma yöntemleri

Korunma tedbirlerinin astımda etkinliğine dair son meta analizlerde çelişen sonuçlar bildirilmekle birlikte bu yaklaşımlardan fayda gören hastalar da bulunur. Uygulamada tek bir yöntemin değil akardan korunmada önerilen yöntemlerin birlikte kullanılması önerilir [10-12,26-36, 37].

En etkili olduğu gösterilmiş yöntemler

- Yatak takımlarının haftada bir 55-60°Cde yıkanması
- Özel dokunmuş olan ve akar allerjenini geçirmeyen kılıfların kullanılması kullanılmalıdır.

Diğer öneriler:

- İç ortam nem oranını azaltmak için yeterli havalandırma yapılması
- İyi kalitede bir elektrik süpürgesi kullanılması (mümkünse etkin HEPA filtreli)
- Duvardan duvara halıların kaldırılması
- Zeminin mümkünse ahşap ya da lineleum olması
- Kumaş kaplı mobilyaların ve tüylü oyuncakların kaldırılması
- Mobilyaların deri veya vinil ile kaplanması
- Yatak odasına evcil hayvan alınmaması
- Halı ve örtülerin en az 3 saat süre ile güneş ışığına maruz bırakılması

Hamamböceğinden korunma yöntemleri

Hamam böceği duyarlılığı

- Hamamböceğinin duyarlanmaya neden olan başlıca tipleri *Blatella germanica*, *Periplaneta americana* ve *Blatella orientalis*'tir.
- Hamamböceğinin allerjenitesi başlıca tükrük ve dışkısı olmak üzere vücudunun çeşitli kısımlarından oluşur.
- Ana barınma yeri besinlerin birikim gösterdiği bölgeler olduğu için özellikle mutfaklar, besin saklanan ambarlarda bol olarak bulunurlar.

Önerilen korunma yöntemleri [10-12, 26-36]

- Uygun insektisidler ile evin ilaçlanması (apartmanda komşu dairelerin de ilaçlanması gerekir)
- Gıda artıklarının ortalıkta bulundurulmaması
- Nemliliğin kontrol edilmesi
- İlaçlamadan sonra (1 hafta sonra) deterjan ve su ile temizlik yapılması

Kedi/Köpek allerjisiinde korunma yöntemleri

Kedi-köpek duyarlılığı

- Kedinin majör allerjeni olan *Fel d 1* kedinin başlıca derisindeki sebase bezlerde az oranda da idrarında ve tükürüğünde bulunur.
- Kedi duyarlılığı olan kişilerde minör bir allerjen ise kedi albüminidir.
- Kedi allerjenlerinin boyutu 1 µm ile 20 µm arasında değişir. Taşınanların yaklaşık %15'i 5 µm'un altında boyuta sahiptir.
- Havada çok uzun bir süre asılı kalmasının yanısıra duvar ve diğer yüzeylere yapışık olarak dururlar.
- Köpek allerjenleri ise başlıca köpeğin tüyünde ve tükürüğünde bulunur.
- Majör allerjeni *Can f 1*'dir.
- Kedi allerjen düzeyi evinde kedi besleyenlerde en yüksek olmakla birlikte pasif taşınma nedeni ile daha düşük düzeylerde de olsa kedi beslemeyen evlerde ve okullarda da bulunur.

Önerilen korunma yöntemleri [10-12, 26-36,38,39]

- Hayvanın evden uzaklaştırılması
- Evden uzaklaştırılamıyorsa en azından yatak ve oturma odalarına alınmaması
- Hayvanın sık yıkanması
- Ev tozu akarı tedbirlerinin uygulanması

Küf mantarı allerjisiinde korunma yöntemleri

Küf mantarı duyarlılığı

- Küf mantarlarının sporları atmosferde çok fazla miktarda bulunur.
- Üremeleri için yüksek oranda neme gereksinim duyarlar.

- Mantar sporları 3-10µm gibi çok küçük olduğu için alt solunum yollarına kadar ilerleyerek rinit ve astımı provoke edebilir.
- Astım ve rinitte özellikle *Alternaria*, *Penicillium*, *Cladosporum* ve *Aspergillus* önemlidir [40,41].

Önerilen korunma yöntemleri [10-12, 26-36,42]

- Özellikle nem oranının %50'nin üstünde olduğu evlerde nem düşürücülerin kullanılması
- Isınma, havalandırma ve klima sistemlerinin olası küf mantarı üreme yönünden sık kontrolü
- Küf mantarı ile kontamine olmuş yüzeylerin %5'lik amonyak ile yıkanması
- Duvar kağıdı yerine boya, halı yerine düz yüzeylerin tercih edilmesi
- Saptanan su sızıntılarının hemen onarılması

Polen allerjisiinde korunma

Polen duyarlılığı

- Polen, tohumlu bitkinin erkek üreme organının bir parçasıdır.
- Boyutları bitkiye göre değişmekle birlikte 2 µ ile 250 µ arasındadır.
- Taşınma şekillerine göre *anemophilous* ve *entomophilous* polenler olarak ayrılır. Çayır (*grass*), ağaç, ve yabani ot (*weed*) polenleri başlıca sorumlu allerjenlerdir.
- Her bitkinin polenizasyon dönemi farklılık gösterir.
- İklim ve bölgenin bitki florası gibi bir çok faktörden etkilenmekle birlikte ağaç polenlerinin şubat-nisan ayları arasında, çayır polenlerinin mayıs-temmuz ayları arasında, yabani ot polenlerinin ağustos-ekim arasında polenizasyon yaptığı kabul edilir.

Önerilen korunma yöntemleri [10-12, 29-36,38,39]

- Polen miktarının atmosferde yoğun bulunduğu saatlerde (saat 10 ile 16 arası) dışarıya çıkılmaması ve pencerelerin kapalı tutulması
- Hastanın çim kesme işlemini kendisinin yapmaması
- Dışortamda gözlük ve maske takması
- Mümkünse klima kullanılması

- Mümkinse arabada polen filtresi kullanılması

ÖZET

- Astımda primer korunma adına annelerin gebelikte ve çocukluk döneminde çocuğun yanında sigara içmemeleri ile bebeğin en az 4-6 ay anne sütü ile beslenmesi önerilebilir.
- Sekonder korunma ise astım belirtilerinin ortaya çıkmaması için yapılan stratejileri kapsar.
- Hastaların tetikleyicilerinin tespit edilerek ona yönelik stratejiler uygulanması astım tedavisinin önemli bir parçasıdır.
- Astımı artıran her faktör her hastada eşit düzeyde yakınmaya neden olmamaktadır. Bu nedenle her hastanın kendine özgü tetikleyicisi saptanmalı ve buna yönelik olarak korunma tedbirleri uygulanmalıdır.
- Allerjen proflaksisi sadece astımı allerjik olan bireylerde önerilir.

KAYNAKLAR

1. Ciaccio CE, Portnoy JM. Strategies for primary prevention of atopy in children. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2008;8:493-9.
2. Lorente F, Isidoro M, Dávila I, Laffond E, Moreno E. Prevention of allergic diseases. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2007;35:151-6.
3. Kneepkens CM, Brand PL. Clinical practice: Breastfeeding and the prevention of allergy. *Eur J Pediatr.* 2010;169:911-7
4. Metsios GS, Flouris AD, Koutedakis Y. Passive smoking, asthma and allergy in children. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2009;8:348-52
5. Hylkema MN, Blacqui re MJ. Intrauterine effects of maternal smoking on sensitization, asthma, and chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2009;6:660-2
6. 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
7. Arshad SH, Bateman B, Sadeghnejad A, Gant C, Matthews SM. Prevention of allergic disease during childhood by allergen avoidance: the Isle of Wight prevention study. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119:307-13.
8. Zutavern A, Brockow I, Schaaf B, von Berg A, Diez U, Borte M, Kraemer U, Herbarth O, Behrendt H, Wichmann HE, Heinrich J; LISA Study Group. Timing of solid food introduction in relation to eczema, asthma, allergic rhinitis, and food and inhalant sensitization at the age of 6 years: results from the prospective birth cohort study LISA. *Pediatrics.* 2008;121:e44-52.
9. Lau S. Allergen avoidance as primary prevention: con. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2005;28:17-23.
10. Ulusal Astim Tanı ve Tedavi rehberi. *Toraks Dergisi* 2009 ; 1: ek 10.
11. Global strategy for asthma management and prevention. National Institutes of Health publication. No:02-3659, 2006.
12. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. National asthma education and prevention program. *J Allergy Clin Immunol* 2007, 120 (suppl):s114-s138.

- 13.Göksel O, Celik GE, Erkeköl FO, Güllü E, Mungan D, Misirligil Z. Triggers in adult asthma: are patients aware of triggers and doing right? *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2009;37:122-8
- 14.Walker B Jr, Stokes LD, Warren R. Environmental factors associated with asthma. *J Natl Med Assoc*. 2003;95:152-66.
- 15.Ritz T, Kullowatz A, Kanniess F, Dahme B, Magnussen H. Perceived triggers of asthma: evaluation of a German version of the Asthma Trigger Inventory. *Respir Med*. 2008;102:390-8.
- 16.Anderson K. Reducing asthma triggers. Set realistic expectations. *Adv Nurse Pract*. 2010 ;18:43-5, 70.
- 17.Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, Bavbek S, Bochenek G, Bousquet J, Bousquet P, Celik G, Demoly P, Gomes ER, Nizankowska-Mogilnicka E, Romano A, Sanchez-Borges M, Sanz M, Torres MJ, De Weck A, Szczeklik A, Brockow K. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) - classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA(§) and GA2LEN/HANNA*. *Allergy*. 2011;66:818-29.
- 18.Dave ND, Xiang L, Rehm KE, Marshall GD Jr. Stress and allergic diseases. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2011 Feb;31(1):55-68
- 19.Nordenstedt H, Nilsson M, Johansson S, et al. The relation between gastroesophageal reflux and respiratory symptoms in a population-based study: the Nord-Trøndelag health survey. *Chest* 2006; 129:1051.
- 20.Harding SM. Gastroesophageal reflux: a potential asthma trigger. *Immunol Allergy Clin North Am* 2005; 25:131.
- 21.Pacheco-Galván A, Hart SP, Morice AH. Relationship between gastro-oesophageal reflux and airway diseases: the airway reflux paradigm. *Arch Bronconeumol*. 2011;47:195-203.
- 22.han WW, Chiou E, Obstein KL, Tignor AS, Whitlock TL. The efficacy of proton pump inhibitors for the treatment of asthma in adults: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2011 11;171:620-9.
- 23.Carlsen KH, Anderson SD, Bjermer L, Bonini S, Brusasco V, Canonica W, Et al; European Respiratory Society; European Academy of Allergy and Clinical

- Immunology. Exercise-induced asthma, respiratory and allergic disorders in elite athletes: epidemiology, mechanisms and diagnosis: *Allergy*. 2008;63:387-403.
24. Murray CS, Woodcock A, Custovic A. The role of indoor allergen exposure in the development of sensitization and asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2001;1:407-12.
 25. Platts-Mills T, Leung DY, Schatz M. The role of allergens in asthma. *Am Fam physician*. 2007 1;76:675-80.
 26. Johanson SGO, Haahtela T. World Allergy organization guidelines for prevention of allergy and allergic asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2004; 135:83-92
 27. Fernandez-Caldas E. de Blay F, Birba E. Controlling indoor allergens. *Current Opin Allergy Clin Immunol* 2003; 3:165-168.
 28. Custovic A, Murray CS, Gore RB, Woodcock A. Controlling indoor allergens. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 88:432-442.
 29. Platts-Mills TA. Allergen avoidance. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:388-91
 30. Gore R. Allergen avoidance: the attraction of charge. *Clin Exp Allergy*. 2002;32:483-5.
 31. Custovic A, Woodcock A. Clinical effects of allergen avoidance. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2000; 18:397-419.
 32. Gore RB, Custovic A. Is allergen avoidance effective? *Clin Exp Allergy*. 2002;32:662-6.
 33. Arshad SH. Allergen avoidance and prevention of atopy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2004;4:119-23.
 34. Arshad SH. Environmental control for secondary prevention of asthma. *Clin Exp Allergy*. 2010;40:2-4
 35. Simpson A, Custovic A. Prevention of allergic sensitization by environmental control. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2009;9:363-9.
 36. Bush RK. Environmental controls in the management of allergic asthma. *Med Clin North Am*. 2002;86:973-89
 37. Gøtzsche PC, Johansen HK. House dust mite control measures for asthma: systematic review. *Allergy*. 2008;63:646-59.

