

Çocukluk Çağında Kronik Astma Tedavisi

Bülent Enis ŞEKEREL*, Ömer KALAYCI**

* Yrd.Doç.Dr.Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Allerji ve Astma Ünitesi,

** Doç.Dr.Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Allerji ve Astma Ünitesi, ANKARA

Astma havayollarının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Astmanın uygun ve doğru tedavisi çocukluk çağında ayrı bir önem taşır çünkü astma:

- çocukluk çağının en sık rastlanan kronik hastalığıdır

- semptomları çocukların % 50 - 80`inde 5 yaşın altında başlar

- uygun tedavisi ile ileri yaşlarda ortaya çıkabilecek olan irreverzibl hava yolu obstrüksiyonu önlenir.

Astma morbidite ve mortalitesine yol açan faktörlerin başında tanı konamaması ve yetersiz tedavi uygulanması gelir. Çocuklarda astma tedavisine geçmeden önce astma tedavisi ile ulaşılmak istenen sonuçların gerçekçi olarak belirlenmesi gereklidir. Astma hastaların birçoğunda etkin olarak kontrol edilebildiği halde halen elimizde astmadan kür sağlayacak bir tedavi şekli yoktur.

Çocukluk çağında astma tedavisinin belki de en önde gelen ve önemli amaçlarından biri astmanın gelişmesini önlemek olmalıdır. Astmanın genetik eğilimlerin ve çevresel faktörlerin birlikteliği sonucu ortaya çıkan bir hastalık olduğu kabul edilir. Farklı çevrelerde yetişen ikiz çocuklar üzerinde yapılan çalışmalar çevre koşullarının genetik yapı ile olan ilişkisini açıkça ortaya koymuştur (1). Astma ve astmayla birlikte allerjik rinit ve diğer atopik durumların gelişmesi ile ilgili olarak insan genomunda çeşitli bölgeler sorumlu tutulmuştur (2-5). Halen astma ile ilişkisi kesin olarak bilinmeyen bu genetik bölgeler üzerinde kontrol sağlanamıyor olması çocuklarda astma gelişmesinin önlenmesi ile ilgili çabaları çevresel faktörler ve yaşam tarzının kontrolü üzerinde yoğunlaştırmıştır. Bu çabalar özellikle astma

gelişmesi bakımından yüksek risk taşıyan, yani hem anne ve hem babasının veya bunlardan birisinin atopik olduğu bebeklerde (6,7), uygulanması önerilen önlemler dizisidir. "Primer önleme stratejileri" olarak adlandırılan bu önlemler şu şekilde özetlenebilir:

- **Ev içi ortam:** Küçük çocuklar zamanın büyük bölümünü ev içinde ve anneleri ile birlikte geçirirler. Genetik bakımdan risk grubunu oluşturan bebeklerin ev içi allerjenlere erken dönemde ve yoğun olarak maruz kalmalarının astma prevalansındaki artışla korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (8). Bu allerjenler arasında en önemlileri ev tozu akarları, mantarlar ve kedi ve hamamböceği gibi hayvan kökenli olanlardır. Daha fazla sayıda kontrollü çalışmalara gereksinim olmakla beraber bu ev içi allerjenlerle karşılaşmanın azaltılması astmanın önlenmesi için en yararlı ve önemli önlem olarak görülmektedir.

- **Sigara içimi:** Sigara içimi solunum yolu hastalıkları için bilinen en önemli önlenir risk faktörüdür. Anne ve babası veya bunlardan birisi sigara içicisi olan çocuklarda astma riski artmıştır (9,10). Çocukların soluduğu havadaki sigara dumanının ortadan kaldırılması astma gelişme riskini azaltacak önlemlerin başında gelir.

- **Doğum ağırlığı:** Orantısız fetal büyüme (başın büyük, gövdenin küçük olması) ve sıklıkla bununla birlikte görülen düşük doğum ağırlığı (<2500 gr) çocukluk çağı ve adölesan döneminde astma gelişmesi için risk faktörü olabilir (11). Bunun mekanizması bilinmemektedir ancak beslenme bozukluklarının veya viral etkenlerin immünolojik mekanizmalar üzerine olan olumsuz etkisinin neden olabileceği düşünülmektedir. Prematüritenin ve düşük doğum ağırlığına yol açan diğer nedenlerin önlenmesi astma gelişmesinin önlenmesinde yararlı olabilir.

- **İnfeksiyonlar:** Viral solunum yolu infeksiyonları küçük çocukların tekrarlayan bronşit veya bronşiolit geçirmesine neden olurlar. Birçok çalışmada bu çocuk-

Geliş Tarihi: 30.05.1997

Yazışma Adresi: Dr.Bülent Enis ŞEKEREL
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Pediatrik Allerji ve Astma Ünitesi, ANKARA

ların ileriki yaşlarda astma gelişmesi için önemli risk altında olduğu öne sürülmüştür (12,13). Her ne kadar viral infeksiyonların direkt olarak astmanın başlamasına yol açtığına dair net bir kanıt olmasa da hastalığın gelişmesine bir katkıda bulunduğu kabul edilir. Viral infeksiyonların engellenmesi için kreşlerde aşırı kalabalığın önlenmesi ve risk altındaki çocukların gelecekte respiratuar sinsityal virus gibi olası etkenlere karşı aşılansması düşünülebilir.

- **Diet:** Majör besin allerjenlerinin bebeklik döneminde eliminasyonunun astma gelişmesi üzerine etkisi kesin olarak bilinmemektedir. Eliminasyonun atopik durumları, özellikle egzemayı azalttığı öne sürülmüşse de (14), bu konuda astma ile ilgili kesin bir öneride bulunmak mümkün değildir. Bu konu ile ilgili olarak American Academy of Allergy Asthma and Immunology yüksek risk bebeklerde özellikle anne sütü ile beslenmenin önemini vurgulamakta ve katı gıdaların başlanmasının geciktirilmesini önermektedir

- **Ev dışı çevre:** Hava kirliliğinin etkisi son yıllarda üzerinde daha fazla durulan bir konudur. Yüksek ozon düzeylerinin havayolunu diğer etkenlere karşı duyarlı hale getirdiği, sülfür dioksit ve nitrojen oksitlerin solunum sistemi semptomlarını artırdığı bildirilmiştir. Ancak hava kirliliği-astma arasındaki ilişki halen kesinlik kazanmamıştır (15).

Astma tedavisinin amaçları ve bu amaçlara ulaşmak için izlenmesi gereken yol 1992 yılında yayınlanan ve 1995 yılında tekrar gözden geçirilen (16,17) Uluslararası Uzlaşma raporunda özetlenmiştir.

Amaçlar

1. Semptomların kontrolünün ve bunun devamının sağlanması
2. Astma ataklarının önlenmesi
3. Solunum fonksiyonlarının mümkün olan en iyi düzeyde tutulması
4. Egzersiz dahil olmak üzere normal aktivitenin sağlanması
5. İrreversibl havayolu obstrüksiyonunun önlenmesi
6. Astma mortalitesinin önlenmesi

Tedavi Basamakları

1. Hasta eğitimi
2. Astma semptomlarına yol açan faktörlerin kontrolü: nonfarmakolojik ikincil önleme
3. Astma şiddetinin semptom skorları ve objektif solunum fonksiyon testleriyle belirlenmesi
4. Uzun dönem tıbbi tedavinin her hasta için bireysel olarak planlanması

5. Akut atakların tedavisinin her hasta için bireysel olarak planlanması

6. Sürekli ve düzenli klinik izlemin sağlanması

1. HASTA EĞİTİMİ: Astma tedavisinin başarıya ulaşması için ilk koşul hastaların eğitimidir. Astma tedavisinde hasta eğitimi devamlı bir süreç olarak ele alınmalıdır. Eğitimin temel amacı hasta ve hasta ailesinin belirlenen tedavi planına göre değişik durumlarda ilaç kullanımını ayarlayacak bilgi ve becerilerle donanımını sağlamaktır.

Bunun için hasta ile işbirliği yapılmalı; eğitimin sürekliliği sağlanmalı; tedavi beklentileri hasta ile tartışılmalı ve hastanın korku ve endişeleri ortaya konmalıdır. Hasta ve/veya ailesinin şu konularda eğitimi sağlanmalıdır:

- Astma tanısı
- Astma tedavisinde kullanılan rahatlatıcı (bronkodilatörler) ve kontrol ediciler (antiinflamatuvar tedavi) arasındaki farklar
- İnhale ilaçların kullanımı
- Semptomların önlenmesi için gerekli önlemler (çevre kontrolü gibi)
- Astmanın kötüleşme işaretleri
- Astmanın izlemi
- Nasıl ve ne zaman doktora başvurulması gerektiği

Bu konularda hasta eğitildikten sonra hastaya tedavisinde izleyeceği yolu belirten bir plan verilmeli ve yapılan planlar belli aralıklarla denetlenmeli, gözden geçirilmeli ve güçlendirilmelidir.

