

Kronik Astımın Güncellenmiş Tedavisi ***Current Treatment of Chronic Asthma***

Öz

Astım, dünya nüfusunun %1-18'ini etkileyen kronik inflamatuvar bir hava yolu hastalığıdır. Hırıltı, nefes darlığı, göğüste daralma hissi ve/veya öksürük ve değişken klinik ile gelen ekspiratuvar hava yolu kısıtlılığı ile karakterizedir. Semptomlar ve hava yolu kısıtlılığı kendiliğinden veya medikal tedavi ile düzelebilmektedir. Derlememizde astımın literatür eşliğinde güncellenmiş tedavisini özetlemekteyiz.

Abstract

Asthma is a chronic inflammatory airway disease that affecting 1-18% of the world's population. The wheeze is characterized by shortness of breath, a feeling of tightness in the chest or cough and expiratory airway limitation with variable clinical presentation. Symptoms and limitation of airway can be corrected by spontaneous or medical treatment. We summarize the updated treatment of asthma in the context of literature.

Astım, dünya nüfusunun %1-18'ini etkileyen kronik inflamatuvar bir hava yolu hastalığıdır. Hırıltı, nefes darlığı, göğüste daralma hissi ve/veya öksürük ve değişken klinik ile gelen ekspiratuvar hava yolu kısıtlılığı ile karakterizedir. Hava yolu kısıtlılığı ve hastalığın semptomları astımın bir özelliği olarak değişebilmektedir. Bu değişkenlikler egzersiz, alerjen ya da iritan madde ile temas, hava durumu ya da viral enfeksiyonlar ile tetiklenebilmektedir.

Semptomlar ve hava yolu kısıtlılığı kendiliğinden veya medikal tedavi ile düzelebilmektedir. Semptomsuz dönemler ise haftalarca sürebilmektedir. Astım genellikle direkt ya da dolaylı uyaranlar nedeni ile gelişen hava yolu aşırı duyarlılığına bağlı bir kronik inflamatuvar akciğer hastalığıdır (1).

Astım, alta yatan farklı hastalık süreçleri ile heterojen bir hastalık grubudur. Demografik, klinik ve / veya patofizyolojik özelliklere genellikle 'astım fenotipleri' tariflenmiştir (2). Daha ağır seyreden astımda bazı fenotip rehberliğinde tedaviler mevcut olsa da hastalığın patolojisine göre tedavi verilmesi ve klinik yanıt ile ilgili kanıtlanmış pek çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (3).

Dr. Seda Şirin KÖSE,
Prof. Dr. Özkan KARAMAN
Dokuz Eylül Üniversitesi Nevvar Salih
İşgören Çocuk Hastanesi

Yazışma Adresleri /Address for
Correspondence:
Dokuz Eylül Üniversitesi Nevvar Salih
İşgören Çocuk Hastanesi
Mithatpaşa Cd. No:1606, 35340 Nar-
lıdere/Balçova/İzmir

Tel/phone: +90 0232 412 6065
mail: sedasirin85@yahoo.com

Anahtar Kelimeler:

Astım, kronik, tedavi

Keywords:

Asthma, chronic, treatment

Geliş Tarihi - Received
13/12/2016
Kabul Tarihi - Accepted
05/01/2017

Astım tedavisinde tüm dünya tarafınca kabul görmüş (Global Initiative For Asthma) GINA kılavuzu yol göstermektedir. Tedavide temel noktalar; hastanın uzun dönemde semptomlarının kontrolü ve akut atakların önlenmesi, tedavi yan etkilerinin en alt seviyeye indirilmesidir.

Tedavi ile semptomların hızla gerilemesi nedeni ile ebeveynlerin tedaviyi bir süre sonra kesmeleri kronik hastalığın seyrini etkileyen en önemli faktördür. Tedavide amaç astım kontrolünün sağlanmasıdır. Astım kontrolü; hastanın gündüz ve gece semptomlarının minimal düzeye indirilmesi, rahatlatıcı ilaç tedavisine nadiren ihtiyaç duyulması, yeni atak olmaması, günlük fiziksel aktivitelerde kısıtlanma olmaması ve normal akciğer fonksiyonlarına sahip olunmasını (FEV1 ve/veya PEF beklenen değerlerin % 80'inin üzerinde olması) içermektedir (4). Astım kontrolü GINA kılavuzuna göre ise; "gündüz semptomları haftada ikiden fazla mı, gece uykudan uyandıran öksürüğü mevcut mu, egzersiz dönemi haricinde rahatlatıcı ilaç kullanma ihtiyacı haftada ikiden fazla oldu mu, astım nedeniyle günlük aktivite kısıtlaması oldu mu" sorularının tüm yanıtları olumsuz ise iyi kontrol, en fazla 2 semptom varsa ılımlı kontrol, 3 ya da 4 semptom var ise kötü kontrol olarak değerlendirilmektedir. Astım kontrolü tablo 1'de değerlendirilmiştir. Astımın tedavisinin temelini, hasta ve ebeveynin eğitilmesi, alerjen temasından uzaklaşma, ilaç tedavisi, immünoterapi oluşturmaktadır.