- 38.Phipatanakul W. Animal allergens and their control. Curr Allergy Asthma Rep. 2001;1:461-5.]
- 39.Kilburn S, Lasserson TJ, McKean M. Pet allergen control measures for allergic asthma in children and adults. Cochrane Database Syst Rev. 2003;CD002989.
- 40.Portnoy JM, Kwak K, Dowling P, VanOsdol T, Barnes C. Health effects of indoor fungi. Ann Allergy Asthma Immunol. 2005;94:313-9
- 41.Horner WE. Assessment of the indoor environment: evaluation of mold growth indoors. Immunol Allergy Clin North Am. 2003;23:519-31
- 42.Eggleston PA. Environmental control for fungal allergen exposure. Curr Allergy Asthma Rep. 2003 ;3:424-9.

ASTIM: RİNİT BİRLİKTELİĞİ

Rinit burun akıntısı, hapşıрма, burun tıkanıklığı gibi belirtilerin oluşudur. Allerjik rinit çocukluk ve genç erişkinlik döneminde daha sıktır [1,2]. Değişen ülkelerde %10-25 arasında görüldüğü bildirilmiştir [1-4]. Tedavi edilemeyen olguların yaşam kaliteleri çok etkilenir [6,7].

Astımlı olguların büyük bir çoğunluğunda beraberinde rinit, rinitli olguların da büyük bir çoğunluğunda astım bulunur [1-4,8-10]. Bu iki hava yolu hastalığının %75-80 gibi yüksek oranda birliktelik göstermesi "Tek Hava Yolu Hastalığı" kavramını gündeme getirmiştir. Bu birlikteliğin bazı fizyopatolojik ve klinik benzerlikleri de bu iki patolojinin mutlaka birlikte ele alınması gerektiğini düşündürmektedir.

İki hastalıkta benzer noktalar aşağıdaki gibidir [1-4].

Patogenez

- Her ikisinde de antijen sunan hücre "Langerhans hücresidir"dir.
- Her ikisinde de eozinofil, mast hücre, T lenfosit infiltrasyonunun oluşması bir allerjik inflamasyon söz konusudur.

- Patogeneizde benzer mediatörler rol alırlar.

Klinik

- Her ikisinde de bronş hiperreaktivitesi vardır. Rinitli olgularda kişi asemptomatik olsa da bu pozitiflik gözlenebilir. Nazal inflamasyonun tedavisi ile bu hiperreaktivite kaybolabilmektedir.
- Nazal inflamasyonun kontrol altına alınması astım yakınmalarını da kontrol altında tutar.
- Allerjik etiyojili ise her iki patolojide de allerjen ile temasta yakınmalarda artış gözlenir.
- Nonspesifik uyarılar (sigara, toz, kokular, vs) hem nazal hem de bronşial yanıt oluşturabilir.

Patogeneizdeki ve klinikteki bu benzerlikler iki hastalığın birlikte yüksek oranda bulunuşunu açıklayabilmektedir [1-4]. Genelde bu patolojilerden biri daha ön planda olduğu için diğeri gözden kaçabilmektedir. Bu nedenle astım tanısı alan her hastada rinit varlığı ve rinit tanısı alan olgularda da astım varlığı mutlaka dikkatli bir şekilde araştırılmalıdır. Benzerliklerin dışında iki patolojinin farklılıkları da vardır. Bu farklılıklar aşağıdaki gibidir [1-4]

- Astımda epitelde dökülme, bazal membranda kalınlaşma ve düz kas hipertrofisi vardır. Rinitte epitel sağlamdır ve "remodelling" izlenmez.
- Rinitte inflamasyonda erken faz cevabı ve mast hücre mediatör salınımı daha ön plandadır. Bu nedenle antihistaminik tedaviye yanıt daha iyidir. Astımda ise inflamasyonun "geç fazı" daha hakimdir. Bu nedenle antihistaminik tedaviye yanıt iyi değildir.
- Astımda bronş obstruksiyonundan düz kas kontraksiyonu sorumlu iken rinitte izlenen obstruksiyondan nazal vasküler konjesyon sorumludur. Bu nedenle tedavi seçenekleri farklıdır. Astımda inhale β_2 agonistler bronş obstruksiyonunu düzeltirken, rinitte gözlenen obstruksiyon vasküler konjesyondan kaynaklandığı için bu tedaviye yanıt vermez.

Astım ve rinit birlikteliğinde tedavi

- Astım kılavuzlara uygun bir şekilde tedavi edilmelir [1,2].
- Eşlik eden rinit için:

- Tetikleyicilerden kaçınma ve varsa duyarlı olduğu allerjenden uzak durma tedbirleri uygulanmalıdır [1,2].
- Tedavi yakınmaların sıklığı ile şiddetine göre düzenlenir.
- Hafif veya epizodik semptomları olan olgulara gereğinde veya düzenli olarak oral/topikal antihistaminik önerilir **[Tablo 1]** [1,2-13].
- Persistan semptom durumunda ilk tercih nazal steroidlerdir **[Tablo 2]** [2,14].
- İntranazal kortikosteroidler rinitteki semptomları baskılamada çok etkili oldukları kadar oftalmik yakınmaları ve astımı da kontrol altına almaya yardımcıdır [14-17].
- İntranazal steroidler genel olarak emniyetli ilaç grubu olup çoğu yan etki lokaldır [18].
- Bu tedavi ile yakınmalar kontrol altına alınmıyorsa oral antihistaminik [Setirizin, loratadin, levosetirizin, desloratadin, fexofenadin, ebastine, rupatadin gibi] ilave edilir [1, 2, 19,20].
- Sedatize edici yan etkiler yönünden nonsedatize grupta yer alan olan antihistaminiklerde de kişisel yanıt farklılığı olabileceği hastalar araç sürme gibi dikkat gerektiren aktiviteler için uyarılmalıdır [21].
- Konjunktivit belirginse topikal antihistaminik ilave edilebilir [1,2].
- Astım ve rinit birlikte olan olgularda intranazal steroide ilaveten montelukast verilebilir [22-26].
- Medikal tedaviye yanıt vermeyen persistan semptomlu rinitli olgularda allerjen spesifik immünoterapi düşünülebilir (astım hafif düzeyde olmak kaydı ile)[27].

ÖZET

- Astım rinit birlikteliği çok sık görülür.
- Bu nedenle her astımlı hastada mutlaka rinit semptomları sorulmalıdır.
- Eşlik eden rinit tedavi edilmediğinde astım kontrolünde de istenen iyileşme elde edilemeyebilir.
- Eşlik eden rinit kılavuzlardaki öneriler doğrultusunda yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 2008; 63 Suppl 86:8.
2. Wallace DV, Dykewicz MS, Bernstein DI, et al. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122:S1.
3. Greiner AN, Hellings PW, Rotiroti G, Scadding GK. Allergic rhinitis. *Lancet*. 2011 Jul 21.
4. Min YG. The pathophysiology, diagnosis and treatment of allergic rhinitis. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2010;2:65-76.
5. Canonica GW, Bousquet J, Mullol J, Scadding GK, Virchow JC. A survey of the burden of allergic rhinitis in Europe. *Allergy*. 2007;62 Suppl 85:17-25.
6. Marshall PS, O'Hara C, Steinberg P. Effects of seasonal allergic rhinitis on selected cognitive abilities. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 84:403.
7. Walker S, Khan-Wasti S, Fletcher M, et al. Seasonal allergic rhinitis is associated with a detrimental effect on examination performance in United Kingdom teenagers: case-control study. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120:381.
8. Ohta K, Bousquet PJ, Aizawa H, Akiyama K, Adachi M, Ichinose M, Ebisawa M, Tamura G, Nagai A, Nishima S, Fukuda T, Morikawa A, Okamoto Y, Kohno Y, Saito H, Takenaka H, Grouse L, Bousquet J. Prevalence and impact of rhinitis in asthma. SACRA, a cross-sectional nation-wide study in Japan. *Allergy*. 2011;66:1287-1295.
9. Magnan A, Meunier JP, Saugnac C, Gasteau J, Neukirch F. Frequency and impact of allergic rhinitis in asthma patients in everyday general medical practice: a French observational cross-sectional study. *Allergy*. 2008;63:292-8.
10. Navarro A, Valero A, Juliá B, Quirce S. Coexistence of asthma and allergic rhinitis in adult patients attending allergy clinics: ONEAIR study. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2008;18:233-8.
11. Melvin TA, Patel AA. Pharmacotherapy for allergic rhinitis. *Otolaryngol Clin North Am*. 2011;44:727-39.

12. Sur DK, Scandale S. Treatment of allergic rhinitis. *Am Fam Physician*. 2010 Jun 15;81:1440-6.
13. Navarro A, Valero A, Rosales MJ, Mullol J. Clinical use of oral antihistamines and intranasal corticosteroids in patients with allergic rhinitis. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21:363-9.
14. Meltzer EO. The role of nasal corticosteroids in the treatment of rhinitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2011;31:545-60.
15. Scichilone N, Arrigo R, Paternò A, Santagata R, Impellitteri S, Braidò F, Baiardini I, Battaglia S, Walter Canonica G, Bellia V. The effect of intranasal corticosteroids on asthma control and quality of life in allergic rhinitis with mild asthma. *J Asthma*. 2011;48:41-7.
16. Weiner JM, Abramson MJ, Puy RM. Intranasal corticosteroids versus oral H1 receptor antagonists in allergic rhinitis: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 1998; 317:1624.
17. Hong J, Bielory B, Rosenberg JL, Bielory L. Efficacy of intranasal corticosteroids for the ocular symptoms of allergic rhinitis: A systematic review. *Allergy Asthma Proc*. 2011;32:22-35.
18. Blaiss MS. Safety considerations of intranasal corticosteroids for the treatment of allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 2007; 28:145.
19. Simons FER. Advances in H1-antihistamines. *N Engl J Med* 2004; 351:2203.
20. Kaliner MA, Berger WE, Ratner PH, Siegel CJ. The efficacy of intranasal antihistamines in the treatment of allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011;106(Suppl):S6-S11.
21. Verster JC, Volkerts ER. Antihistamines and driving ability: evidence from on-the-road driving studies during normal traffic. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 92:294
22. Wilson AM, O'Byrne PM, Parameswaran K. Leukotriene receptor antagonists for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2004; 116:338.
23. Nayak A, Langdon RB. Montelukast in the treatment of allergic rhinitis: an evidence-based review. *Drugs* 2007; 67:887.
24. Cingi C, Gunhan K, Gage-White L, Unlu H. Efficacy of leukotriene antagonists as concomitant therapy in allergic rhinitis. *Laryngoscope* 2010; 120:1718.