2. ASTMA SEMPTOMLARINA YOL AÇAN FAKTÖRLERİN KONTROLÜ: NONFARMAKOLOJİK İKİNCİL ÖNLEME: Tetik çekici faktörlerin saptanması ve bunlardan sakınılması astma tedavisinin en önemli basamaklarından birini oluşturur çünkü bu şekilde hem kronik semptomlar ile atakların sayı ve şiddeti hem de ilaç tedavisine olan gereksinim azaltılabilir. Bu bölümde çevre kontrolü yolu ile astma tedavisine sağlanacak katkılar üzerinde durulacaktır. Bronşial astmalı çocuklarda semptomların % 80-90 oranında allerjilere bağlı olması çevre ile ilgili önlemleri çocukluk çağında çok önemli kılmaktadır.

a. Ev tozu akarları: Ev tozu akarları en önemli ev içi allerjenleridir. Ev tozu akarlarının astma, allerjik nezle ve hatta egzema yakınmalarını başlattığını ve akar düzeylerinin düşürülmesi ile yakınmalarda belirgin bir azalma sağlanabileceğini biliyoruz (8,18) .

Akarlar temel olarak yataklarda, halılarda ve kumaşla örtülü mobilyalarda yaşarlar. Mobilya ve diğer eşyaların yüzeyinde biriken tozda çok bulunmazlar. Ev

tozu akarları sıcak ve nemli ortamlarda yaşamayı severler. Akarlar çok kuru, çok soğuk ve çok yüksek rakımlı yerlerde yaşayamazlar. Günümüzde artık ısı akarların yaşamaya ilgili bir faktör olarak önemini kısmen kaybetmiştir çünkü evler serin tutulsa bile akarlar yataklar gibi ılık yerlerde kolayca büyüyebilirler.

Akar kontrolü için uygulanabilecek 3 genel yöntem vardır:

- Akarların içinde yoğun olarak yaşadıkları halı, kumaş kaplı mobilya ve tüylü oyuncaklar kaldırılabilir.

- Akarlarla hasta arasına fiziksel engeller yerleştirilebilir. Örneğin yatak şilteleri ve yastıkların üzerine plastik örtüler geçirilebilir.

- Akarlar yaşadıkları yerden yıkanarak da kısmen uzaklaştırılabilir.

Akar kontrolü genellikle yatak odasından başlar. Çünkü hem akarlar yatak ve örtüleri içinde çok yerleşirler hem de günün önemli bir bölümü yatak içinde geçirilir. Yatak odasında geçirilen 8-12 saat boyunca akarlarla temasın azaltılması yakınlıkları azaltmakta çok önemli bir adım olur.

Akar kontrolü yatak odasında yastık, şilte ve somyaların geçirgen olmayan plastik veya vinil örtülerle kaplanması ile başlamalıdır. Aynı uygulama yatak odasındaki boş yataklar için de yapılmalıdır. Plastik örtüler bu nesnelere tamamen kaplamalı ve fermuarla tamamen kapatılmalıdır. Plastik örtüler haftada bir kere nemli bir bez veya süngerle silinmelidir (19,20).

İkinci basamak yatak odasından gereksiz olan bütün kumaş eşyayı ve tüylü oyuncakları çıkarmak olmalıdır. Oyuncakları yıkamak yararlı olursa da ne kadar yıkanırsa yıkansın tüylü oyuncaklardan akarlar tamamen uzaklaştırılmaz. Tüylü oyuncakların bir diğer sakıncası da küçük çocukların sıklıkla onlarla birlikte uyumasından kaynaklanır ki bu mümkün olabilecek maksimum temasa yol açacağı için çok sakıncalıdır.

Tüm yatak çarşafı en az iki haftada bir sıcak suyla yıkanmalıdır. Suyun ne kadar sıcak olması gerektiği her zaman tartışma konusu olmuştur. Artık 55°C'nin üzerindeki ısıların akarların %90'ından fazlasını öldürdüğünü biliyoruz (21).

Her ne kadar akarlar bazı yastıkların içinde diğerlerinden daha iyi yaşarlarsa da hiçbir yastık akarlar bakımından allerjensiz değildir. Kuştüyü ve kaztüyü yastıklara birçok insanın reaksiyon göstermesi nedeniyle eskiden bu maddelerin çok önemli allerjenler olduğu düşünülmekteydi. Ancak artık bunlarla ilgili esas sorunun bu maddeler içinde yaşayan akarlar olduğu anlaşılmıştır.

Yatak odasından eğer mümkünse bütün kumaş eşyalar çıkarılmalıdır. Döşemeli mobilyalar kaldırılmalı

ve kumaş perdeler değiştirilmelidir. Bazı allerjistler kitap gibi toz tutan eşyaların da kaldırılmasını önerirlerse de yüzey tozu akarlar için çok önemli olmadığı için haftada bir-iki kere toz alınması yeterlidir.

Bir odada akarlar için en önemli kaynakların başında halılar ve özellikle de duvardan-duvara halılar gelir. Halılar uzaklaştırıldıktan sonra zemin haftada bir ıslak bezle silinmeli veya tozu alınmalıdır. Halıların elektrik süpürgesi ile daha sık süpürülmesi sıklıkla halıların kaldırılmasına alternatif olarak sunulur. Bu çözüm hiçbir zaman halıların kaldırılması kadar etkili değildir çünkü akarlar ve onların dışkıları halıların içine öyle gömülür ki bunların elektrik süpürgesi ile temizlenmesi mümkün olmaz. Bazı üreticiler kendi elektrik süpürgelerinin akarları halılardan temizlemede çok etkili olduğunu öne sürmekteyselerse de halılardaki akar derişiminin süpürmeden etkilenmediği gösterilmiştir. Yani akar allerjenlerinin halılardaki rezervuarı o kadar büyüktür ki toz ile birlikte ortadan kaldırılan akar miktarı uzun süpürmelerle dahi değişmez.

Bütün ev içi allerjenleri için geçerli olan bir diğer kontrol yöntemi oda havalandırılmasının artırılmasıdır. Pencerenin açılması bile havalandırmayı önemli ölçüde artırarak allerjen miktarını azaltacaktır.

Akarlar nem oranının %55'in üzerinde olduğu yerlerde en iyi ürerler, sürekli olarak %45'in altında olduğu ortamlarda ise iyi üreyemezler. Ayrıca rutubet %55'i aştıkça akar büyümesi ve allerjen üretimleri (dışkıları) artar. Yani rutubeti azaltacak her türlü önlem akarlar maruz kalınmasını azaltacaktır. Solunum yolu problemlerinde özellikle çocuklarda sıklıkla başvuru olan buhar uygulamalarıdır. Gerçekte solunum yollarını yumuşatıcı bir etkisi olsa da akar allerjisi olanlar için zararlı etkilere de yol açabilir. Bu nedenle akar allerjisi olan çocukların odalarında buhar makineleri ve nemlendiriciler tamamen kaldırılmalıdır.

Belirgin akar allerjisi olan hastalar için korunmadaki bir sonraki basamak yatak odasındaki uygulamaların evin diğer bölümlerine yayılmasıdır. Özellikle çok zaman harcanan bir veya iki oda üzerine yoğunlaşmak uygun olur.

Hava temizleyicilerinin akar kontrolündeki rolü belirlenmemiştir ve bu nedenle kullanılması önerilmemektedir. Akar allerjenleri oldukça büyük parçalar halinde taşınır ve yerden kalktıktan sonra yalnızca çok kısa bir süre havada kalırlar. Yani akar allerjenlerinin yalnızca çok küçük bir bölümü havada bulunur. Allerjenin büyük bir bölümü yatak halı ve mobilyanın üzerinde bulunur. Hava temizleyicileri yalnızca havada bulunan allerjeni temizleyeceği için en etkili makineler bile akar miktarını önemli bir ölçüde azaltamaz.

Halılardaki akar miktarını azaltmak için halen çeşitli kimyasal maddeler vardır. Bunlardan biri tannik asit çözeltilisidir. Bu kimyasal madde akar allerjenlerini yıkıma uğratarak etkisini gösterir. Diğer grup ise benzyl benzoate, pyrethoidler, primiphos methyl ve sıvı nitrojen gibi akarisitlerdir. Tannik asitten farklı olarak akarları öldürürler. Her iki grubun da astma tedavisinde kesin etkili olduğunu gösteren bir bilgi elimizde henüz yoktur. Bu nedenle rutin kullanımları önerilmemektedir.