Astımlı çocukların ve ebeveynlerinin eğitilmesi: Eğitimde en gerekli basamaklar; astım hastalığının kronik, fakat akut atak dönemleri olan bir hastalık olduğunu, gelişen semptomları, tetikleyici ve önleyici etmenleri tanıyabilmeyi içeren temel özelliklerini öğrenmek, kısa etkili beta agonistler gibi semptom giderici ilaçların ve uzun dönem kullanılacak inhale steroidlerin etki mekanizmasını, yan etkilerini ve hangi durumlarda hangi teknik ile kullanılmalarını içeren tedavi modellerini bilmek, kaygı, endişe ve acil durum sorunlarıyla başa çıkabilmeyi öğrenmek ve hangi durumlarda sağlık kurumu ile iletişime geç-

mesini kapsayan tedavi beklentilerini uygun olarak belirleyebilmektir. 164 çalışmanın değerlendirildiği bir derlemede psikolojik faktörlerin de astım yönetiminde akılda tutulması gerektiği ve aileler için önemli olan farmakolojik olmaya yöntemlerin daha az önemsendiği belirtilmektedir (5).

Sigara dumanının etkileri hakkında aile mutlaka bilgilendirilmelidir. Hastaların kendine özel hazırlaması gereken, atak anını tanımlayan ve yapılması gerekenleri özetleyen ve bu şekilde mortalite riskini azalttığı belirlenen astım hareket planı her hastaya önerilmelidir (6).

Alerjen Temasından Uzaklaşma: Ev tozu alerjenlerinden korunmak için temel önlemler, yastık, yorgan ve yatak için özel dokunmuş kılıflardan kullanılması ve her hafta yatak çarşaflarını 55-60°C yıkanması olarak belirlenmiştir. Halıları kaldırmak ve akarisitlerle temizlemek, evin her hafta çift kat torbası ve HEPA filtresi olan süpürge ile temizlenmesi, perdelerin sık yıkanması ve tüylü oyuncakların kaldırılması diğer yardımcı önlemlerdir (7).

Mantar alerjilerinden korunmak için yaprak toplamak, çayır biçmekten kaçınmak, klima ya da nem gidericiler ile nemi azaltma, fungusitler veya % 10 çamaşır suyu ile mantar olan yüzeylerin temizlenmesi, buzdolabı ve nem gidericinin çamaşır suyu ile temizlenmesi, yemek pişirme ve duş alma sırasında havalandırma, bodrum katlı evlerden kaçınma ve ev içi bitkilerin azaltılması önerilmektedir. Dış ortam alerjenlerinden korunma ise tam olarak mümkün olmamakla birlikte duyarlı olunan türün yılın hangi döneminde en yüksek miktarda olduğunu öğrenmek ve bu dönemde mümkün olduğunca iç ortamlarda kalmak, evde ve arabada pencereleri kapalı tutmak faydalı olacaktır. Dış ortamda yüz maskesi ve gözlük önerilebilir. Polen geçişine engel olan filtreler faydalı olabilir.