25. Moinuddin R, deTineo M, Maleckar B, et al. Comparison of the combinations of fexofenadine-pseudoephedrine and loratadine-montelukast in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 92:73.
26. Pullerits T, Praks L, Ristioja V, Lötval J. Comparison of a nasal glucocorticoid, antileukotriene, and a combination of antileukotriene and antihistamine in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109:949.
27. Walker SM, Durham SR, Till SJ, Roberts G, Corrigan CJ, Leech SC, Krishna MT, Rajakulasingham RK, Williams A, Chantrell J, Dixon L, Frew AJ, Nasser SM. Immunotherapy for allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2011;41:1177-200.

Tablo 1. Ülkemizde bulunan topikal ve oral nonsedatize (2. Kuşak antihistaminikler]

Etken madde	İlaç adı	Doz
Azelastin*	Allergodil	0.14 mg
Setirizin**	Zyrtec Allerset Cetyrin	10 mg.
Levosetirizin	Xyzal Crebros	10 mg
Loratadin**	Claratine	5 mg.
Desloratadin	Aerius Deloday Des-Fix (5	5 mg
Fexofenadin	Telfast Fexofen Fexadyne Feksine Fexavil	120-180 mg
Ebastine	Kestine	10-20 mg
Rupatadin	Rupafin	10 mg

*Topikal kullanılır

** Gebelerde B kategorisindedir

Tablo 2. Ülkemizde mevcut intranazal steroidler

Etken madde	İlaç adı	Günlük kullanım
Beclomethasone	Rinoclenil	2 X1-2 (her bir burun deliğine)
Budesonide*	Rhinocort Aqua	1X1 (her bir burun deliğine)
Fluticasone dipropionate	Flixonase	2X1 veya 1X2 (her bir burun deliğine)
Fluticasone furoate	Avamys	1X2 (her bir burun deliğine)
Mometasone furoate	Nasonex Nazoster	1X2 (her bir burun deliğine)
Trimacinelone	Nasacort	1X2 (her bir burun deliğine)

*Gebelerde tercih edilmelidir.

ASTIM VE SPOR

Egzersiz ile dakika ventilasyonu ve tidal volüm artar. Daha ağır egzersizde solunum frekansı da artar. Solunum frekansının artmasıyla doku direnci düşer. Ancak akciğerin elastik gücü ve kan akımındaki artış nedeniyle egzersiz esnasında doku direnci değişiklik gösterebilir. Havayolu çapında meydana gelen değişiklikler kişiden kişiye değişiklik göstermektedir. Artan epinefrin düzeyi bronş kası tonusunu etkileyebilir. Egzersizin kendisine bağlı olarak da bronkodilatasyon geliştiği bildirilmiştir [1,2].

Astımlı hasta ve spor

- Spor veya fiziksel aktivitenin astımı tetikleyen önemli faktörlerden biri olduğu bilinen bir gerçektir. %50 ile %90 arasında astımlı hastada egzersiz ile astım kontrolünde bozulma olmaktadır [3,4].
- Profesyonel sporcular dışında birçok astımlı hasta, tanı aldıktan sonra fiziksel aktiviteden kaçınmaktadır [4].
- Oysaki iyi bir teknikle yapılan belirli sporların astımlı hastaların performansını artırdığı göstermiştir [5].
- Özellikle çocukluk yaş grubunda egzersizin solunum fonksiyonları ve klinik semptomlar üzerine olumlu olarak etkili olduğu gösterilmiştir [6,7].
- Astımlı bir hastanın iyi bir ısınma süreci ve egzersizi bitirme süreci ile birlikte yürüyüş, yüzme (deniz) bisiklet gibi sporları yapmasında sakınca yoktur [8].
- Dalma ve yüksek rakıma çıkma önerilmez.
- Bunun dışında soğuk hava, hava kirliliği gibi diğer astım tetikleyicilerinin olmamasına dikkat edilmelidir.
- Allerjik kişilerin de özellikle polen mevsiminde polen sayısının çok olduğu saatlerde/günlerde fiziksel aktiviteden kaçınmaları gerekir.

Sporcular ve astım

- Profesyonel sporcularda değişen oranda astım ve diğer alerjik hastalıklar olduğu da bilinmektedir [9-14].
- Astımda sporun bir tetikleyici olmasının yanı sıra sadece egzersiz sırasında bronkospazm olan olgular da bulunmaktadır. Bu sporcular astımlarına karşın optimum performans sergileyebilmekte ve olimpiyatlarda madalya dahi kazanmaktadırlar [15].
- Sporcularda astım ve diğer alerjik hastalıkların sıklığı yıllar içinde giderek artmaktadır.
- ABD’li sporcularda 1984 yılında astım oranı %11 ken 1998 ‘de bu oran %22’lere ulaşmıştır.

Sporcularda astımın ortaya çıkışı çeşitli faktörler ile ilgilidir.

- Sporun tipi: Sporcular arasında astım özellikle maratoncular, uzun mesafe koşucuları, ve yüzücülerde astım daha sık gözlenmektedir. Bunun nedeni bu sporcuların daha fazla fiziksel egzersiz göstermeleridir [10-13]. Ventilasyon hızı 30 l/dk'yı aştığında burun solunumu burun-ağız solunumu şekline geçer. Bu durumda sporcu çevreden aldığı allerjene ve hava kirleticilere daha fazla miktarda maruz olmaktadır [16]. Yanısıra hava yolları daha fazla kurumaktadır.
- Maruz kaldığı allerjen ve hava kirleticiler: Allerjen ve hava kirliliğine maruziyet astım gelişimine ve semptomların ortaya çıkmasına neden olur. Diğer spor türleri ile karşılaştırıldığında özellikle yaz sporu yapan sporcular açık havada spor yaptıkları için bu tür allerjen (polen, fungal sporlar vs) ve hava kirliliğine (ozon, kükürt dioksit, partiküller) daha fazla maruz kalırlar. Bu nedenle spor yapılan ortam da sporcularda astım ortaya çıkışını kolaylaştırır. Yüzücüler de havuzda yüksek oranda klor maruz kalırlar. Buz patenciler buzdan kaynaklanan oksid ve nitrojene maruz kalır. Bunun da astım ortaya çıkışını kolaylaştırıcı etkisi vardır [15].
- Sporcunun kişisel olarak taşıdığı risk faktörleri: Sporcularda atopi varsa astım gelişimi oldukça artmıştır (25-90 kat). Bu durumda atopik bir koşucuda astım ortaya çıkışı beklenmedik bir sonuç değildir.

Sporcularda astım yönünden tarama yapılmalı mıdır?

- Klinik semptomlar ve anketler ile astım değerlendirilmesi yapılabilir. Ancak bunun tanısal anlamda yeterli olmadığı görülmüştür [17].
- En ideal tarama testi ökapnik volenter hiperventilasyon testi ile provokasyondur [17,18]. Ancak bu test sınırlı sayıda merkezde bulunmaktadır.
- Taşıdığı kısıtlamalara karşı yine de astım yönünden sorgulama ve aile veya kişisel allerji tanımlayan olguların tetkike alınması mantıklı bir yaklaşımdır.

Astım ilaçları ve doping

- Sporcularda özellikle yarışlarda kas kütlelerini veya performansı artıran ilaçlar doping ilaçları olarak kabul edilir [19].
- Oral beta2 agonistler, oral, parenteral, İM steroidler, oral dekonjestanlar, ve antihistaminikler doping ilacı olarak kabul edilir [Tablo 1].
- Astım ilaçlarından inhale ve nazal steroidler ile inhale beta2 agonistler terapötik olarak kullanıldığı doping komitesine bildirildiği takdirde kullanımı sakıncalı olmayan ilaçlardır.

Astım, spor ve sağlık politikaları

- Olimpiyat sporcularında önemli oranda astım bulunması son yıllarda olimpiyatların düzenlendiği kentlerde de özel düzenlemelere gidilmesine neden olmuştur.
- En son yapılan Pekin olimpiyatlarında şehrin hava kirliliğinin fazla olması ve bunun doğuracağı olumsuz sonuçlar nedeni ile kent yönetimi yıllar içinde şehirdeki motorlu araç sayısını anlamlı oranda [20].
- Yanısıra temiz enerji kaynağı kullanmak adına kömür tüketiminden doğal gaza geçilmiştir.

- Bu girişimlerin sonucu Pekin de hava kirliliği anlamlı oranda düşmüştür.
- Olimpiyat köyüne astım atağı ve anafeksiyi tedavi etmede özel olarak yetiştirilmiş hekimler yerleştirilmiştir.

ÖZET

- Egzersiz astımda önemli bir tetikleyicidir.
- Ancak astımlı hastaların kontrolü bir şekilde egzersiz yapmaları istenen bir yaklaşımdır.
- Astımlı bir hastanın iyi bir ısınma süreci ve egzersizi bitirme süreci ile birlikte yürüyüş, yüzme (deniz) bisiklet gibi sporları yapmasında sakınca yoktur.
- Dalma ve yüksek rakıma çıkma önerilmez.
- Bunun dışında soğuk hava, hava kirliliği gibi diğer astım tetikleyicilerinin olmamasına dikkat edilmelidir.
- Oysaki iyi bir teknikle yapılan belirli sporların astımlı hastaların performansını artırdığı göstermiştir .
- Özellikle çocukluk yaş grubunda egzersizin solunum fonksiyonları ve klinik semptomlar üzerine olumlu olarak etkili olduğu gösterilmiştir.
- Sporcuların astım yönünden özel olarak ele alınmaları gereklidir.
- İnhal steroidler bildirimi yapılmazsa doping ilacı olarak kabul edilir.
- İyi bir tedavi ile astımlı sporcular olimpiyat madalyası bile almaktadırlar.
- Astımlı hastalar, kontrollü bir şekilde sporun yaşamlarına yerleşmesi için teşvik edilmelidirler.

