

### BÖLÜM 1.3 PATOGENEZ

#### ANAHTAR NOKTALAR

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

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

#### Hava yolu inflamasyonunun temel özellikleri

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

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

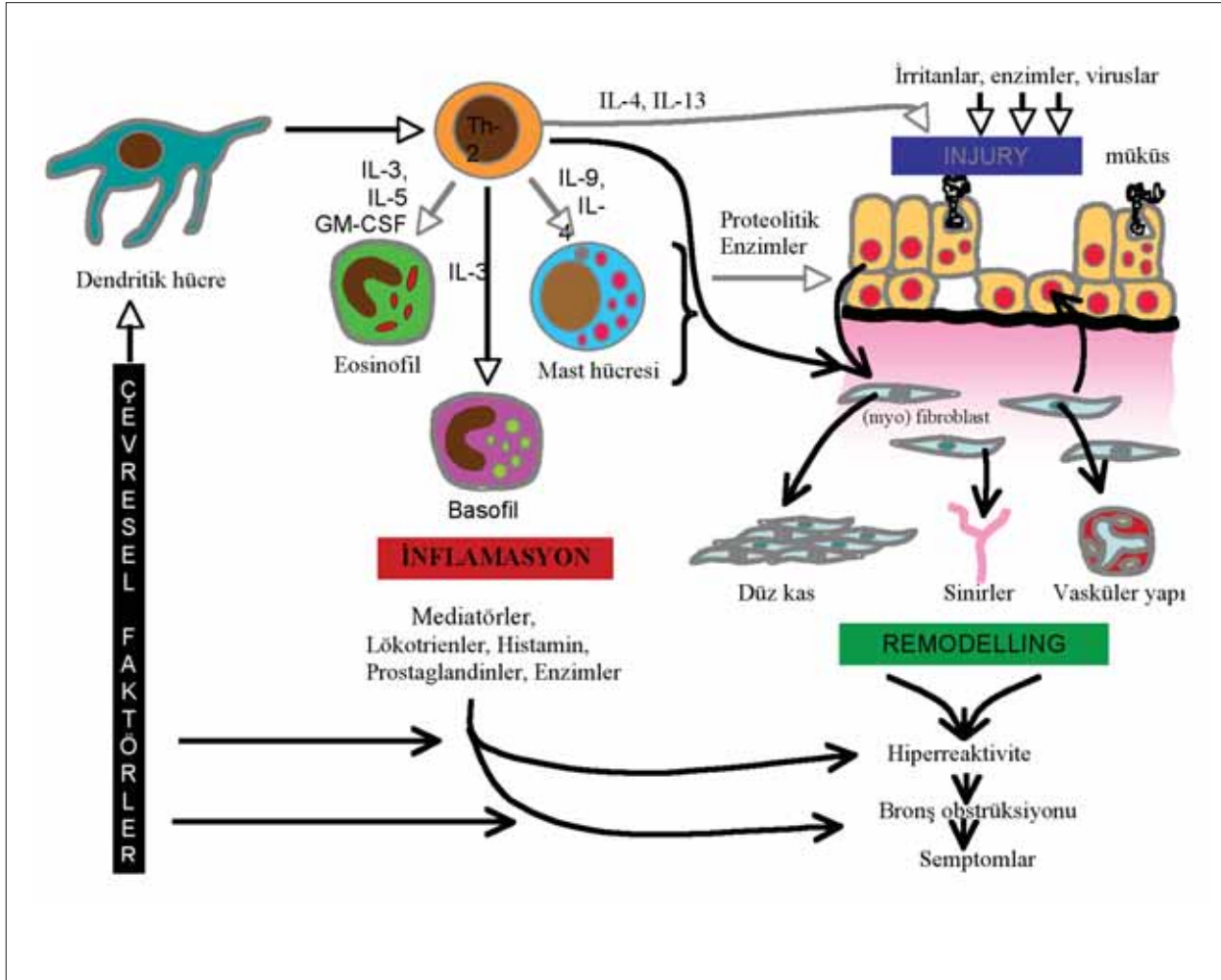
var hücreler olup ayrıca epitel, düz kas, endotel hücreleri; fibroblastlar, miyofibroblastlar ve hava yolları sınırları da inflamasyonda rol alan hava yolu yapısal hücreleridir (3-11).