İlaç Tedavisi

Uygun cihaz seçimi: Öncelikle tedavi yanıtının uygun cihaza göre değiştiğini akılda tutmak gereklidir. İlk

Tablo 1. GINA Astımda semptom kontrolü

Semptom kontrolü	İyi kontrollü	Kısmi kontrollü	Kontrolsüz
son 4 haftada hastada	Hiç biri yoksa	1-2 semptom varsa	3-4 semptom varsa
Haftada ikiden fazla gündüz semptomu			
Astıma bağlı gece uyanması			
Haftada 2'den fazla kurtarıcı tedavi ihtiyacı*			
Astıma bağlı aktivite kısıtlılığı			

*Egzersiz öncesi alman, kurtarıcı tedavi hariç (Rutin olarak almabildiği için)

3 yaşta ilk tercih ölçülü doz inhaler ve yüz maske aracılı tüp olarak değerlendirilirken, ikinci tercih yüz maskeli nebulizatör olarak belirlenmiştir. 4-5 yaşlarında ölçülü doz inhaler ve ağız parçacıklı aracı tüp ilk tercih iken, diğer tercihler yüz maske aracılı tüp ve ağız parçacıklı/ yüz maskeli nebulizatör olarak GINA'da belirtilmektedir.

Diğer yaşlarda ise hastanın cihaza olan uyumu, maliyet uygunluğu tedavi açısından önem taşımaktadır.

Astımda kullanılan ilaçlar 2 grupta incelenir:

A. Semptom giderici ilaçlar

Bronkokonstriksiyonun giderilmesi için ihtiyaç halinde kullanılırlar. Hızla semptomları düzeltirler. Kısa etkili beta-2 agonistler, antikolinergikler, metilksantinler, sistemik steroidlerdir. Salbutamol, akut astım alevlenmelerinde, intermittan astım ve egzersizle indüklenen astımda semptom kontrolü sağlayan, en etkili kullanım şekli ölçülü doz inhaler ve aracı tüp olan kısa etkili beta-2 agonisttir (8). İpratropium bromid, astım atak tedavisi dışında 5 yaş altında günlük tedavide kullanım kanıtı bulunmayan antikolinergik ajandır.

İpratropium bromid tedavisinin birinci basamak astım tedavisindeki yerini sorgulayan bir derlemede 8 randomize kontrollü çalışma değerlendirilmiş ve 2 yaş üzerinde placebo ile karşılaştırılmasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (9). 1. Basamak tedavide kısa etkili beta agonist tedavisine ipratropium bromid eklenmesinin ek bir fayda sağlamadığı belirtilmiştir (10).

B. Kontrol edici ilaçlar

Astımın kontrol altında tutulmasını sağlayan bu ilaçların anti-inflamatuar etkileri bulunmaktadır ve her gün düzenli olarak alınmalıdırlar. İnhaler ve sistemik steroidler (İKS), uzun etkili beta-2 agonistler, kromolin sodyum (sodyum kromoglikat), nedokromil sodyum, lökotrien reseptör antagonistleri (LTRA), uzun etkili teofilin, anti-IgE (omalizumab) uzun dönem tedavide kullanılan kontrol edici ilaçlardır.

İnhale steroidler, astım tedavisinde bilinen en etkili ilaçlardır. Ancak astımda kür sağlamazlar. Tedavi kesildikten haftalar ya da aylar sonra semptomlar yeniden başlar. Hafif persistan astımda, semptomlar haftada ikiden fazla fakat yedi günden az yaşanmaktadır. Bu durumda ilk seçenek düşük doz İKS'lerdir (Basamak 2). Okul öncesi yaşlarda İKS tartışmalı bir konu olmakla beraber astım semptomları gösteren çocuklara günlük 100-200 mcg İKS tedavisi önerilmektedir. Sadece viral enfeksiyonlar sırasında atak yaşayan çocuklarda ise (epizodik viral hi-

şilti) yüksek doz İKS kullanımı, büyümeye olan olumsuz yan etkisi göz önünde bulundurularak ve kar-zarar ilişkisi gözetilerek değerlendirilmelidir. Budesonid, 43 çalışma değerlendirilmiş, hafif-orta astımda plasebo ile karşılaştırıldığında, FEV1, sabah ve akşam PEF değerlerini düzelttiği, astım atak sıklığını ve prednizolon kullanım sıklığını azalttığı belirlenmiştir (11). Flutikazon propionat, 86 çalışmada yapılan değerlendirmede, FEV1, sabah PEF, semptom skorları ve kurtarıcı ilaç kullanımı üzerinde etkili olduğu görülmüştür (12). İkinci basamak astım tedavisinin değerlendirildiği bir derlemede, okul öncesi çocuklarda İKS ciddi alevlenmeleri azaltmakta ve diğer klinik ve akciğer fonksiyon parametrelerini iyileştirmektedir. Çocuklarda İKS'ler lökotrien reseptör antagonisti, kromonlar veya ksantinlerden şiddetli alevlenmeleri azaltmada, akciğeri fonksiyonunu geliştirmede ve klinik yanıtta daha üstün olarak değerlendirilmiştir. Flutikazon propionat, beklometazon dipropionat veya budesonid sadece akciğer fonksiyonu açısından daha etkili bulunmuştur. Ancak hidrofloroalken beklometazon dipropionat veya siklofenid ile benzer etkilere sahiptir. Düşük İKS dozlarına kıyasla, orta dozlar sadece akciğer fonksiyonu açısından daha iyi sonuç verse de bu sonuçlar flutikazon propionat için geçerli değildir. (10). İnhaler kortikosteroid doz sınıflaması yaşlara göre tablo 2, 3 ve 4 üzerinde gösterilmiştir.