KAYNAKLAR

1. Carlsen KH, Anderson SD, Bjermer L, Bonini S, Brusasco V, Canonica W, Et al; European Respiratory Society; European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Exercise-induced asthma, respiratory and allergic disorders in elite athletes: epidemiology, mechanisms and diagnosis: *Allergy*. 2008;63:387-403.
2. Tan RA, Spector SL. Exercise induced asthma. *Sports Med* 1998; 25(1): 1-6.
3. Schwartz LB, Delgado L, Craig T, Bonini S, Carlsen KH, Casale TB, et al. Exercise-induced hypersensitivity syndromes in recreational and competitive athletes: a PRACTALL consensus report (what the general practitioner should know about sports and allergy). *Allergy*. 2008;63(8):953-61.
4. Göksel O, Celik GE, Erkeköl FO, Güllü E, Mungan D, Misirligil Z. Triggers in adult asthma: are patients aware of triggers and doing right? *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2009;37:122-8
5. Juvonen R, Bloigu A, Peitso A, Silvennoinen-Kassinen S, Saikku P, Leinonen M, Hassi J, Harju T. Training improves physical fitness and decreases CRP also in asthmatic conscripts. *J Asthma*. 2008;45:237-42.
6. Wang JS, Hung WP. The effects of a swimming intervention for children with asthma. *Respirology* 2009; 14: 838-842.
7. Yüksel H, Söğüt A, Yılmaz Ö, Günay Ö, Tıkız C, DüNDAR P, Onur E. Effects of physical exercise on quality of life, pulmonary function and symptom score in children with asthma. *Asthma Allergy Immunol* 2009;7:58-65
8. Arandelovic M, Stankovic I, Nikolic M. Swimming and persons with mild persistent asthma. *The Scientific World Journal* 2007; 7: 1182-1188.
9. Fitch KD, Sue-Chu M, Anderson SD, Boulet LP, Hancox RJ, McKenzie DC et al. Asthma and the elite athlete: Summary of the International Olympic Committee's Consensus Conference, Lausanne, Switzerland, January 22-24, 2008. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 254-260
10. Helenius I, Haahtela T. Allergy and asthma in elite summer sport athletes. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 444-452.
11. Helenius I, Ryttilä P, Metso T, Haahtela T, Venge P, Tikkanen HO. Respiratory symptoms, bronchial hyperresponsiveness and cellular characteristics of induced sputum in elite swimmers. *Allergy* 1998; 53: 346-352.
12. Langdeau JB, Turcotte H, Bowie DM, Jobin J, Desgagne P, Boulet LP. Airway hyperresponsiveness in elite athletes. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1479-1484.
13. Helenius IJ, Tikkanen HO, Sarna S, Haahtela T. Asthma and increased bronchial responsiveness in elite athletes: atopy and sport event risk factors. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 646-652.
14. Haahtela T, Malmberg P, Moreira A. Mechanisms of asthma in Olympic athletes-practical implications. *Allergy* 2008; 63: 685-694.
15. Weiler JM, Layton T, Hunt M. Asthma in United States Olympic athletes who participated in the 1996 Summer Games. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 722-726.

16. McKenzie DC, Boulet LP. Asthma, outdoor air quality and the Olympic Games. *CMAJ*. 2008 Sep 9;179(6):543-8.
17. Hull JH, Hull PJ, Parsons JP, Dickinson JW, Ansley L. Approach to the diagnosis and management of suspected exercise-induced bronchoconstriction by primary care physicians. *BMJ Pulmonary Medicine* 2009; 9: 29, available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2466/9/29>
18. Anderson SD, Argyros GJ, Magnussen H, Holzer K. Provocation by eucapnic voluntary hyperpnoea to identify exercise induced bronchoconstriction. *Br J Sports Med* 2001; 35: 344-347
19. Carlsen KH, Anderson SD, Bjermer L, Bonini S, Brusasco V, Canonica W, et al; European Respiratory Society; European Academy of Allergy and Clinical Immunology; GA(2)LEN. Treatment of exercise-induced asthma, respiratory and allergic disorders in sports and the relationship to doping: *Allergy*. 2008;63:492-505.
20. Li J, Lu Y, Huang K, Wang C, Lu J, Zhang C, Zhong N. Chinese response to allergy and asthma in Olympic athletes. *Allergy*. 2008;63:962-8

Tablo 1. Ulusal Olimpiyat Komitesi tarafından kullanımına izin verilen ve yasaklanan astım ve allerji ilaçları

Kullanımı serbest olan ilaçlar	Disodyum kromoglikat Nedokromil sodyum Lökotrien antagonistleri İpratropiyum bromid Sistemik teofilin Antihistaminikler
Kullanıldığına dair bildirim yapılması zorunlu ilaçlar	İnhale salbutamol,terbutalin,salmeterol
Olimpiyat ve şampiyona oyunlarında bildirimi gereken ilaçlar (bildirimsiz kullanımı doping)	İnhale kortikosteroidler
Kullanımı yasak olan ilaçlar	Sistemik kortikosteroidler Yukarıdakilerden başka β_2 agonistler Sistemik β_2 agonistler İnhale veya sistemik epinefrin (lokal anestezi ile kombinasyonuna izin verilir)

ASTIMLI OLGUDA CERRAHİ VE ANESTEZİ

Astım perioperatif ve postoperatif dönemde solunum sistemine ait komplikasyon görülme olasılığı için risk oluşturur [1-3]. Astımlı olgularda postoperatif dönemde yaklaşık %24 oranında komplikasyon görüldüğü bildirilmiştir [2].

Postoperatif komplikasyon gelişme riskini belirleyen unsurlar

Hastaya ve hastalığına ait faktörler

Astım kontrol altında değilse risk artar [4,5].

Operasyon ile ilişkili faktörler

Cerrahi bölgesi üst abdomen ya da toraks ise risk en fazladır [2,4,5].

Operasyon tipi:Vertikal kesilerde risk daha fazladır

Operasyon süresi: Operasyon 3 saati geçerse risk artar [2,4,5].

Anestezi ile ilişkili faktörler

Genel anestezi ile risk en fazladır. Hasta entübe edilirse risk artar [5]. Entübasyonun refleks yol ile bronkokonstriksiyonu artırdığı bildirilmiştir. Genel anestezi de kullanılan ajanlardan Pancurarium; tiopental, ve morfin kullanımı riskli bulunmuştur [6,7].

Pancurarium ile solunum fizyolojisinin geriye dönmesinin daha geç olduğu bildirilmiştir [7]. Morfin ile de mast hücre degranülasyonu olduğu için önerilmemektedir [6].

Preoperatif değerlendirme

İdeal koşullarda planlı bir operasyonda astımlı bir olgu- birçok durum için geçerli olduğu gibi- cerrahi girişimden **en az 1 hafta önce** değerlendirilmelidir [1,3-5]. Bu süre, hastanın durumu operasyon için risk taşıyorsa bu riski azaltmak için yapılacak tedavilere zaman bırakır. Aslında bu değerlendirme bir astımlı hastanın rutin kontrolünü içermekle birlikte cerrahi sırası ve sonrası gelişebilecek riskleri belirlemede kullanılacağı için oldukça önemlidir [**Tablo 1**].

Preoperatif değerlendirmenin postoperatif komplikasyon gelişimini belirlemedeki yeri

Preoperatif olarak yapılan incelemelerin postoperatif komplikasyon belirlemedeki yeri aşağıda tartışılmıştır.

Özellikle birkaç noktada preoperatif değerlendirmede önemlidir:

- Hastanın astımını tetikleyen faktörler ile birlikte perioperatuar olarak bu risk faktörlerine maruziyetinin varlığının belirlenmesi
- Hastalık hastalık kontrolünün değerlendirilmesi ve buna göre ilaç gereksiniminin belirlenmesi
- Eşlik eden hastalıkların özellikle ilaç ve lateks allerjisinin tesbit edilmesi
- Son 6 ayda, astım için kullandığı ilaçların ve dozlarının belirlenmesi
- Daha önceye ait operasyon ile genel anestezi alma öyküsü ile varsa herhangi bir reaksiyon olup olmadığının değerlendirilmesi

Hastalığı kontrol altında olan, FEV₁'i >%80 olan olgularda postoperatif olarak komplikasyon gelişme riski sağlıklı toplum ile benzer bulunmuştur. Ancak eğer hastanın astımı kontrol altında değilse bu durumda postoperatif dönemde bu risk %25'lere dek ulaşmaktadır [2]. Akciğer grafisinde patoloji olan olgularda postoperatif dönemde daha fazla komplikasyon görüldüğü bildirilmiştir [4,5]. Her iki durumda da mevcut patolojiye yönelik tedavinin ardından hasta tekrar değerlendirilmelidir.

Postoperatif riski azaltmak için preoperatif olarak yapılabilecek önlemler

Daha önceden genel anestezi sırasında allerjik reaksiyon gelişen olgularda yapılması gerekenler

- Acil operasyonlar dışında bu olgularda mutlaka preoperatif dönemde anesteziye kullanılacak ilaçlar ile test yapılması için yeterli süre bırakılmalıdır.
- Daha önce reaksiyon gelişen anestezi sırasında kullanılan ilaçların dışında ilaç gruplarını içeren ve anesteziist tarafından önerilen indüksiyon ajanları, narkotik analjezikler ve kas gevşeticiler ile bu konuda uzmanlaşmış merkezlerde ilaç provokasyon testleri yapılmalı ve test sonucuna göre hastaya anesteziye kullanacağı ilaçlar önerilmelidir.
- Astımlı olgularda anesteziye belirli ilaçlar ile daha iyi sonuçlar elde edilmiştir **[Şekil 1]** [6,7].

Eşlik eden analjezik duyarlılığı varsa yapılması gerekli yaklaşımlar

Astımlı olguların yaklaşık olarak %10'unda aspirin ve benzeri COX-1 enzim inhibitörleri ilaç kullanımı sonrasında semptomlarında artış olur [8,9]. Eğer astımlarına sinüzit ve/veya nazal polip de eşlik ediyorsa bu risk %40'lara ulaşır. Bu nedenle öyküsünde analjezikler ile semptom artışı tanımlayan astımlı hastalar preoperatif olarak belirlenmeli ve postoperatif olarak özellikle ağrı palyasyonunda bu olgulara özel bir yaklaşım uygulanmalıdır.

- Bu hastaların COX-1 inhibitörü ilaç kullanmamaları gerekmektedir.
- Post operatif olarak gelişen ağrı palyasyonunda tercih edilecek ilaç grubu COX-2 enzimini selektif olarak inhibe eden Nonsteroidal antiinflamatuvar (NSAİİ) ilaç grubudur (Meloxicam ve Nimesulid) [10-13].
- Bu ilaçlar yüksek oranda güvenilir olmakla birlikte preoperatif olarak plasebo kontrollü testler ile emniyetinin belirlenmesi gereklidir.
- Bu testlerin bu konuda uzmanlaşmış merkezlerde yapılması gerektiği için analjezik intoleransının aslında astım tanısı ilk kez konulduğunda belirlenmesi ve hastanın bu merkezlere zamanında yönlendirilmesi uygundur. Çünkü preoperatif olarak bu testlerin yapılması için uygun zaman ve yer bulunamayabilir.
- Bu olgularda seçilecek anestezi ilaçları astımlı hastalara önerilenden farklı değildir. Ülkemizden yapılmış bir çalışmada Çeliker ve arkadaşları genel olarak astımlı hastalara önerilen anestezi önerilerinin bu hasta grubu için de emniyetli olduklarını göstermişlerdir [14,15]. Aynı çalışmada postoperatif ağrının erken olarak giderilmesinde fentanyl kullanımının güvenilir olduğu vurgulanmıştır.
- Parasetamol grubu ilaçlar genelde bronkospazm yapma yönünden emniyetli olmakla birlikte hem analjezik olarak çok etkili değildirler hem de 1000 mg'ın üstündeki dozlarda bronkospazma yol açabilirler. Bu nedenle parasetamol, postoperatif ağrı palyasyonunda yüksek doz kullanılması gerekebileceği için bu grup hasta için iyi bir seçenek değildir.