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

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

#### Fizyopatoloji

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



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

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

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

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

#### KAYNAKLAR

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

## BÖLÜM 2

### TANI VE SINIFLAMA

#### ANAHTAR NOKTALAR

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

#### GİRİŞ

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

#### KLİNİK TANI

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

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

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

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

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

#### Bazı Astım Fenotiplerinin Tanısı

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

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

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

## TANI VE TAKİP İÇİN KULLANILAN TESTLER

### SOLUNUM FONKSİYONLARININ ÖLÇÜMÜ

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

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

Reverzibilite ve değişkenlik kavramları, spontan olarak veya ilaçlara yanıt sonucunda ortaya çıkan ve semptomlardaki değişikliklere paralel oluşan hava akımı kısıtlamasındaki değişiklikleri ifade eder. Reverzibilite terimi genellikle FEV<sub>1</sub> (veya PEF) değerinde kısa (hızlı) etkili bronkodilatörlerin etkisiyle veya inhaler kortikosteroidler gibi kontrol edici ilacın uygulanmasından günler veya haftalar sonra daha yavaş ortaya çıkan düzelmeyi ifade eder (13). Değişkenlik kavramı ise zaman içerisinde semptomlar ve solunum fonksiyonlarındaki iyileşme ve kötüleşmeleri kastetmektedir. Değişkenlik bir günün içinde olabileceği gibi, günler, aylar veya mevsimler arasında da olabilir. Öyküde bu şekilde bir değişkenliğin varlığı astım tanısının önemli bir özelliğidir. Bunun yanında değişkenlik astım kontrol değerlendirmesinin de bir bölümünü oluşturur.

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

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

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

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

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

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

PEF metreler ucuz, taşınabilir ve hastanın evde hava akımı değerlerini günlük takip edebilmesi için ideal araçlardır. Hastanın tedaviye uyumunu artırabilir. Bununla birlikte PEF değeri, ne çocuklarda ne de erişkinlerde diğer solunum fonksiyon testleri ile (FEV<sub>1</sub> gibi) korele olmayabilir.

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

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

**Erken reverzibilite:** FEV<sub>1</sub>'de bazal değere göre >%12 veya > 200 ml, PEF değerinde %20 artış olması (4 puf salbutamol :400 mikrogram veya 4 puf terbutalin: 1000 mikrogramdan 15-20 dakika sonra)

Şekil 2.1 Erken reverzibilite

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

**Şekil 2.2** Günlük PEF değişkenliği formülü

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

**PEF takibinin astımda yeri (1,14):**

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

**HAVA YOLU DUYARLILIĞININ ÖLÇÜLMESİ**

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

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

**İNFLAMATUAR BELİRTEÇLER**

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

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

**ALLERJİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

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

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

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

**DİĞER TETKİKLER**

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

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

**AYIRICI TANI**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Tanıda zorluklar

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

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

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

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

### ASTIM SINIFLAMASI

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

### Astım ağırlığı ve kontrol kavramı

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Haftada birden az semptomlar

Kısa ataklar

Gece semptomları ayda ikiden az

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

Semptomlar haftada birden fazla, günde birden az

Ataklar aktivite ve gece semptomlarını etkileyebilir

Gece semptomları ayda ikiden fazla

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

Semptomlar günlük

Ataklar aktivite ve uykuyu etkileyebilir

Gece semptomları haftada birden fazla

Günlük hızlı etkili inhaler beta agonist kullanımı

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

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

Günlük semptomlar

Sık eksezerbasyon

Sık gece semptomları

Fiziksel aktivitelerde kısıtlanma

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

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

**KAYNAKLAR**

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



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

## BÖLÜM 3

### ASTIM İLAÇLARI

#### ANAHTAR NOKTALAR

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

#### GİRİŞ

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

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

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

#### ASTIM İLAÇLARI:

##### Uygulama Yolu

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

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

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

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

#### KONTROL EDİCİ İLAÇLAR

##### İnhaler steroidler

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

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

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

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

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