Küçük partiküllü inhale kortikosteroidler, mevcut tedaviler ile astım kontrolünün istenilen düzeye gelmemesi neticesinde ana ve periferik hava yollarının aynı anda tedavi edilmesi gerekliliği gündeme gelmiştir. İnhaler edilen partiküllerin boyutu ile ilacın akciğerlerde depolanması arasında ters bir ilişki vardır. Kuru toz inhaler (KTI) veya kloroflorokarbon (KFK) içeren partiküllerin aerodinamik çapı 2-4 mikrometre iken, hidrofloroalken (HFA) solüsyonu içeren ölçülü doz inhalerler (HFA-beklometazon dipropionat, HFA-beklometazon dipropionat/formeterol, HFA-flunisolid, HFA-siklofenid) 1 mikrometre çapındadır. Çok küçük parçacıklı partiküller akciğerlerin daha uçlarına kadar ulaşabildiği için akciğerlerde depolanma oranı %50-60'a kadar çıkmaktadır. Yapılan çalışmalarda, HFA içeren inhalerlerin 6-12 hafta içinde bronşlardaki eozinofil sayısını, IL-5 düzeyini, eozinofilik katyonik protein ve eotaksin seviyesini düşürdüğü gösterilmiştir (13,14). Siklofenid halojen içermeyen bir kortikosteroid türüdür. Havayolu epitel hücrelerinde esterazların etkisi ile aktif metabolitine çevrilir. Güçlü bir anti-inflamatuar etki gösterir. Hidrofloroalken kullanılan ölçülü doz inhaler şeklinde günde tek doz kullanılır. Bu formülasyon ile akciğerde dağılımı ve depo-

Tablo 2. 5 yaş altı çocuklarda günlük düşük doz inhaler steroid dozları

İlaç	Günlük düşük doz (µg)
Beklametazon dipropiyonat HFA	100
Budezonid ÖDİ+ Aracı tüp	200
Budezonid nebül	500
Flutikazon propiyonat HFA	x100
Siklosonid	160
Mometazon furoat	4 yaş altı çalışma yok
Triamsinolon asetonid	Bu yaş grubunda çalışma yok

Tablo 3. 6-11 yaş arası çocuklarda günlük inhaler steroid dozları

İnhale steroid	Günlük düşük doz (µg)	Günlük orta doz (µg)	Günlük yüksek doz (µg)
Beklametazon dipropiyonat HFA	100-200	>200-400	>400
Budezonid ÖDİ+ Aracı tüp	100-200	>200-400	>400
Budezonid nebül	250-500	>500-1000	>1000
Siklosonid	80-160	>160-320	>320
Flutikazon propiyonat HFA	100-200	>200-500	>500
Mometazon furoat	100-200	>200-400	>400
Triamsinolon asetonid	400-800	>80-1200	>1200

Tablo 4. 12 yaş ve üstü çocuklarda günlük inhaler steroid dozları

İlaç	Günlük düşük doz (µg)	Günlük orta doz (µg)	Günlük yüksek doz (µg)
Beklametazon dipropiyonat KFK	200-500	>500-1000	>1000
Beklametazon dipropiyonat HFA	100-200	>200-400	>400
Budezonid KTİ	200-400	>400-800	>800
Siklosonid HFA	80-160	>160-320	>320
Flutikazon propiyonat KTİ	100-250	>250-500	>500
Flutikazon propiyonat HFA	100-250	>250-500	>500
Mometazon furoat	110-220	>110-220	>220
Triamsinolon asetonid	400-1000	>1000-2000	>2000

lanması artarken, orofaringeal emilim azalır. Yüksek dozlarda dahi sistemik yan etkiye neden olmaz (15). Siklosonid ile küçük hava yolu direncinde ve HRCT’de hava hapsinde azalma, FEV1 ve ortalama sabah PEF değerlerinde düşme, astım semptomlarında ve yaşam kalitesi skorlarında düzelme saptanmıştır (16,17). Yapılan çalışmalarda siklosonid çocukluk yaş grubunda güvenli bulunmuştur (18,19).