Astımlı olguda eşlik eden lateks alerjisi varsa yapılması gereken yaklaşımlar

- İlk olgu olarak ameliyata alınmalıdır

- Operasyon alanında mümkün olduğunca “lateks içermeyen” bir ortam yaratılmalıdır. Lateks içermeyen ortam kapsamında tüm ameliyathane personelinin lateks içermeyen eldiven giymesi ve lateks içermeyen kateterlerin kullanılması önemlidir
- Preoperatif olarak H1 ve H2 blökorleri ile birlikte sistemik steroid kullanımının latekse bağı anafilaksiyi azalttığı da bildirilmiştir [16-17].

B) Hastalık kontrolüne göre preoperatif astım tedavisinin düzenlenmesi

Hastalar preoperatif dönemde değerlendirildiklerinde astım kontrolüne göre ilaçlarının düzenlenmesi gerekir [18-20]. Bazı durumlarda preoperatif dönemde sistemik steroid kullanımı önerilir. Bu durumlarda preoperatif dönemde sistemik steroid kullanımının fataliteyi ve morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir [21-23].

- FEV₁ değeri beklenenin %80'inin altında ise: 0.5-1 mg/kg prednizon 5-7 gün süre ile verilir. Post operatif 1. günde kesilir. Bu süre içinde sistemik steroidin yanı sıra bronkodilatörlerin de düzenli kullanılması söz konusudur.
- Son 6 ay içinde 2 haftadan daha uzun süreli sistemik steroid kullanma öyküsü varsa veya halen sistemik steroid kullanıyorsa: Operasyondan önce 8 saat ara ile 100 mg hidrokortizon kullanılmaya başlanır, daha sonra azaltılarak post operatif oral tedavi başlanıncaya dek devam edilir.

Preoperatif sistemik steroid kullanımı ile havayolu mukus yapımında, inflamasyonda ve bronş hiperreaktivitesinde azalma olduğu gözlenmiştir. Ancak steroidler yara iyileşmesini geciktirdikleri için postoperatif olarak 1. günün sonunda kesilmeleri önerilmekle birlikte steroidlerin yara iyileşmesini geciktirmediğini göstermiş araştırmalar da bulunmaktadır [21-23].

İdeal koşullarda astımlı bir hasta, yakınmaları kontrol altında ise, fizik incelemede patolojik bir bulgu yoksa, PEF >%80 ve FEV₁>%80 ve SaO₂>%92 ise bazı faktörlere dikkat edilerek operasyona verilir [3,4].

Sigara içimine yönelik uygulamalar

Preoperatif olarak hasta sigara içiyorsa mümkünse 8 hafta önce, değilse en azından 24 saat önce sigaranın kesilmesi sağlanmalıdır. Sigaranın kendisi operasyon sonrası komplikasyon gelişimi için ciddi bir risk oluşturur [24].

Postoperatif dönemde yapılması gerekli uygulamalar

Postoperatif olarak astımlı bir hastanın erken mobilize olması sağlanmalı, solunum egzersizleri uygulanmalıdır. Bunun ötesinde ilaç kullanımı dikkat edilmesi gerekli bir diğer noktadır. Astım tedavisi kılavuzlara uygun bir şekilde düzenlenmelidir. Uygun dozlarda kullanılan inhale ve sistemik steroidlerin yara iyileşmesi üzerine geciktirici etkisi olmadığını gösteren araştırmalar da bulunmaktadır [19]. Analjezik seçimi özellikle analjezik duyarlılığı olan olgularda sorun oluşturur. Bunun için gerekli uygulamalardan yukarıda bahsedilmiştir. Bunun dışında postoperatif dönemde gelişen taşiaritmiler veya hipertansiyon için Beta-blokör ilaç kullanımından kaçınılmalıdır [3,4].

ÖZET

- Astım operasyon ile ilişkili solunum yolu reaksiyonları için risk taşır.
- Olguların preoperatif dönemde detaylı ele alınmaları ve risk değerlendirmelerinin yapılması gerekir.
- Varsa daha önceki anestezi ve cerrahi girişimlerdeki reaksiyonları tesbit edilmelidir.
- Daha önceki anestezi uygulamasında allerjik reaksiyon tanımlayan hastalara emniyetli anestezi ilaç bulunması için önceden ilaç testlerinin yapılması gerekir.
- Astım tedavisi kılavuzlara göre düzenlenmelidir.
- Halen veya son 6 ayda sistemik steroid kullanan veya preoperatif değerlendirmede FEV₁ %80 in altındaki olgulara sistemik steroid başlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Smetena GW. Preoperative pulmonary evaluation. N Eng J Med 1999;340:937-944.
2. Warner DO, Warner MA, Barnes RD, et al. Perioperative respiratory complications in patients with asthma. Anesthesiology 1996;85:460-467.
3. Erdiñç M. Astma ve cerrahi. In Ed: Kalyoncu AF. Bronş astması 2001. 1. basım, Atlas kitapçılık, Ankara, 2001: 155-162.
4. Latall J, Grammer LC. Surgery in allergic and asthmatic patients. In: Bierman CW, Peralman DS, Shapiro GG, Busse WW; eds. Allergy, Asthma and Immunolgy from infancy to adulthood. 3rd edition. Philedelphia: W.B.Saunders Company, 1996;743-748.
5. Morgan E, Michail M, Murray M. Anesthesia for patients with respiratory disease. In: Clinical Anesthesiology. Third edition. New York: The Mc Graw-Hill Com. 2001;512-516.
6. Roscow CE, Moss J, Philbin DM, Savarase JJ. Histamine release during morphine and fentanyl anesthesia. Anesthesiology 1982;56:93-96.
7. Berg H, Roed J, Viby Mogensen J, et al. Residual neuromuscular block is a risk factor for postoperative pulmonary complications. A prospective, randomised, and blinded study of postoperative pulmonary complications after atracurium, vecuronium and pancuronium. Acta Anaesthesiol Scand 1997;41:1095.
8. Çelik G, Pichler W, Adkinson NF. Drug Allergy. In Middleton's Allergy: principles and practice. Eds: Adkinson NF, Bochner SB, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, Simons FER. 7th edition, Mosby/Elsevier, Philadelphia, PA; 2009: 1205-1226.
9. Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, Bavbek S, Bochenek G, Bousquet J, Bousquet P, Celik G, Demoly P, Gomes ER, Nizankowska-Mogilnicka E, Romano A, Sanchez-Borges M, Sanz M, Torres MJ, De Weck A, Szczeklik A, Brockow K. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) - classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA(®) and GA2LEN/HANNA*. Allergy. 2011;66:818-29.
10. 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.

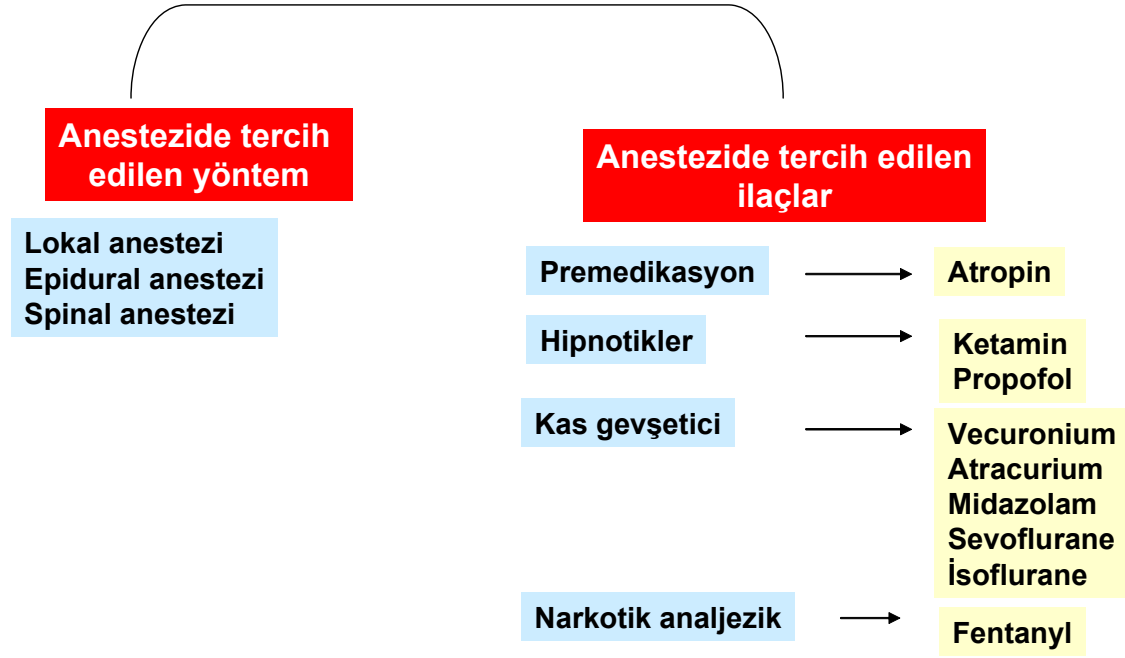
11. Karakaya G, Kalyoncu AF. Safety of nimesulide, meloxicam and rofecoxib as alternative analgesics. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2000;28:319-21.
12. Kowalski ML, Makowska J. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with aspirin hypersensitivity: safety of cyclo-oxygenase-2 inhibitors. *Treat Respir Med*. 2006;5:399-406.
13. Celik G, Erkeköl 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
14. Çeliker V, Başgöl E. Anesthesia in aspirin-induced asthma. *Allergol Immunopathol* 2003;31:338-341.
15. Çeliker V, Başgöl E, Karakaya G, et al. General anesthesia and postoperative pain management in analgesic intolerant patients with/without asthma: is it safe. *Allergol Immunopathol* 2004;32:64-68.
16. Demaegd J, Soetens F, Herregods L. Latex allergy: a challenge for anaesthetists. *Acta Anaesthesiol Belg*. 2006;57:127-35
17. Reisacher WR. Anaphylaxis in the operating room. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;16:280-4
18. Ulusal Astım Tanı ve Tedavi rehberi. *Toraks Dergisi* 2009 ; 1: ek 10.
19. Global strategy for asthma management and prevention. National Institutes of Health publication. No:02-3659, 2006.
20. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. National asthma education and prevention program. *J Allergy Clin Immunol* 2007, 120 (suppl):s114-s138.
21. Kingston HGG, Hirshman CA. Perioperative management of the patient with asthma. *Anesthesia Analgesia* 1984;63:844-855.
22. Pien LC, Gramer LC, Patterson R. Minimal complications in a surgical population with severe asthma receiving prophylactic corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:696-700.
23. Kabalin CS, Yarnold PR, Gramer LC. Low complication rate of corticosteroid-treated asthmatics undergoing surgical procedures. *Arch Int Med* 1995; 155:1379-1384.