Ev tozu akarları için alınacak önlemler şu şekilde özetlenebilir:

- Şilte ve yastıkların vinil veya plastik kılıflarla kaplanması
- Tüylü oyuncakların kaldırılması
- Üzeri kumaşla döşeli olan bütün eşyaların yatak odasından çıkarılması
- Tozun kontrol edilmesi
- Sık sık temizlik yapılması
- İyi havalandırma sağlanması
- Nemlendirici (buhar yapıcı) kullanılmaması
- Yatak odasındaki halıların kaldırılması
- Akarisitler ve akar allerjenlerini denatüre eden ürünlerin kullanılması.

b. Evcil hayvanlar: Bunlar arasında en fazla sorun yaratan kedilerdir. Majör kedi allerjisi (Fel d I) küçük partiküller halinde havada bulunur ve ev tozu akarlarının aksine uzun süreler havada asılı kalabilirler. Bunlar kolaylıkla kumaş ve duvar gibi yüzeylere de tutunabilirler. Bu nedenle bir evden kedi uzaklaştırıldıktan ancak 3 ay kadar sonra düşük antijen düzeylerine ulaşılabilir (22). Kedi allerjisi olan astmalı bir hasta için en etkili yöntem, varsa kendi evinden kediyi uzaklaştırması ve kedinin bulunduğu ortamlara girmekten sakınmasıdır. Ancak bunun yapılamadığı durumlarda haftalık yıkamanın allerjen yükünü azalttığı öne sürülmüştür (23).

Köpekler, kediler kadar sık rastlanan ve güçlü allerjen kaynağı değildirler. Köpek allerjisi olan hastalar için tek seçenek bu hayvanların uzaklaştırılmasıdır.

c. Ev içi böcekleri: En önemlisi hamam böcekleridir (cockroach) (24). Hamam böceği karışımları ile deri testi yapılarak hastanın allerjisi konusunda fikir edinilebilir. Allerji saptandığı takdirde hayvanların ortadan kaldırılması tek çözümdür.

d. Ev içi mantarları: En önemlileri aspergillus ve penicillium cinsleridir. Yeterli nem ve organik besinlerin olduğu yerlerde ürerler. Nem gidericiler ve klimalar yardımıyla nemin % 50'den aşağı düşürülmesi ve mantarlarla yüklü halı ve duvar kaplamalarının uzaklaştırılması yararlı olur.

e. Ev dışı allerjenleri: Ev dışı allerjenler çayır, ot ve ağaç polenleri ile mantar sporlarıdır. Allerjisi olanların bunlardan tamamen sakınması mümkün değilse de sayılarının yüksek olduğu dönemlerde ev içinde kalmak, evin pencerelerini bu mevsimlerde kapalı tutmak yararlı olabilir.

f. Besin allerjenleri: Besin allerjileri küçük çocuklarda nadir olarak astma semptomlarından sorumlu olabilir. Besin allerjisi tanısı koyabilmek için deri testleri yeterli değildir. Mutlaka çift kör, plasebo kontrollü provokasyon testinde pozitif yanıt alınması gereklidir (25). Bunun yapılamadığı durumlarda kuşkulanan besinin bir süre eliminasyonu ile semptomların kaybolduğunu; tekrar verildiğinde ise semptomların ortaya çıktığının gözlenmesi tanı için kullanılabilir. Bu durumda sorumlu besin elimine edilmelidir.

Katkı maddelerinden sülfidler astma ataklarından sıklıkla sorumlu tutulmuştur. Tartrazin, benzoat monosodium glutamat gibi diğer katkı maddelerinin astmada, eğer varsa bile, minimal bir etkileri olduğu kabul edilmektedir.

g. Hava kirliliği: Ev içinde en önemli kirlenici sigara dumanıdır ve astmalı hastaların sigara dumanından mutlak surette sakınmaları gereklidir.

Dış ortamlardaki hava kirliliği astma semptomlarındaki artıştan sorumlu tutulmuştur (26). Sülfür dioksit ve ozonun hava yolu hiperreaktivitesini artırdığı gösterilmiştir (27). Uluslararası Astma Uzlaşma Raporunda hava kirliliğinin arttığı durumlarda hastalara aşağıdaki önerilerde bulunulmaktadır (17).

- Gereksiz fiziksel aktivitelerden sakınılması.
- Sigara dumanından sakınılması.
- Toz, parfüm, boya, duman gibi havayolu iritanlarından sakınılması
- Solunum yolu enfeksiyonu olan hastalarla temasından sakınılması
- Olabildiğince ev içinde kalıp kirli hava ile temasın azlatılması. Zorunlu hallerde dışarı çıkmadan önce kısa etkili bronkodilatör alınması.
- Uzun süreli bir hava kirliliği bekleniyorsa, bir süre için yörenin terkedilmesi
- Yoğun hava kirliliği durumlarında kullanılmak üzere bir tedavi şemasının doktor ve hasta tarafından önceden formüle edilmesi.

h. İlaçlar: Duyarlı hastalarda aspirin ve nonsteroid antiinflamatuvar ajanlar astma atağını ortaya çıkarabilir. Reaksiyon öyküsü veren hastalar bu ilaçları kesinlikle kullanmamalıdır (28). Beta blokörler oral veya göz damlası olarak alındığında bronkospazma neden ola-

bilirler (29). Astmalı hastalarda çok dikkatle kullanılmalıdır.

i. İnfluenza aşısı: Orta ve ağır astmalı hastalara her yıl influenza (grip) aşısı önerilmektedir (17).

j. Spesifik immünoterapi: Mevsimsel polinozisin tedavisi için 1911 yılından beri kullanılmasına rağmen spesifik immünoterapinin allerjik astma tedavisindeki rolü halen tartışmalıdır. Tek allerjen duyarlılığına bağlı allerjik astmada immünoterapinin allerjenlere havayolu duyarlılığını azalttığı, allerjenle doğal karşılaşma ile ortaya çıkan semptom ve bulguları azalttığı, ve bazı durumlarda da havayolu bazal fonksiyonlarında düzelme sağladığı gösterilmiştir (30,31). Multipl allerjen duyarlılığında ise durum farklıdır. Adkinson FA ve arkadaşları multipl (2-7 allerjen) allerjen duyarlılığı olan orta-ağır perennial astmalı 121 çocuk üzerinde gerçekleştirdikleri çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmayla (32) bu konuya önemli ölçüde ışık tutmuşlardır. Ortalama 2 yılın üzerinde bir izlem süresinde uygun farmakolojik tedavi alan multiple allerjen duyarlı orta ağır perennial astmalı çocuklarda allerjen immünoterapisinin plaseboya göre bir üstünlüğü olmadığı gösterilmiştir. Bu, tek allerjen-multipl allerjen immünoterapileri arasındaki farkı ortaya koyması bakımından önemlidir. Uluslararası Astma Uzlaşma Raporunda spesifik immünoterapiyle ilgili şu öneriler sıralanmıştır (17):

- Spesifik immünoterapi yalnızca allerji eğitimi almış ve anaflaktik reaksiyonların tedavisini bilen doktorlar tarafından yapılmalıdır.

- Spesifik immünoterapi uzaklaştırılmayan antijenlere bağlı semptomları olan hastalarda ve ancak optimum farmakolojik tedaviye yeterli yanıt alınamıyorsa düşünülmelidir.

- Multipl allerjen duyarlılığı olan ve/veya nonallerjik uyarılara duyarlı olan hastalar spesifik immünoterapiden yarar görmeyebilir

- Çocuklarda ve genç erişkinlerde spesifik immünoterapi daha etkilidir.

- Spesifik immünoterapiye bağlı ölümcül reaksiyonlar ve diğer istenmeyen sistemik reaksiyonlar semptomatik hastalarda daha siktir. Bu nedenle emniyet açısından astmalı hastalar injeksiyon sırasında mutlaka asemptomatik olmalıdır.

- Enjeksiyondan sonra hasta en az 30 dakika gözlenmelidir.

- Farmakolojik tedavi ile FEV1 veya PEF öngörülenin en az %70'i olmalıdır.

- Spesifik immünoterapi yalnızca etkinliği kanıtlanmış antijenlerle yapılmalıdır.

3. ASTMA ŞİDDETİNİN BELİRLENMESİ VE TEDAVİNİN PLANLANMASI (17): Tedavinin bir sonraki basamağı olan astma şiddetinin belirlenmesi ve tedavinin planlanmasına geçmeden önce kronik astma tedavisinde kullanılan ilaçları ve bunların çocuklarda yaş gruplarına göre tercih edilen kullanım şekillerini kısaca gözden geçirmek yerinde olacaktır.