24. Bluman LG, Mosca L, Newman N, Simon DG. Preoperative smoking habits and postoperative pulmonary complications. *Chest* 1998;113:883-89.

Tablo 1. Cerrahi öncesi astımlı hastanın değerlendirilmesi

a) Detaylı anamnez
Astım kontrolünün değerlendirilmesi
Son 1 yıldaki astım nedeni hastane yatışı, acil başvurusu veya sistemik steroid kullanımı
Kullandığı ilaçlar ve dozları, tedaviye uyumu
Son 6 ay içinde veya halen sistemik steroid kullanma durumu
Astımı tetikleyen faktörler, eşlik eden ilaç allerjisi (özellikle analjezik intoleransı ve antibiyotik allerjisi)
Lateks allerjisi
Daha önceki ameliyatları, kullanılan anestezipler, rx öyküsü
Sigara içimi
b) Fizik inceleme
c) Solunum fonksiyon testleri: FEV ₁ , PEF ölçümü
d) Akciğer grafisi
e) Oksijen saturasyonu (SaO ₂)
f) EKG

Şekil 1. Astımlı olgularda önerilen anestezi tipi ve ilaç seçenekleri



GEBELİK VE ASTIM

Gebelikte astım ve ilişkili durumların tedavisi hem anne hem de bebeğin yaşamını yakından ilgilendirdiği için oldukça önemlidir. Astım seyri gebelik sırasında değişkendir. Gebelikte çeşitli hormonal etkiler ile solunum yollarında değişiklikler oluşur **[Tablo 1]** [1-4].

Genelde olguların

- 1/3'ünde astım stabil seyrederken
- 1/3'ünde daha agresif seyretmekte
- 1/3'ünde de astımda düzelme

gözlenmektedir. Gebeliğin başlangıcında ağır astımı olan olgularda gebeliğin seyrindeki astımın da ağır şiddettedir. Kontrol altındaki bir astımlı gebenin hamileliği normale yakın seyrederve fetusta herhangi bir komplikasyon gelişmez. Bu nedenle astımlı kişinin mümkünse hastalığının en stabil olduğu dönemde gebe kalması ve hamilelik süresince hastalığının kontrol altında tutulması bu bireylerde en önemli amaçlardan biridir. Genelde astım kontrolünün bozulması gestasyonun 24-36. haftası arasında gerçekleşir [1-4].

Gebelikte kontrol altında olmayan astımın sonuçları

Annede

- preeklamsi
- gestasyonel hipertansiyon
- hiperemesis gravidarum
- vajinal hemoraji, toksemi
- erken ve komplike doğum

Fetusta

- perinatal mortalitede artış
- intrauterin büyüme geriliği
- düşük doğum ağırlığı
- neonatal hipoksi gözlenebilir.

Astımlı bir gebede bebekte gözlenen bu sonuçlar ilaçlardan ziyade astımın kontrol altında olmayıp bebeğin hipoksik kalması ile ilişkili durmaktadır.

Astımlı gebenin takibi

- Astımlı bir gebede astım tedavisi kılavuzlarda önerildiği gibi yapılmalıdır [6-8]. Ancak bazı uygulamalara ağırlık verilmelidir [2-4].
- Daha sonra karşılaştırma yapma şansı sağlaması yönünden olguların tercihen gebelik öncesi, eğer mümkün değilse gebeliğin ilk haftalarındaki solunum fonksiyon testi değerlerinin elde edilmesi gereklidir.
- Orta ve ağır şiddette astımı olan olgularda evde günde iki kez olmak üzere PEFmetre takibi yapması önerilmektedir. Bu sayede PEF değerindeki düşme sonucu astım kontrolünde bir problem olduğu saptanıp erken müdahale söz konusu olabilir.
- Astımlı gebeler belirli bir yakınma tanımlamasalar bile en az ayda bir kez astım yönünden kontrole çağrılmalıdırlar. Bunun, astımının varlığı nedeni ile hem kendisi hem de bebeği için endişeli olan anne adayını rahatlatmak, hastalığı ile detaylı bilgi vermek, hastalığı ile ilgili yalnız olmadığı ve güvencede olduğu hissinin oluşturulması, ilaç kullanımı, tedaviye kompliance, tedavi ile oluşan komplikasyonlar, çevresel faktörlerin denetlenmesi gibi çeşitli amaçları vardır. Bu durumda anne adayı da doktoruna güven duyacak ve tedaviye uyumunu artıracaktır. Bu arada eşlik eden rinit, sinüzit, ilaç allerjisi ve gastroösafagial reflü yönünden sorgulanmalıdır.

Ayırıcı tanı

Gebede nefes darlığında ani bir artış olduğunda mutlaka ekarte edilmesi gereken başka patolojiler de bulunabilir. Bunlar, eğer uygulanmış ise tokolitik tedaviye bağlı gelişen akciğer ödemi, gebelikte fetusun akciğerlere yaptığı basıya bağlı gelişen mekanik dispne ve amniyon sıvı embolisidir. Mortalitesi yüksek olabilen bu patolojilerin ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmesi ve gerekli girişimlerin yapılması gereklidir.

Astımlı gebenin tedavisi

- Astımlı bir gebeyi tedavi ederken amaçlar, hem astımı kontrol altında tutmak hem de bebeği astımın ve ilaçların istenmeyen etkilerinden koruyup, sağlıklı bir bebeğin doğmasının sağlanmasıdır. Gebede astım tedavisi bir denge hesabıdır.
- Gebede astım tedavi prensipleri normal kişilerdeki astım tedavi yaklaşımlarından farklı değildir [6-8].

- Gebelerde hangi nedenle olursa olsun ilaç tedavisi fetus üzerine olabilecek teratojenik etki nedeni ile çok dikkatli kullanılmalıdır. Amerikan gıda ve ilaç yönetmeliğinin (FDA) bu doğrultuda gebelikte kullanılabilecek ilaçlarla ilgili olarak bir kategorizasyonu bulunmaktadır [**Tablo 2**].

Gebelikte immünoterapi

- Gebelikte immünoterapi uygulanımı ise tartışmalı bir konudur.
- Eğer immünoterapiye gebelik öncesi başlanmış, iyi yanıt alınmış, ciddi bir yan etki görülmemiş ve idame tedaviye geçilmişse ancak bu koşulların varlığında deneyimli uzmanların kontrolünde eğer gebe de isterse devam edilebilir [6-11].
- Ancak gebelikte kesinlikle immünoterapiye başlanmaz ya da doz artımı yapılmaz .

Astımlı gebede doğum

- Eğer astımı kontrol altında ise ağır astımı olmadığı müddetçe farklı bir yaklaşım izlenmez.
- Daha önceden kullandığı ilaçlara devam edilir.
- Eğer son 4 hafta içinde sistemik steroid kullanımı varsa 100 mg hidrokortizon 8 saat ara ile 3 kez yapılır.
- Anestezi olarak epidural ya da spinal anestezi tercih edilmelidir.
- Genel anestezi uygulanacaksa premedikasyonda atropin, indüksiyon ajanı olarak ketamin, ve halojenli anestetikler tercih edilmelidir.
- Doğum indüksiyonu için oksitosin tercih edilmelidir. Bronkokonstrüksiyon yapabileceği için PGF2 α kullanılmamalıdır.
- Analjezik olarak da fentanyl tercih edilmelidir. Öyküde analjezik intoleransı varsa daha önceden ilgili uzmanlar tarafından görülerek alternatif analjezik önerilmesi sağlanmalıdır.
- Postpartum hemorajide oksitosin tercih edilir.

Postpartum dönemde inhalasyon yolu ile kullanılan ilaçlar ile normal önerilen dozlarda teofilinin bebeğe zararlı bir etkisi gösterilmemiştir [1-5].

Primer korunma ve gebelik

Astımlı bir anneden doğacak çocuk ileride astım gelişimi yönünden risk taşır. Bu nedenle astımlı gebe anne adayının bazı konularda dikkatli olması gerekir. Gebelik

döneminde annenin bazı maruziyetleri ile çocukta ileri yaşlarda astım gelişmesi arasında bazı ilişkiler ilgi konusudur.

Parasetamol maruziyeti

- Parasetamol gebeler için emniyetli kabul edilen bir ağrı kesicidir.
- Ancak gebelikte parasetamol kullanımı ile ileri yaşlarda astım gelişimi ile ilişkili olduğunu gösteren araştırmalar bulunmaktadır [12-15].
- Pek çok araştırma parasetamolun düzenli kullanımı ile astım gelişimi arasındaki ilişkiyi göstermiştir. Ancak bu bağlantıyı göstermeyen araştırmalar da mevcuttur.
- Bu nedenle gebelikte gerekmedikçe parasetamol kullanılmaması gerektiği vurgulanmalıdır.

Sigara

- Prenatal dönemde annenin sigara içmesinin, infantta solunum fonksiyonlarında bozulmaya ve ileri yaşlarda astım gelişimi ile kuvvetle ilişkili bulunmuştur [16-17].
- Bu nedenle gebelikte kesinlikle sigara içilmesinin önüne geçilmelidir.

Annenin gebelikte beslenmesi

- Annenin gebe iken beslenmesinin çocukta astım gelişimi üzerine etkisine dair son derece kısıtlı araştırma bulunmaktadır.
- Bu nedenle gebelikte tüketilen besinler ile astım gelişimi arasındaki ilişkiyi dair yeterli kanıt bulunmamaktadır [18-21].
- Bu nedenle astımlı gebenin beslenme kısıtlaması yapması önerilmemelidir.

ÖZET

- Gebelikte astım tedavisi prensipleri klasik astım tedavisi ile benzerdir
- Amaç fetusa ve anneye zarar vermemektir.
- Tercih edilecek ilaçlar gebelikteki kategorilerine göre değişir.
- Gebenin yakın takibi ve monitorizasyonu önemlidir.
- Annenin gebelik döneminde parasetamol kullanımı bir çok araştırmada çocuğunda astım gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Bu nedenle astımlı gebe gerekmedikçe parasetamol kullanılmamalıdır.

- Astımlı gebe hem kendisi için hem de primer korunma adına kesinlikle sigara içmemelidir.
- Astımlı gebenin çocuğunda astım gelimesin diye beslenme kısıtlaması yapması önerilmemektedir.