Astma Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

Bronşial astma tedavisinde ilaçlar semptomların ve hava yolu obstrüksiyonun oluşmasını önlemek ve oluştuğunda ise gidermek amacı ile kullanılırlar. Astmayı uzun dönemde kontrol edenler (controllor) ve semptomları kısa sürede giderenler (rahatlatıcılar, reliever) diye iki bölümde incelenirler (16,17). Tablo 1'de bu ilaçlar ve bazı özellikleri görülmektedir.

Tablo1. Astma tedavisinde kullanılan ilaçlar(17)

	Kronik astma semptomlarını kontrol edebilme gücü (haftalar veya aylar içinde)	Akut astma semptomlarını kontrol edebilme gücü (dakikalar veya saatler içinde)	Uzun dönemde ciddi yan etkiler
İnhale kortikosteroidler	+++	-	+#
Oral kortikosteroidler	++	++ (saatler içinde)	+++
Kromolin sodyum	+	-	-
Nedokromil	+	-	-
Kısa etkili β_2 agonist	+/-	+++	?
Uzun etkili β_2 agonist	++	+++	?
Oral β_2 agonist	+/-	++	+
Yavaş salınan teofilin	+	++	++
İnhale antikolinerjik	-	++	-
Ketotifen	+ #	-	-
Oral antiallerjikler	?	-	-

* : Yalnızca yüksek dozlarda

: Yalnızca çocuklarda kullanılabilir

a) Astmayı uzun dönemde kontrol eden ilaçlar (controller): profilaktik ilaçlar, idame ilaçlar veya koruyucu ilaçlar olarak da adlandırılırlar. Astmayı stabil bir duruma getirmek veya stabil ise bu durumda tutmak amaçlarıyla kullanılırlar. Tedaviye eklendiklerinde hergün düzenli olarak kullanılmaları gerekir. İki alt grupta incelenirler: antiinflamatuvar ilaçlar ve uzun etkili bronkodilatörler (17). Antiinflamatuvar ilaçlar grubunda kromolin sodyum, nedokromil, kortikosteroidler, zafirlukast, zileuton ve ketotifen bulunur. Uzun etki süreli bronkodilatörler grubunda ise inhale salmeterol ve formoterol ve yavaş salınan teofilin, terbutalin ve salbutamol preparatları vardır. Antiinflamatuvarlar ve uzun etkili bronkodilatörler farklı etki mekanizmaları ile astmanın kontrolünü sağlarlar. Antiinflamatuvar ilaçlar semptomlar üzerine etkilerini bronşlardaki inflamasyonu baskılayarak sağlarken, uzun etki süreli bronkodilatörler ise bunu bronş düz kasının uzun süre gevşek kalmasını temin ederek gerçekleştirirler. Her ne kadar semptomlar açısından bakıldığında, her iki grup ilaç sonuçta aynı etkiyi sağlasa da, astmalı hastalarda tedavi esas olarak antiinflamatuvar ilaçlar temelinde oluşturulur. Çünkü, antiinflamatuvarlar uzun etkili bronkodilatörlerden farklı olarak hem solunum fonksiyonlarını ve bronş hiperreaktivitesini düzeltmekte hem de kronik inflamasyonun bronşlarda uzun dönemde oluşturacağı olası kalıcı değişikliklere engel olarak prognozu olumlu etkileyebilmektedirler. Nitekim, astma tedavisinde tek başına kullanılan uzun etkili bronkodilatör tedavileri antiinflamatuvar ilaçlar ile karşılaştıran çalışmalar, hastalık kontrolünün uzun dönemde antiinflamatuvarlar ile daha başarılı olduğunu bildirmiştir (33,34). Bugün uzun etki süreli bronkodilatörler tedaviye ancak yüksek doz inhale kortikosteroide rağmen semptomları kontrol edilemeyen hastalarda eklenir. Böylece, hem inhale kortikosteroid dozu daha da artırılarak yan etki riski yükseltilmemekte hem de uzun süre etki gösteren bir bronkodilatör ile hastanın yaşam kalitesi düzeltilmeye çalışılmaktadır (16,17).

* *Kromolin sodyum ve nedokromilin* etki mekanizması yeterince bilinmemekle birlikte etkilerini mast hücrelerini stabilize ederek (35), klor iyon kanalları ile etkileşerek, eozinofil ve epitel hücrelerin aktivasyonunu ve medyatör salınımını engelleyerek gerçekleştirdikleri öne sürülmüştür (16). Hem kromolin hem de nedokromil zayıf antiinflamatuvarlardır. Bu nedenle yalnızca hafif şiddetteki astma tedavisinde kullanılırlar. İn hale kortikosteroid kullanan hastalarda tedaviye eklenmelerinin ne semptomları azaltmada ne de inhale kortikosteroid dozunu azaltabilmede önemli bir katkıları olur (36). Bu nedenle inhale kortikosteroidler ile kombine edilmelerinin yararı yoktur. Bu ilaçların astmalılarda istenen sonucu sağlayıp sağlamadığını değerlendirmek için, genellikle 2 haftalık bir tedavi yeterli ise de bu süre 4-6 haftaya kadar uzatılabilir (16,17). Nedokromilin,

kromoline kıyasla daha potent bir ilaç olduğu öne sürülmüştür(37). Ancak hem 12 yaş altı çocuklarda fazla klinik deneyim olmadığından güvenilirliği yeterince belirlenmemiştir hem de kötü bir kokuya sahip olduğundan hastalar tarafından fazla tercih edilmeyen bir ilaçtır(36). Ülkemizde kromolinin basınçlı ölçülü doz inhaler, nebülizer solüsyonu ve kuru toz inhaler (kompoze tablet) formu bulunur. Nedokromilin ise yalnızca basınçlı ölçülü doz inhaler formu mevcuttur. Her iki ilacın da önemli bir yan etkisi yoktur. Bu sebeple hala hafif astmalı çocuklarda ilk seçenek olarak kullanılmaktadır. En sık görülen istenmeyen etki, inhalasyonları ile ortaya çıkan öksürüktür.

* *İnhale kortikosteroidler* astma tedavisinde en etkili antiinflamatuvar ilaçlardır (16,17). Her ne kadar kesin etki mekanizmaları bilinmemekte ise de astmada esas etkilerini inflamatuvar nitelikteki sitokinlerin DNA düzeyinde ekspresyonlarını baskılayarak gerçekleştirdikleri düşünülmektedir. Ayrıca bronş düz kaslarında beta reseptör ekspresyonunu arttırdıkları, mikrovasküler geçirgenliği azalttıkları, adezyon molekül aktivasyonunu ve inflamatuvar hücre göçünü inhibe ettikleri belirtilmektedir (16,17). Ülkemizde budesonid, beklametazon dipropiyonat ve flutikazon propiyonat isimli inhale kortikosteroidler hem kuru toz hem de basınçlı ölçülü doz inhaler şeklinde piyasada bulunurlar. İn hale kortikosteroid tedavisi ile haftalar içinde, hastalarda semptomların azaldığı, bronş hiperreaktivitesinin ve solunum fonksiyonlarının düzeldiği ve uzun dönemde astma atak sıklığının ve de şiddetinin azaldığı görülür (34). En sık görülen istenmeyen lokal etkiler (38) disfoni ve üst solunum yolu irritasyonuna bağlı öksürüktür. İleri yaşlarda görülmekle birlikte, orofaringeal kandidiyazise çocukluk çağında pek rastlanmamaktadır. İstenmeyen sistemik etkilerin görülmesi ise daha çok kullanılan kortikosteroidin dozuna, potensine, biyoyararlanımına, sindirim sisteminden emilimine, serum yarılanma süresine ve inhalasyon tekniğine bağlıdır. Çocukluk çağında günde 400-600 (17), yetişkin çağda ise 800-1000 mikrograma kadar inhale edilen dozların güvenilir olduğu kabul edilir. En sık görülen ve oluşmasından endişe duyulan sistemik yan etkiler boy kısalığı, ciltte incelme ve kolay morarma, adrenal supresyon ve osteoporozdur. Çocukluk çağında yıllarca süren inhale kortikosteroid tedavisinin, astmanın bizzat kendisinin neden olduğundan daha fazla bir boy kısalığına neden olmadığı belirtilmektedir (39). Ancak henüz kesin fikir verecek yeterli sayıda uzun süreli karşılaştırmalı çalışma mevcut değildir. Literatürde inhale kortikosteroid kullanan bir kaç vakada suçüçüğünün ağır seyrettiği bildirilmiştir. Ancak, yaygın kullanımlarına karşın bir iki vakalık gözlemin hem genel bir kanıya varmak için yeterli olmadığı hem de suçüçüğü geçirilmesinin tedaviye asiklovir eklenmesini gerektirmediği belirtilmektedir (36). Sonuç

olarak; inhale kortikosteroidlerin olası yan etkileri ilacın kullanıldığı her astmalı hastaya sağlayacağı faydalar ile en azından dengelendiği kabul edilmekte ve bu sebeple de astma tedavisinde kullanımlarının yaygınlaşması gerekmektedir.