KAYNAKLAR

1. Hardy-Fairbanks AJ, Baker ER. Asthma in pregnancy: pathophysiology, diagnosis and management. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2010;37:159-72.
2. Murphy VE, Gibson PG. Asthma in pregnancy. *Clin Chest Med.* 2011;32:93-110,
3. Benninger C, McCallister J. Asthma in pregnancy: reading between the lines. *Nurse Pract.* 2010;35:10-9;
4. Schatz M, Dombrowski MP. Clinical practice. Asthma in pregnancy. *N Engl J Med.* 2009 30;360:1862-9.
5. Cadavid AP, Bannenberg GL, Arck PC, Fitzgerald JS, Markert UR. Prevention and treatment of allergic asthma in pregnancy: from conventional drugs to new therapeutical approaches. *Curr Pharm Biotechnol.* 2011;12:758-64.
6. Ulusal Astim Tanı ve Tedavi rehberi. *Toraks Dergisi* 2009 ; 1: ek 10.
7. Global strategy for asthma management and prevention. National Institutes of Health publication. No:02-3659, 2006.
8. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. National asthma education and prevention program. *J Allergy Clin Immunol* 2007, 120 (suppl):s114-s138.
9. Krishna MT, Huissoon AP. Clinical immunology review series: an approach to desensitization. *Clin Exp Immunol.* 2011 Feb;163(2):131-46.
10. Portnoy JM. Immunotherapy for inhalant allergies. Guidelines for why, when, and how to use this treatment. *Postgrad Med.* 2001 May;109(5):89-90, 93-4, 99-100
11. Shaikh WA. A retrospective study on the safety of immunotherapy in pregnancy. *Clin Exp Allergy.* 1993;23:857-60.
12. Garcia-Marcos L, Sanchez-Solis M, Perez-Fernandez V. Early exposure to acetaminophen and allergic disorders. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2011;11:162-73.
13. Scialli AR, Ang R, Breitmeyer J, Royal MA. Childhood asthma and use during pregnancy of acetaminophen. A critical review. *Reprod Toxicol.* 2010;30:508-19.
14. Scialli AR, Ang R, Breitmeyer J, Royal MA. A review of the literature on the

- effects of acetaminophen on pregnancy outcome. *Reprod Toxicol*. 2010 8;30:495-507.
15. Eyers S, Weatherall M, Jefferies S, Beasley R. Paracetamol in pregnancy and the risk of wheezing in offspring: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy*. 2011;41:482-9.
 16. Tanaka K, Miyake Y. Association between prenatal and postnatal tobacco smoke exposure and allergies in young children. *J Asthma*. 2011;48:458-63
 17. Bjerg A, Hedman L, Perzanowski M, Lundbäck B, Rönmark E. A strong synergism of low birth weight and prenatal smoking on asthma in schoolchildren. *Pediatrics*. 2011;127:e905-12
 18. Allan K, Devereux G. Diet and asthma: nutrition implications from prevention to treatment. *J Am Diet Assoc*. 2011;111:258-68.
 19. 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
 20. Lange NE, Rifas-Shiman SL, Camargo CA Jr, Gold DR, Gillman MW, Litonjua AA. Maternal dietary pattern during pregnancy is not associated with recurrent wheeze in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:250-5
 21. Robison R, Kumar R. The effect of prenatal and postnatal dietary exposures on childhood development of atopic disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010;10:139-44

Tablo 1. Gebelik sırasında astım seyrini etkileyebilecek fizyolojik değişiklikler

Astımı düzelten faktörler:

Progesteron bağımlı bronkodilatasyon

Östrojen veya progesteronun β_2 adrenerjik bronkodilatasyonu artırması

Dolaşan histaminaz düzeyinin artması ve dolayısı ile histamin bağımlı bronkokonstriksiyonda azalma

Serum serbest kortizolünün artması

Glukokortikosteroide bağılı olarak β_2 adrenerjik reseptör cevabında artma olması

PGE bağımlı bronkodilatasyon

PGI₂ bağımlı bronşlarda stabilizasyon

Atrial natriüretik peptid bağımlı bronkodilatasyon

Astımı bozan faktörler

Progesteronun steroid reseptörlerine kompepetif bağlanması nedeni ile kortizole yanıtızsızlık

PGF₂ α kökenli bronkokonstriksiyon

FRC'de azalma

Akciğere ulaşan plasental major basic protein düzeyinde artma

Sık viral veya bakteriyel solunum yolları enfeksiyonunun tetiklediği astma

Gastroösafagial reflü ve buna bağılı olarak astmatik yakınmaların artması

Artmış stres

Tablo 2. Gebelikte astım tedavisinde ilaçların kategorileri

Önerilenler	Kategori
β2 adrenarjik agonistler	
Terbutalin	B
Salbutamol	C
Formoterol	C
Salmeterol	C
Steroidler	
Budesonide	B
Beclamethasone	C
Fluticasone	C
Triamsinolon	C
Oral steroidler	
Prednizolon	C
Prednizon	B
Kromoglikatlar	B
Antilökotrienler	
Montelukast	B
Zafirlukast	B
Zileuton	C
Antihistaminikler	
Chlorpheniramin	B
Loratadine	B
Cetirizine	B
Astemizol	C
Fexofenadine	C
Metilksantinler	
Teofilin	C
Aminofilin	C
Gebelikte kaçınılması gereken ilaçlar	
α adrenarjik bileşikler (Pseudoephedrine dışındakiler)	
Epinefrin	
İyot içeren bileşikler	
Sülfanamidler	
Tetrasiklinler	
Kinolon grubu antibiyotikler	

Açıklama:

B kategori: İnsanlarda risk gösterilmemiş. Hayvan deneyleri var ancak yeterli insan çalışması yok

C kategori: Risk dışlanamaz, hayvan çalışmalarında da risk gösterilmiş, insan çalışması yok.

ÖZEL DURUMLARDA ASTIM

GASTROÖSAFAGİAL REFLÜ VE ASTIM

Gastroösafagial reflü (GÖR), mide içeriğinin ösafagusa geri kaçmasıdır. En belirgin semptomları, retrosternal yanma hissi, dispepsi ve geğirme olmasıdır. Bununla birlikte bu tipik yakınmaları olmayan olgular da olabilir. Astımda %50-80 oranında GÖR'e rastlandığı bilinmektedir [1-7].

GÖR'ün oluş mekanizmaları

- Trakeal mikroaspirasyon,
- gastrik içeriğin distal ösafagus ucundaki reseptörleri uyarak vagal yolla bronkospazm yapması
- bronş hiperreaktivitesinin artması

GÖR astımda önemli tetikleyici faktörlerden biridir. GÖR'ün tedavi edilmesi ile birlikte başlangıçta özellikle nokturnal astım semptomlarında ve PEF değerlerinde düzelme olduğu gözlenmesine karşın son yıllarda yapılan değerlendirmelerde beklendiği kadar astım semptomlarının kontrol altına alınmadığı gözlenmiştir.

Astımlı hastada GÖR tedavisi

- Hasta gastroösafagial reflü tarifliyorsa 3 ay süre ile günde 2 kez proton pompa inhibitörü kullanılarak yanıtına bakılabilir.
- Bu tedaviye yanıt varsa reflü tedavisi astım tedavisine düzenli olarak ilave edilebilir.

- PEF de %20 düzelme veya astım belirtilerinde düzelme veya steroid dozunda %20 düşme PPI tedaviden fayda sağlandığını gösterir.
- Astımlı hastada reflü belirtisi yoksa ampirik olarak reflü tedavisi önerilmez.
- Ciddi reflü belirtileri olan (kanama, disfaji, tekrarlayan kusma gibi) olgular gastroenteroloji uzmanına gönderilmelidir.
- Hastaya sık aralıklar ile az miktarda beslenmesi, yağlı yiyeceklerden, alkol, kola, kahve gibi içeceklerden kaçınması, akşam yemeğini erken saatte yemesi, yatak başını yükselterek uyuması gibi tavsiyelerde bulunulur.

STEROİD DİRENÇLİ ASTIM

Normal koşullarda astımlı hastaların çoğunluğunda steroid tedavisine iyi yanıt alınarak klinik ve laboratuvar olarak (SFT, semptom skoru, bronş hiperreaktivitesi) düzelme sağlanır. Ancak, astımlı hastaların küçük bir grubunda, yüksek doz steroide rağmen klinik ve/veya laboratuvar bulgularında düzelme elde edilemediği gözlenmektedir. Bu hastalar “steroid dirençli” (SD) olarak tanımlanır ve steroide duyarlı astımlı olgulardan belirli immünolojik ve klinik özellikler ile ayrılır [7-12].

Tanım olarak 1-2 hafta 40 mg/gün prednizon tedavi ile FEV₁ in <%75 in altında olması ve FEV₁ deki değişimin %15’e ulaşmamasıdır.

Bu olguların doğru tanınması ve doğru yaklaşım uygulanması, sadece hastalığı kontrol altına almak için değil aynı zamanda hastayı agresif steroid kullanımına bağlı olarak oluşacak yan etkilerden de korumak için gereklidir. Bu nedenle

- Hastanın astım tanısı doğrulanmalı ve astım ile karışabilecek diğer patolojiler ekarte edilmelidir.
- Astım tanısı doğrulandıktan sonra steroidin hasta tarafından doğru şekilde ve dozda kullanıldığı denetlenmelidir. Steroid alımında farmakolojik faktörler de önemlidir. İlacın gastrointestinal sistemden emiliminin az olması, enzimatik dönüşümünün az olması, hızlı elimine olması steroid dozunun yetersiz kalmasına neden olur. Bu nedenle gerekirse ilacın farmakokinetiği ile ilgili incelemeler yapılmalıdır.

- Bu olgularda dikkat edilecek bir diğ er konu ise hastanın allerjenlere ve nonspesifik uyaranlara maruziyetidir. Medikal tedavisi en uygun dozda ayarlanmış olsa bile, ortamda hastanın duyarlı olduğu allerjenlerin varlığı ya da sık olarak nonspesifik uyaranlara maruz kalması hastalığın kontrolünü bozacaktır. Bu nedenlerle SD astım tanısı öncesi allerjen eliminasyonundan ve nonspesifik tetikleyicilerin etkisi olmadığından emin olunmalıdır.
- Diğ er komorrbid durumlar (reflü, ABPA, aspirin duyarlılığı vs) araştırılmalıdır. Tüm bu değişkenler kontrol altında ise bu durumda steroid dirençli astım düşünülür.

Tedavi

- Bu olgularda steroid kesilir
- İmm nomod latuar  zellikleri bilinen bazı ilaçlar uygulanır.
- Bu ilaçlar arasında en yaygın olarak kullanılanları Cyclosporine A (CsA), Methotrexate (Mtx), altın tuzları, TAO ve intravenöz imm nglob lindir.
- Bu ilaçların steroid bağımlı astımlı olgularda steroid dozunu azaltıcı etkisi bilinmesine karşın, steroid dirençli astımda kullanımı ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır.

İLERİ YAŞTA ASTIM

İleri yaşta astım ve yaklaşık olarak %5 ile %7 arasındadır. Yaşlılıkta astım patogenezi, tanı ve tedavi prensipleri yönünden erişkin astımından hiç bir farklılık göstermez [13-17]. Ancak dikkat edilmesi gerekli bazı temel noktalar vardır.