* *Oral kortikosteroid*; yüksek dozda inhale kortikosteroid ve uzun etki süreli bronkodilatör tedaviye rağmen semptomları kontrol altında olmayan ağır astmalı hastalarda günlük veya günde bir dozda tedaviye eklenir(16,17,36). Zayıf mineralokortikoid etkili ve kısa yarılanma ömürlü olanları (prednizon, prednizolon ve metilprednizolon gibi) tercih edilir. Kronik tedavide kullanımları ile osteoporoz, sistemik hipertansiyon, diabetes mellitus, adrenal baskılanma, katarakt, obezite, miyopati ve ağır herpes infeksiyonları gibi yan etkiler farklı şiddetlerde görülebilir. Ancak oral kortikosteroidlerin tedavide, astmanın neden olacağı ağır mortalite ve morbiditeden sakınmak için, yani daha ağır bir durumdan sakınmak için eklendiğini hatırlamak gerekir.

* *Ketotifenin*; mast hücre aktivasyonunu ve medyatör salınımını inhibe ederek kronik kullanımda astma kontrolünü sağlayabileceği bildirilmiştir (17). Kontrollü çalışmaların sonuçları astmada belirgin bir kontrolü sağladığını göstermekten uzaktır. Ancak küçük yaşta hafif astmalı çocuklarda yararlı olabileceği bildiren birkaç yayın mevcuttur (40). İstenmeyen etkileri kilo alımı ve sedasyondur. Sedasyona zamanla tolerans gelişmektedir.

* *Salmeterol ve formoterol* (16,17,36) günde iki sefer kullanılan, uzun etki süresine sahip beta 2 agonistlerdir ve ülkemizde kuru toz ve basınçlı ölçülü doz inhaler formları mevcuttur. Tıpkı diğer beta 2 agonistler gibi bronş düz kaslarını gevşetmenin yanında mukosilyer klirensi arttırmakta, vasküler geçirgenliği azaltmakta ve bazı hücrelerden (mast hücresi ve bazofil) medyatör salınımını baskılamaktadırlar (41). Özellikle inhale kortikosteroid tedaviye rağmen gece veya sabah erken saatlerdeki yakınmaları devam eden hastalarda kullanılmaları önerilir. Tremor, anksiyete, hipokalemi ve taşikardi en sık görülen istenmeyen etkilerdir. Bu ilaçların astma atağının tedavisinde yeri yoktur.

* *Teofilin, terbütalin ve salbutamolün* oral kullanılan preparatları (17) ise gerçekte serum yarılanma süreleri kısa bronkodilatörlerdir. Ancak içerdikleri ilaçları barsaklarda yavaş salan özel kapsüller sayesinde uzun süreli etki göstermeleri sağlanmıştır. Ne var ki hem terbütalin hem de salbutamol, doz ayarlanmasındaki güçlük ve taşikardi, tremor, hipokalemi, hiperglisemi gibi yan etkiler nedeniyle çocukluk çağı astma tedavisinde hemen hiç kullanılmazlar. Teofilin, 80'li yılların sonuna kadar yaygın kullanılan bir ilaç olmasına karşın, bugün giderek daha az tercih edilmektedir. Zayıf

bronkodilatör etkili bu ilacın hem doz ayarlaması çeşitli güçlükler içerir (serum seviyelerini kontrol etmek gerekir) hem de teröpetik ile toksik serum seviyeleri birbirlerine çok yakındır. Toksikasyonun ilk belirtileri bulantı ve kusmadır. Fark edilmediğinde bunları disritmi, konvulziyon ve kardiyak arrest takip edebilir. Yakın zamanda teofilinin, bronkodilatör etki yanında antiinflamatuar etkiye de sahip olabileceği bildirilmiştir. Serum teofilin seviyesinin 5-15 mcg/ml arasında olmasını sağlayan bir doz uygulanmasının, hem teröpetik etki hem de antiinflamatuar etki için yeterli olduğu belirtilmektedir.

* *Zafirlukast ve zileuton* (16); ülkemizde henüz bulunmayan ve astma tedavisinde yeni kullanılmaya başlanılan ilaçlardır. Bunlar, astma patogenezinde önemli rolleri olan lökotrienlerin etkilerini, reseptör ya da sentez aşamasında bloke ederek gösterirler. Zafirlukast bir lökotrien reseptör antagonisti, zileuton ise 5-lipoksijenaz inhibitörüdür. Her iki ilacın, 12 yaş üzeri hafif astmalı hastalarda, semptomları azalttığını bildiren sınırlı sayıda çalışma vardır. Bu ilaçlar; 1995 yılında yayınlanan uluslararası astma tedavi kılavuzundan sonra piyasaya sürüldüğünden bu raporda yer almamışlardır. İlaçların piyasaya çıkmasından sonra ABD'de yayınlanan (1997) astma tedavi kılavuzu hafif astmalılarda kullanılabilirliğini belirtmektedir. Her iki ilaç da oral yoldan kullanılır ve karaciğer enzimlerinde ve bilirubinde artışa neden olabilir.

b) Rahatlatıcılar (semptomları kısa sürede giderenler, reliever) bronş düz kasında gevşemeye neden olarak öksürük, göğüs sıkışması, vizing gibi semptomları hafifletirler veya giderirler. Kısa etki süreli beta 2 agonistler (salbutamol ve terbütalin), teofilin, inhale antikolinergikler (ipratropium bromid) ve oral steroidler bu grupta yer alan ilaçlardır.

* *Salbutamol ve terbütalin* ülkemizde bulunan kısa etki süreli beta 2 agonistlerdir. Akut bronkospazmın tedavisinde mevcut en etkili bronkodilatördürler. Düzenli aralıklar ile kullanılmaları durumunda bronş hiperreaktivitesini arttırabilecekleri ve artmış inflamasyonu gizleyebilecekleri belirtilmektedir (42). Bu nedenle, yalnızca gerektiğinde kullanılmaları önerilir. Bir astmalı için az sayıda kısa etki süreli bronkodilatörler kullanma ihtiyacının olması, başarılı bir astma tedavisinin uygulandığının değerli bir göstergesidir. Her iki ilacın da oral ve ölçülü doz inhaler (hem kuru toz hem de basınçlı) formları bulunmaktadır. Salbutamolün ayrıca nebulizer solüsyonu ve intravenöz formu da piyasada mevcuttur. Bronş düz kaslarını gevşetmenin yanında, mukosilyer klirensi arttırmakta, vasküler geçirgenliği azaltmakta ve bazı hücrelerden (mast hücresi ve bazofil) medyatör salınımını baskılamaktadırlar (41). Tremor, anksiyete ve taşikardi en sık rastlanan istenmeyen etkileridir. Oral

Tablo 2. Astma tedavisinde inhalasyonun çocuklarda (yaş gruplarına göre) nasıl yapılabileceğini gösteren yaklaşım

	<2 YAS	2-6 YAS	6-10 YAS	>10 YAS
Ev tipi kompresörlü nebulizer	++	+	-	-
Basınçlı ölçülü doz inhaler ve yüz maskeli aracı tüp	++	++	-	-
Basınçlı ölçülü doz inhaler ve ağızlık aracı tüp	-	+	++	++
Basınçlı ölçülü doz inhaler	-	-	+	++
Kuru toz ölçülü doz inhaler	-	-	+	++

++: Kullanılması önerilir

+ : Kullanılabilir

- : Kullanılması önerilmez

kullanımları ile hem daha sık istenmeyen etki görülmekte hem de inhale formlarına göre daha zayıf bir bronkodilatasyon sağlanmaktadır.

* *Teofilin*; etkisinin geç başlaması, zayıf bronkodilatör olması, kısa aralıklar ile kullanıma gerekliliği, sıklıkla istenmeyen etkilere neden olması ve serum seviyelerinin kontrol gerekliliği gibi nedenlerle episodik bronkospazmda tercih edilmemektedir. Ayrıca, yeterli miktarda beta 2 agonist alan bir hastada, kombine kullanıldığında ek bronkodilatasyon sağlamadığı görülmüştür (43).

* *İpratropium bromid*, postganglionik efferent vagal uyarıyı bloke ederek (vagal tonusu azaltarak) bronkodilatasyon oluşturmaktadır. Beta 2 agonistlere göre hem daha az potent bronkodilatördürler hem de maksimum etkiye ulaşmaları için daha fazla süre gerekir. Ancak kombine kullanımlarında additif etki gösterebildikleri belirtilmektedir. Özellikle beta 2 agonistlere bağlı taşikardi ve tremor gibi istenmeyen etki görülen hastalarda kullanılmaları önerilir. Ağız kuruluğu ve ağızda kötü bir tad en sık görülen istenmeyen etkileridir. (44)

* *Oral kortikosteroid*; orta veya ağır şiddetteki akut astma ataklarında semptomları hızla düzeltmek ve atağın neden olabileceği morbidite ve mortaliteye engel olmak için kısa süreli olarak kullanılırlar. Doz ve süre atağın şiddetine göre belirlenir (16,17,36). Parenteral kullanımlarının oral kullanımlarına bir üstünlüğü yoktur. Zayıf mineralokortikoid etkili ve kısa yarılanma ömürlü olanları (prednizon, prednizolon ve metilprednizolon gibi) tercih edilir. Ülkemizde oral form olarak yalnızca tabletleri bulunur. Akut astma tedavisinde kullanımları ile hiperglisemi, iştahta artma, kilo alımı, psişik değişiklikler, peptik ülser ve kuşingoid görünüm gibi yan etkiler farklı şiddetlerde görülebilir. Ancak bunlara genellikle çok sık rastlanmaz ve görüldüğünde de reversibldirler.

Astma ilaçları oral, parenteral (intravenöz, subkutan, intramusküler) ve inhalasyon şeklinde olmak üzere çeşitli şekillerde kullanılabilir. Ancak ideal olan kullanım şekli inhalasyondur (16,17,36). İnhalasyonla çok daha düşük miktarda ilaç ile, aynı ilacın oral veya par-

enteral yolda kullanılan yüksek dozları ile sağlanan etkiyi elde etmek mümkündür. Böylece etkin bir tedavi sağlanırken daha az yan etkiye rastlanır. Ülkemizde bugün inhale ilaçlar basınçlı ölçülü doz inhaler (pressure metered dose inhaler veya aerosol), kuru toz ölçülü doz inhaler (turbuhaler, diskus ve kompoze tablet) ve nebulizer solüsyonu olmak üzere üç değişik formda bulunmaktadır. Ölçülü doz inhalerler hem multi doz içermeleri hem de her püskürtmede veya inhalasyonda aynı miktarda ilaç veriyor olmaları ile günlük kullanıma en elverişli olanlardır. Erken çocukluk çağına (<5) kontrollü ve eş zamanlı inspiryum yapabilmeye becerisi gelişmediğinden tedavinin; basınçlı ölçülü doz inhalerlerin bazı aracı tüpler yardımı ile (aerochamber, volumatik, nebuhaler, ACE gibi) veya ev tipi kompresörlü nebulizerler ile yapılması tercih edilmektedir. Hem geç çocukluk çağına hem de adölesan çağa ise basınçlı ve kuru toz ölçülü doz inhalerler pratik olmaları nedeniyle ilk planda kullanılmaktadır. Kliniğimizde uygulanmakta olan ve ilaç inhalasyonlarının yaş gruplarında nasıl yapılabileceğini gösteren yaklaşım Tablo 2'de özetlenmiştir. Ancak her hastanın farklı becerileri ve tercihleri olabileceğinden, hangi yöntemin kullanılacağına kararını esas olarak hasta ve hekim tarafından verilmelidir.

Astma Şiddetinin Belirlenmesi ve Tedavinin Planlanması

Bugün birçok hastalıkta tedavi, hekimden hekime veya bir merkezden bir başka merkeze çok önemli farklılıklar gösterebilmektedir. Oysa bugün astma tedavisinin tüm dünyada ortak ilkeler doğrultusunda yapılması gerektiği noktasına ulaşılmıştır. Dünya Sağlık Örgütü'nün desteği ile uluslararası bir çalışma grubunun gayretleri sonucu bir konsensus yayınlanmıştır (17). Bu konsensus, astma tedavisinin genel ilkelerini belirleyen ve ayrıntıda insiyatifi hekime bırakan bir öneri niteliğindedir. Nitekim birçok ülke, bazı farklılıklar ile, temelde aynı uzlaşma metnini kabul etmiştir. Kısa süre önce ülkemizde, bronşial astma ile ilgilenen tüm kurum ve kuruluşların katılımı ile yapılan toplantılar sonucu, genel çizgileri ile aynı rapor, bazı küçük uyarlar-

malar yapılarak, kabul edilmiştir. Bu raporun, hekimlerimize astma tanı ve tedavisinde bir kılavuz görevi görmesi amacı ile dağıtımını ise halen sürmektedir.

Astmalı bir hastada, semptomlar yoğun ve şiddetli bir şekilde ortaya çıktığında akut astma atağından söz edilir. Oysa akut astma atağı dışında hastalarda, değişken şiddetlerde ortaya çıkan ve kısa etkili bronkodilatörler ile nispeten kolaylıkla kontrol altına alınabilen episodik bronkospazmlar görülür. İşte bu semptomların ortaya çıkış şiddeti ve yoğunluğu kronik tedavinin nasıl yapılacağını belirleyen önemli bir değişkendir. Araştırmalar, astma ne kadar şiddetli ise bronşlardaki inflamasyonun da o oranda şiddetli olduğunu göstermiştir. Bir diğer deyişle, bronşlarda astmaya bağlı inflamasyon ne kadar fazla olursa o oranda daha yoğun bulgu ve belirtiler görülmektedir. Böyle olunca da, her astmalıyı aynı şekilde tedavi etmektense şiddeti oranında tedavi etmek gerekmektedir. Astmanın şiddetini tek bir test ile belirlemek ise ne yazık ki mümkün değildir. Bugün, astma şiddetini hem semptomların sıklığına hem de solunum fonksiyonlarına bakarak değerlendirmekteyiz. Astma şiddetine göre yıllarca farklı farklı sınıflandırılmıştır. Bugün yaygın olarak kabul edilen sınıflama ise yukarıda sözünü ettiğimiz konsensus raporunda belirtilen sınıflamadır. Burada astmalılar şiddetlerine göre dört grupta sınıflandırılmışlardır ve zaman içinde çeşitli nedenlere bağlı olarak ilk sınıflandırıldıklarından farklı bir sınıfta yer alabilecekleri kabul edilmektedir. Bu nedenle bunlara sınıf yerine, basamak denilmesi tercih edilmektedir. Özetle bir hasta, zamanla tedavi ile ya da herhangi bir başka nedenle, basamağını değiştirerek daha hafif bir basamağa inebilir ya da astmanın daha şiddetli olduğu bir üst basamağa çıkabilir. Astma şiddetinin dört basamaklı sınıflaması ve yaşlara göre tedavi yaklaşımının ne olması gerektiği Şekil 1'de görülmektedir.

Şiddeti ve yaşı ne olursa olsun her çocuk ihtiyaç duydukça kısa etkili bir bronkodilatör, tercihen kısa etkili inhale beta 2 agonist kullanılmalı ve artan bronkodilatör ihtiyacının astmanın kötüleştiği anlamı taşıdığını bilmelidir. Hastaya astmanın değişken bir hastalık olduğu, semptomlar ve ekspiratuvar zirve akım hızı (PEF) ile astmanın izlenebileceği, kötüleşmenin erken saptanıp, uygun tedaviye kısa sürede başlanması gerektiği anlatılmalı ve en iyisi eline yazılı bir plan verilerek öğrenmesi sağlanmalıdır. Böylece elinde yazılı bir plan bulunan hasta ne zaman ne yapacağını bilebilir ve hata yapma olasılığı çok azalır. Süt çocuklarında ve küçük çocuklarda kooperasyon sorunu nedeniyle PEF izlemi ve solunum fonksiyonlarını değerlendirmek mümkün olmamakta, bu hastaları yalnızca klinik durumlarına göre izlemek ve tedavi etmek gerekmektedir. Büyük çocuklar (>5) tıpkı yetişkinlerde uygulanan ilkeler doğrultusunda

tedavi edilirken, özellikle 2-3 yaş altı çocuklarda yeterli bir deneyim henüz kazanılmamıştır. Ancak bu yaş grubunda etkili olabileceği gösterilen tek ilaç inhale kortikosteroidlerdir. Çocukluk çağı astmasının kronik tedavisinin yaş gruplarına göre nasıl yapılabileceği Şekil 1'de görülmektedir.