- Komorbid durumlar iyi değerlendirilmelidir. Klinik bulgular ileri yaşta bir olguda zaten varolabilecek diğer patolojiler ile karışabilmesidir. İleri yaşta görülen kalp yetmezliği, kronik obstruktif akciğer hastalığı, pulmoner emboli gibi patolojiler de nefes darlığı ve "*wheezing*"e neden olarak astımla çok kolay karışabilir.
- Eğer tanı geç konulduğu için tedavi de geç başlanmış ise "remodelling" başlayacağı için tedaviye yanıtı daha düşük olacaktır. Üstelik nokturnal dispne hemen hemen tüm bu etiyolojilerde vardır. Bu nedenle tanı mutlaka iyi alınmış bir öykünün yanısıra çok dikkatli bir fizik inceleme ve akciğer grafisi, EKG, biyokimya ve gerekirse diğer ileri tetkikler ile doğrulanmalıdır. Bu hastalıkların bazen birlikte görülmesi bazen de diğer bir patolojinin ön planda olması astım tanısının konulmasını geciktirebilmektedir. Astım ileri yaşta olguların yaklaşık yarısında geçirilen bir üst solunum yolu enfeksiyonunu takiben ortaya çıkması öyküde bir ipucu olabilir.
- Bu olguların tanısında yaşanan güçlükler dışında bir diğer güçlük unsuru tedavidir. Tedavi prensipleri benzer olmakla birlikte özellikle ilaç yan etkileri yönünden bu olgularda dikkatli olunması gereklidir. Teofilin ile toksisite, gastrointestinal yan etkiler, kardiyak aritmiler, β_2 agonistler ile kardiyak yan etkiler ve hipopotasemi, antikolinergikler ile ise prostatizm yakınmaları yaşlı astımlı olgularda daha sık görülebildiği için daha dikkatli olunmalıdır.
- Bir diğer dikkat edilecek konu ise bu kişilerin diğer hastalıkları nedeni ile kullandıkları ilaçlar ile kullandığı astım ilaçları arasında etkileşim olup olmadığıdır.
- Hastaların inhaler cihaz kullanımları da dikkatli bir şekilde gözden geçirilmelidir.
- Bütün bu unsurlara gereken özen gösterildiğinde ileri yaş bir olguda astım başarı ile tedavi edilebilir.

MESLEKİ ASTIM

İş ortamında karşılaşılan bazı allerjenler de kişilerde duyarlanmaya ve bunun sonrasında astım gelişimine neden olmaktadır. Bu özel astım tipi mesleki astım olarak adlandırılmaktadır. Bunun dışında başlatan mesleki nedenli astım olmayıp iş yerindeki maruziyetler ile yakınmaların artmasına ise “iş ortamında artan astım” denilir. Mesleki astıma neden olan allerjenler ve ilişkili meslek gruplarıdır **[Tablo 1]** [18-22] . Mesleki astım tanısı hem medikal hem de legal yönden önem taşımaktadır. Tanının konulması kişinin iş ortamından uzaklaştırılması sonucu semptomlarının gerilemesine neden olur. Oluş mekanizmalarına göre mesleki astım immünolitik ve nonimmünolojik mekanizmalarla oluşmak üzere başlıca 2 tiptir.

a) İmmünolojik mekanizmalar ile oluşan mesleki astım: IgE aracılıklı ve IgE dışı immünolojik mekanizmalar ile oluşan astım olarak ikiye ayrılır.

IgE aracılığı ile oluşan mesleki astım: Genellikle yüksek molekül ağırlıklı maddeler ile oluşur. Hayvan ve bitki kökenli antijenler, enzimler, çeşitli ilaçlar bu gruptadırlar. Bu olgularda atopi bulunuşu ve sigara içimi hastalığın ortaya çıkışını kolaylaştırıcı özellik gösterir.

IgE dışı immünolojik mekanizmalar ile oluşan mesleki astım: Düşük molekül ağırlıklı maddeler henüz tam olarak bilinmeyen mekanizmalar ile mesleki astıma neden olurlar. İsosiyanatlar gibi çeşitli kimyasal maddeler, metaller bu gruba dahildir.

b) Nonimmünolojik mekanizmalar ile oluşan mesleki astım: Daha önceye ait solunum sistemi ile ilişkili bir semptomu olmayan olgularda buhar, toz, duman ve kimyasal maddeler gibi iritan maddelerin yoğun miktarlarına maruziyet sonucu ortaya çıkan bir tablodur. Bu tablo 'reaktif hava yolu disfonksiyonu sendromu-RADS' olarak adlandırılır.

Tanı

- Öncelikli olarak kişinin astım yakınmalarının olması, bu yakınmaların işyeri ile ilişkili olması, işyerinde mesleki astıma neden olan bir veya daha fazla sayıda etkenin bulunması gerekir.
- Bu koşulları sağlayan hastada iyi alınmış bir işyeri ve kişisel anamnezi takiben iş ortamında en az 14 gün süre ile günde 4 kez PEF takibi yapılır.

- Kişinin işte olmadığı bir diğer 14 günde de işortamı dışı PEF takipleri yapılır. İş ortamında PEF'te düşme olması, çalışmadığı günlerde ise düzelme olması mesleki astım lehine alınacak bir noktadır.
- Bu olgularda metakolin ile yapılan nonspesifik provokasyon testi genelde pozitiftir.
- Bunun dışında duyarlı olduğu ürün ile inhalasyon yolu ile spesifik provokasyon testleri yapılarak tanıya ulaşılmalıdır. Bu testlerin bu konuda uzmanlaşmış merkezlerde yapılması uygundur.

Tedavi

- Tedavide astımının mesleki olduğu kanıtlanmış bir kişinin astım tedavisi düzenlenerek işini değiştirmesi sağlanmalıdır.
- Sosyal bazı nedenlerle bu mümkün olamıyor ise işortamı koşullarının iyileştirilmesi (havalandırma, maske takılması, izinlerin tekrar gözden geçirilmesi vs.) gerekir.

Kaynaklar

22. Nordenstedt H, Nilsson M, Johansson S, et al. The relation between gastroesophageal reflux and respiratory symptoms in a population-based study: the Nord-Trøndelag health survey. *Chest* 2006; 129:1051.
23. Harding SM. Gastroesophageal reflux: a potential asthma trigger. *Immunol Allergy Clin North Am* 2005; 25:131.
24. Han WW, Chiou E, Obstein KL, Tignor AS, Whitlock TL. The efficacy of proton pump inhibitors for the treatment of asthma in adults: a meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2011 11;171:620-9.
25. Pacheco-Galván A, Hart SP, Morice AH. Relationship between gastro-oesophageal reflux and airway diseases: the airway reflux paradigm. *Arch Bronconeumol.* 2011;47:195-203.
26. McCallister JW, Parsons JP, Mastronarde JG. The relationship between gastroesophageal reflux and asthma: an update. *Ther Adv Respir Dis.* 2011;5:143-50.
27. Parsons JP, Mastronarde JG. Gastroesophageal reflux disease and asthma. *Curr Opin Pulm Med.* 2010;16:60-3.
28. Wang W, Li JJ, Foster PS, Hansbro PM, Yang M. Potential therapeutic targets for steroid-resistant asthma. *Curr Drug Targets.* 2010;11:957-70.
29. Adcock IM, Ford PA, Bhavsar P, Ahmad T, Chung KF. Steroid resistance in asthma: mechanisms and treatment options. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2008;8:171-8.
30. Ito K, Chung KF, Adcock IM. Update on glucocorticoid action and resistance. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:522-43.
31. Loke TK, Sousa AR, Corrigan CJ, Lee TH. Glucocorticoid-resistant asthma. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2002;2:144-50.
32. Ito K, Mercado N. Therapeutic targets for new therapy for corticosteroid refractory asthma. *Expert Opin Ther Targets.* 2009;13:1053-67.
33. Marwick JA, Adcock IM, Chung KF. Overcoming reduced glucocorticoid sensitivity in airway disease: molecular mechanisms and therapeutic

- approaches. *Drugs*. 2010;70:929-48
34. Jones SC, Iverson D, Burns P, Evers U, Caputi P, Morgan S. Asthma and ageing: an end user's perspective--the perception and problems with the management of asthma in the elderly. *Clin Exp Allergy*. 2011;41:471-81.
 35. Cousens NE, Goeman DP, Douglass JA, Jenkins CR. The needs of older people with asthma. *Aust Fam Physician*. 2007;36:729-31.
 36. King MJ, Hanania NA. Asthma in the elderly: current knowledge and future directions. *Curr Opin Pulm Med*. 2010;16:55-9.
 37. Barua P, O'Mahony MS. Overcoming gaps in the management of asthma in older patients: new insights. *Drugs Aging*. 2005;22:1029-59.
 38. Barnard A, Pond CD, Usherwood TP. Asthma and older people in general practice. *Med J Aust*. 2005;183(1 Suppl):S41-3.
 39. Henneberger PK, Redlich CA, Callahan DB, Harber P, Lemièrè C, Martin J, Tarlo SM, Vandenplas O, Torén K; ATS Ad Hoc Committee on Work-Exacerbated Asthma. An official american thoracic society statement: work-exacerbated asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:368-78.
 40. Budinger GR, Mutlu GM. Update in environmental and occupational medicine 2010. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:1614-9.
 41. de Groene GJ, Pal TM, Beach J, Tarlo SM, Spreeuwiers D, Frings-Dresen MH, Mattioli S, Verbeek JH. Workplace interventions for treatment of occupational asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 May 11;(5):CD006308.
 42. Peden DB, Bush RK. Advances in environmental and occupational respiratory disease in 2010. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:696-700.
 43. Cowl CT. Occupational asthma: review of assessment, treatment, and compensation. *Chest*. 2011;139:674-81.

Tablo 1. Mesleki astımda önemli allerjenler

Allerjen kaynakları	Risk altındaki grup
Bitkisel	
Hububat	Hububat işi ile uğraşanlar
Buğday, çavdar, soya tozu	Fırıncılar, pastacılar, değirmenciler
Lateks	Sağlık çalışanları
Kahve çekirdeği	Kahve kavuranlar
Hayvansal	
Hayvan proteinleri	Hayvan laboratuvarında çalışanlar ve hayvan besleyenler
Karides, yengeç	
Yumurta proteinleri	Bu gıdaları işleyenler Yumurta üreticileri
Enzimler	
Bacillus subtilis proteazları	Deterjan sanayisinde çalışanlar
Pancreatin, papain, pepsin	Farmasötik endüstrisi çalışanları
Fungal amilaz	Fırıncılar
Odun tozları	
Batı kızıl sediri, kırmızı odun	Marangoz, doğrama işleri
Kimyasallar	
Diisosiyanatlar	Poliüretan, plastik, vernik, cila işinde çalışanlar
Asit anhidritler	Eposki reçineleri, plastik işçileri
Kompleks aminler	Fotoğrafçılar, matbaacılar
Azodiokarboamid	Plastik, lastik/kauçuk işçileri
Reaktif boyalar	Tekstil işçileri
Metil metakrilat	Metal kaplama işçileri
Metaller ve diğerleri	
Platin tuzları	Platin üretim ve işleme işçileri
Kobalt	Ağır metal öğütümü işçileri
Krom, Nikel	Metal kaplama işçileri

Alüminyum	Alüminyum sanayi çalışanları
-----------	------------------------------

Tablo 1. Astımda tetikleyici faktörler

Nonspesifik tetikleyiciler	Spesifik tetikleyiciler (Allerjenler)
Sigara dumanı	İç ortam allerjenleri
İç-dış ortam hava kirliliği	Ev tozu akarı
Solunum yolu enfeksiyonları	Hamamböceği
Emosyonel tetikleyiciler	Küf mantarları
Gastroösafagial reflü	Kedi/köpek
İlaçlar	Dış ortam allerjenleri
Toz	Polenler
Kokular	Küf mantarları
Nemli ortam	Mesleki allerjenler
Egzersiz	

Şekil 1. Astımda önemli rol alan inhalan (solunum yolu ile alınan) allerjenler