Basamak 1: (İntermittan Astma) Bu gruptaki hastalar genellikle yalnız viral infeksiyonlar ya da duyarlı oldukları allerjen ile (kedi, köpek veya pollen gibi) karşılaştıkları süre boyunca yakınmaları olan hastalardır. Ataklar arasında semptomsuzdurlar ve solunum fonksiyonları normal sınırlardadır. Tetikleyici bir etken (allerjen, egzersiz gibi) ile karşılaşma öncesi kromolin, nedokromil gibi bir profilaksi veya bronkodilatör verilebilir. Ancak uzun süreli bir profilaksiye gerek yoktur. Ataklar arası solunum fonksiyonları bozuk bulunursa veya üç aylık bir zaman diliminde haftada birden fazla bronkodilatör gereksinimi oluyorsa bir üst basamağa geçilir. Akut ataklar ise şiddetlerine göre tedavi edilir.

Basamak 2: (Hafif Persistan Astma) Bu hastalarda semptomlar haftada birden azdır ve nokturnal yakınmalar çok nadir olarak görülür (ayda 2'den az). Solunum fonksiyonları normal sınırlardadır. Sabah ve akşam ölçülen PEF değerleri arasında %20 ile 30 arasında bir değişkenlik saptanır. Hergün düzenli olarak antiinflamatuar tedavi kullanma gereği vardır. Bunun için kromolin, nedokromil veya düşük doz inhale steroid (200-500) kullanılabilir. Bu durumda çocuklarda en çok tercih edilen ilaç genellikle kromolindir. Ancak düşük doz inhale kortikosteroidlerin güvenilir olduğunun gösterilmesi ile bu ilaçları ilk planda tercih eden hekimlerin sayısı giderek artmaktadır. Eğer kromolin veya nedokromil ile tedaviye başlanmış ve 4-6 hafta içinde olumlu sonuç alınmamış ise inhale steroid denenmelidir. Düşük doz inhale steroid ile düzelmeyen çocuklarda ya steroid dozu 800 mcg'a kadar artırılır ya da tedaviye uzun etki süreli bir bronkodilatör eklenir. 12 yaşın üzerindeki hastalarda zafirlukast veya zileuton'un denenebileceğini belirtenler de vardır.

Üç yaş altı çocuklarda tedaviye, etkin olduğu gösterilen tek ilaç olma özelliği nedeni ile inhale kortikosteroidler veya ikinci seçenek kromolin ile başlanabilir. Nebülizer solüsyonu olan tek kortikosteroid budesonid ve henüz ülkemizde piyasada bulunmamaktadır. Kromolinin ise nebulizer solüsyonu ülkemizde mevcuttur. Nebülizer yerine basınçlı ölçülü doz inhaler (aerosol) formlarındaki inhale steroidi veya kromolini yüz maskeli aracı tüpler ile uygulamanın da aynı derece etkili olduğu bildirilmektedir. İn hale steroidler ile kontrol edilemeyen küçük çocuklara yavaş salınan bir teofilin preparatı eklenebilir (güvenirliği gösterilen tek uzun süre etkili bronkodilatör olduğu için).

Astma şiddetinin sınıflandırması	Büyük çocuklarda tedavi	Süt çocuğu ve küçük çocuklarda tedavi
BASAMAK 4: Ağır Persistan		
<p><i>Tedavi öncesi klinik bulgular</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Semptomlar sürekli Günlük aktivite ve uyku etkilenmiştir Sık nokturnal semptomlar Sık akut ataklar PEF veya FEV₁: normalin ≤ % 60'ı değişkenlik > %30 	<p><i>Kontrolü sağlamak için gerekli ilaçlar</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Yüksek dozlarda inhale kortikosteroid (800-2000mcg/gün veya daha fazla), uzun etkili bronkodilatörler ve oral kortikosteroidlerin düzenli kullanımı gerekir 	<p><i>Kontrolü sağlamak için gerekli ilaçlar</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Nebulize veya inhale budesonid 2X > 1mg Gerekirse oral kortikosteroid (günaşırı sabah tek doz) eklenir.
BASAMAK 3: Orta Persistan		
<p><i>Tedavi öncesi klinik bulgular</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Semptomlar hergün var Ataklar aktivite ve uykuyu etkiler Nokturnal semptom > haftada 1 Hergün kısa etkili inhale β₂ agonist gereksinimi PEF veya FEV₁: normalin %60-80'i değişkenlik > %30 	<p><i>Kontrolü sağlamak için gerekli ilaçlar</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Yüksek inhale kortikosteroidlerin (800-2000mcg/gün) ve uzun etkili bronkodilatörlerin (özellikle nokturnal yakınmalar için) düzenli kullanımı gerekir. 	<p><i>Kontrolü sağlamak için gerekli ilaçlar</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Nebulize veya inhale budesonid 2X < 1mg
BASAMAK 2: Hafif Persistan		
<p><i>Tedavi öncesi klinik bulgular</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Semptom > haftada bir ve < günde 1 Ataklar aktivite ve uykuyu etkiler Nokturnal semptom > ayda 2 PEF veya FEV₁: normalin ≥ % 80'i değişkenlik : %20-30 	<p><i>Kontrolü sağlamak için gerekli ilaçlar</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Antiinflamatuvar tedavi: Kromolin, nedokromil veya düşük doz inhale kortikosteroid (200-500mcg/gün) Antiinflamatuvar tedaviye uzun etkili bronkodilatör eklenebilir (özellikle nokturnal yakınmalar için) 	<p><i>Kontrolü sağlamak için gerekli ilaçlar</i></p> <ul style="list-style-type: none"> İnhale kortikosteroid veya kromolin (aerosol formundaki ilaç yüz maskeli bir aracı tüp yardımı ile veya solüyon şeklindeki ilaç nebulizer ile verilir)
BASAMAK 1: Hafif İntermitten		
<p><i>Tedavi öncesi klinik bulgular</i></p> <ul style="list-style-type: none"> İntermitten semptom < haftada bir Kısa ataklar: Birkaç saat-birkaç gün Nokturnal semptom < ayda 2 Ataklar arası asemptomatik ve solunum fonksiyonları normal PEF veya FEV₁: normalin ≥ %80'i değişkenlik < %20 	<p><i>Kontrolü sağlamak için gerekli ilaçlar</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Gerek yoktur 	<p><i>Kontrolü sağlamak için gerekli ilaçlar</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Gerek yoktur

Şekil 1. Astma şiddetinin sınıflaması ve çocuklarda yaş gruplarına göre tedavi yaklaşımı. Eğer hastanın özellikleri bir kaç basamaklı özelliklerin bir ya da birkaçına uyuyorsa hastanın astması en şiddetli basamağın belirttiği şiddette kabul edilir ve tedaviye o basamaktan başlanır. Her basamakta hastalar gereksinim duydukça β2 agonist kullanırlar. Herhengi bir basamakta akut atak anında kısa süreli oral kortikosteroid kullanılabilir. 3-6 ayda bir tedavi sonucu değerlendirilir ve en az üç ay süre ile kontrol altında ise bir basamak inerek tedavi azaltılır. Kontrol sağlanamadı ise bir basamak yukarı çıkılır. Ancak önce ilaç kullanım tekniği, tedaviye uyum ve çevre kontrolü (allerjenlerden ve tetikleyici etkenlerden sakınma) değerlendirilir.

Basamak 3: (Orta Persistan Astma) Semptomlar bu hastalarda hergün mevcuttur. Nokturnal yakınmalar haftada birden fazladır. Solunum fonksiyonları normalin % 60 ile 80'i arasındadır. Sabah ve akşam ölçülen PEF değerleri arasında % 30'dan fazla bir değişkenlik vardır. Hergün düzenli olarak 800 ile 2000 mcg inhale kortikosteroidin kullanılması gerekir. Yüksek doz steroidin yan

etkilerinden sakınmak için ölçülü doz inhalerlerin aracı tüp yardımı ile kullanımı ve inhalasyon sonrası ağzın çalkalanması önerilir. Özellikle nokturnal yakınmaların kontrolü için uzun etkili bir bronkodilatör tedaviye eklenebilir. Küçük çocuklarda ise tedaviyi ev tipi bir nebulizer ile günde iki sefer 1000 mikrogramı aşmayan dozlarda kortikosteroid ile veya yüz maskeli bir aracı tüp

yardımları ile inhale kortikosteroidlerin basınçlı ölçülü doz inhaler formları ile yapmak mümkündür. Küçük çocuklarda inhale uzun etkili beta iki agonistlerin güvenilirliği yeterince kanıtlanmadığından gerektiğinde yavaş salınan bir teofilin denenebilir. Günlük yüksek doz inhale kortikosteroid kullanan hasta izlemlerinin (çocuklarda >500 mcg), mutlaka konunun uzmanı bir hekim tarafından yapılması gerekir.

Basamak 4: (Ağır Persistan Astma) Bir önceki basamakta kullanılan tedaviye ek olarak oral kortikosteroidler günün başına ya da günde tek doz olacak şekilde tedaviye eklenir. Sistemik etkileri en aza indirmek için mümkün olan en düşük oral steroid dozu kullanılmaya çalışılmalıdır. İnhaler steroid dozu 2000 mikrogram veya üzerine çıkılabilir. Beraberinde bir ya da iki uzun etkili bronkodilatör kullanılmalıdır. Küçük çocuklarda ise tedaviyi ev tipi bir nebulizer ile yapmak uygundur. Günde iki sefer 1000 mikrogramı aşan dozlarda nebulize kortikosteroid ya da kortikosteroidleri yüz maskeli bir araç tüp yardımı ile basınçlı ölçülü doz inhaler formları ile inhale ettirmek mümkündür. Gerektiğinde oral steroid, günün başına sabahları verilen tek doz olarak uygulanabilir. Bu hastaların adrenal yetmezlik yönünden yakın izlemi gerekir.

KAYNAKLAR

- Edfors-Lubs ML. Allergy in 7000 twin pairs. *Acta Allergol* 1971;26:249-85.
- Young RP, Sharp PA, Lynch JR, Faux JA, Lathrop GM, Cookson WO, Hopkin JM. Confirmation of genetic linkage between atopic IgE responses and chromosome 11q13. *J Med Genet* 1992;29:236-8
- Shirakawa T, Li A, Dubowitz M, Dekker JW, Shaw AE, Faux JA, Ra C, Cookson WO, Hopkin JM. Association between atopy and variants of b subunit of the high affinity immunoglobulin E receptor. *Nature Genetics* 1994;7:125-9.
- Howell WM. HLA genetics and allergic diseases. *Thorax* 1995; 50:815-8.
- Moffatt MF, Hill MR, Cornelis F, Schou C, Faux JA, Young RP, James AL, Ryan G, le Souef P, Musk AW. Genetic linkage of T-cell receptor a/d complex to specific IgE responses. *Lancet* 1994;343:1597-600.
- Bousquet J, Kjellman NI. Predictive value of tests in childhood allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1986;78:1019-22.
- Croner S, Kjellman NI. Development of atopic diseases in relation to family history and cord blood IgE levels. *Pediatr Allergy Immunol* 1990;1:14-20.
- Sporik RB, 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: 502-7.
- Murray AB, Morrison BJ. It is children with atopic dermatitis who develop asthma more frequently if the mother smokes. *J Allergy Clin Immunol* 1990;86:732-739.
- Bisgaard H, Dalgaard P, Nyboe J. Risk factors for wheezing during infancy. A study of 5953 infants. *Acta Paediatr Scand* 1987;76:719-26.
- Schwartz J, Gold D, Dockery DW, Weiss ST, Speizer FEJ. Predictors of asthma and persistent wheeze in a national sample of children in the United States. Association with social class, perennial events, and race. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:555-62.
- Martinez FD, Wright AI, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med* 1995;332:133-8.
- Foucard T, Sjöberg O. A prospective 12 year follow-up study of children with wheezy bronchitis. *Acta Paediatr Scand* 1984;73:577-583.
- Arshad SH, Matthews S, Gant C, Hide DW. Effect of allergen avoidance on development of allergic disorders in infancy. *Lancet* 1992;339:1493-7.
- Pierson WE, Koenig JQ. Respiratory effects of air pollution on allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:557-66.
- National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute. Highlights of the Expert Panel Report: Guidelines for the diagnosis and Management of Asthma. Prepared for the 1997 Meeting of the American Academy of Asthma, Allergy, and Immunology. U.S. Department of Health and Human Services, NIH,NHLBI. February 1997.
- National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health. Global Strategy for Asthma Management and Prevention NHLBI/WHO Workshop Report.NIH pub no 95-3659. January 1995.
- Platts Mills TAE, de Weck AL. Dust mite allergens and asthma- a worldwide problem. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83:416-27
- Ehnert B, Lau S, Weber A, Buettner P, Schou C, Wahn U. Reducing domestic exposure to dust mite allergen reduces bronchial hyperreactivity in sensitive children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:135-8.
- Murray AB, Ferguson AC. Dust free bedrooms in the treatment of asthmatic children with house dust or house dust mite allergy: a controlled trial. *Pediatrics* 1983;71:418-24.
- McDonald LG, Tovey E. The role of water temperature and laundry procedures in reducing house dust mite populations and allergen content of bedding. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:599-608.
- Wood R, Chapman M, Atkinson NF, Eggleston PA. The effect of cat removal on allergen content in household dust samples. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83:730-5.
- deBlay F, Chapman MD, Platts-Mills TA. Airborne cat allergen (Fel d I). Environmental control with the cat in situ. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:1334-9.
- Call RS, Smith TF, Morris E, Chapman MD, Platts Mills TAE. Risk factors for asthma in inner city children. *J Pediatr* 1992;121:862-6.
- Sampson H, James JM. Respiratory reactions induced by food challenges in children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 1992;3:195-200.
- Pope CA. Respiratory diseases associated with community air pollution and a steel mill, Utah Valley. *Am J Public Health* 1989;79:623-8.
- Pierson WE, Coverts DS, Koenig JQ. Air pollutants, bronchial hyperreactivity, and exercise. *J Allergy Clin Immunol* 1984;73:717-21.
- Szczeklik A, Gryglewski RJ, Czerniawska-Mysik G. Clinical patterns of hypersensitivity to nonsteroidal antiinflammatory drugs and their pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol* 1977;60:276-284.
- Meeker DP, Wiedemann HP. Drug induced bronchospasm. *Clin Chest Med* 1990;11:163-75.
- Bousquet J, Michel FB. Specific immunotherapy in asthma: is it effective? *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:1-11.
- Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Is allergen immunotherapy effective in asthma? A meta analysis of randomized controlled trials. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:969-74.

32. Adkinson FA Jr, Eggleston PA, Eney D, Goldstein EO, Schuberth KC, Bacon JR, Hamilton RG, Weiss ME, Arshad H, Meinert CL, Tonascia J, Wheeler B. A controlled trial of immunotherapy for asthma in allergic children. *N Engl J Med* 1997;336:324-31.
33. Kerebijn KF, van Essen -Zandvliet EE, Nerijens HJ. Effect of long term treatment with inhaled treatment with inhaled corticosteroids and beta agonists on bronchial responsiveness in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1987;79:653-59.
34. van Essen -Zandvliet EE et al. Effects of 22 months of treatment with inhaled corticosteroids and/or beta 2 agonists on lung function, airway responsiveness and symptoms in children with asthma. The Dutch chronic nonspecific lung disease study group. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:547-54.
35. Leung KB et al. Effects of sodium cromoglycate and nedocromil sodium on histamine secretion from human lung mast cells. *Thorax* 1988;80:1-8.
36. Biermann CW, Shapiro GG. Evaluation and treatment of the patient with asthma. In: *Allergy, Asthma, and immunology from infancy to adulthood*. Biermann, Pearlman, Shapiro, Busse (Eds). 3rd ed. WB Saunders, Philadelphia, USA.
37. Auty RM, Holgate ST. Nedocromil sodium: a review of its anti-inflammatory properties and clinical activity in the treatment of asthma, in Kay AB(ed), *Allergy and Asthma: New Trends and Approaches to therapy*. Oxford, Blackwell Scientific, 1989, ch 11.
38. Toogood JH. Complications of topical steroid therapy for asthma. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:S89-S96.
39. Toogood JH et al. Bioequivalent doses of budesonide and prednisone in moderate and severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84:688-700.
40. Tinkelman DG et al. A multicenter trial of the prophylactic effect of ketotifen, theophylline and placebo in atopic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1985;76:487-97.
41. Nelson HS. Adrenergic therapy of bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1986;77:771-85.
42. Sears MR et al. Regular inhaled beta 2 agonist treatment in bronchial asthma. *Lancet* 1990;336:1391-1396.
43. Fanta Ch, Rossing TH, McFadden ER Jr. Treatment of acute asthma. Is combination therapy with sympathomimetics and methylxanthines indicated? *Am J Med* 1986;80:5-10.
44. Gross NJ. Ipratropium bromide. *N Eng J Med* 1988;319:486-94.