Uzun etkili beta-2 agonistler (LABA): Salmeterol ve formeterol uzun etkili beta agonistlerdir. Bronkodilatör etkileri yanında anti inflamatuvar etkileri de gösterilmiştir. Tek başına kullanımları önerilmemektedir. İKS ile kullanımlarının, İKS dozlarının iki katına çıkarılmasından daha etkilidir (20).

Salmeterol lipofilik özellikte olması nedeniyle daha uzun süre etki gösterir. Formeterol, daha az lipofilik olup etkisi daha hızlı başlar, ilaçların etkinliği 12 saat kadar sürer, salmeterolün 4 yaşından ve formeterolün 6 yaşından sonra kullanma ruhsatı olmasına rağmen 12 yaşın altında güvenli kullanım ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır(21).

LABA+İKS kombinasyon tedavisi ile oral KS kullanımını gerektiren astım ataklarının sıklığında azalma, akciğer fonksiyonlarında ve semptomlarda düzelme, yaşam kalitesinde artma görülmüştür. Uzun etkili beta-agonistlerin okul öncesi yaşlarda kullanılması kanıt yetersizliği nedeni ile uygun olmadığı için beş yaş altı çocuklarda kombinasyon (LABA+İKS) tedavisi kılavuzlarda yer almamaktadır (21).

Üçüncü ve dördüncü basamak astım tedavisinde İKS'ye LTRA eklenmesi, küçük bir fayda sağlasa da, LABA eklenmesi akciğer fonksiyonunu geliştirmektedir. Buna rağmen LABA eklenmesi, alevlenmeleri çift doz İKS ya da yüksek doz İKS'den daha fazla azaltmamaktadır (10).

Lökotrien Reseptör Antagonistleri: Lökotrienler (LT) bronş mukozasında inflamatuvar hücrelerde sentez edilen ve astım patogenezinde rolleri olan mediatörlerdir. Bunlardan LTC₄, D₄ ve E₄ (sisteinil lökotrienler) Cys LT1 reseptörüne bağlanarak bronkospazm, ödem, mukus hipersekresyonu ve eozinofilik inflamasyonda artışa neden olurlar. Lökotrien antagonistleri bu reseptörü bloke ederek etki göstermektedir (22). Astım tedavisinde İKS'lere alternatif veya İKS'ler ile kombine olarak kullanılır. Sisteinil lökotrien reseptör antagonistleri: montelukast, pranlukasttır. 5-lipooksijenaz inhibitörü ise zafirlukasttır.

Toplam 2833 çocuğun değerlendirildiği 8 randomize kontrollü çalışmadan 4'ünde İKS lehine düzelme saptanmış, 4 çalışmada ise iki ilaç arasında fark gözlenmemiştir. Hiçbir çalışmada tek başına montelukast İKS'den daha etkili bulunmamıştır. 65 çalışmanın dahil edildiği bir derlemede LTRA inhale kortikosteroidlerden daha az yan etkilere sahip olmakla birlikte özellikle orta düzeyde hava yolu daralması olan hastalarda etkileri düşük doz İKS ile kıyaslandığında daha düşük olarak görülmüştür (23).

Alerjik astım tanılı 36 hastada yapılan bir çalışmada, 8 haftalık tedavi sonrası alınan bronş biyopsi örneklerinde flutikazon tedavisi alan hastalarda montelukast tedavisine göre anlamlı mast hücre sayısı ve serum eozinofilik katyonik protein düşüşü gösterilmiş ve anti-inflamatuvar tedavide flutikazon propiyonatın daha etkili olduğu gösterilmiştir (24). 214 çalışmanın değerlendirildiği bir derlemede de National Asthma Education and Prevention Program (2007) ile uyumlu olarak inhale steroidlerin hafif ve orta persistan astımda montelukasta göre daha etkili olduğu belirtilmekle birlikte 5 yaş altı olgularda daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu bildirilmektedir (25).

Montelukast 2-6 yaş arasında 4 mg/gün, 6-14 yaş arasında 5 mg/gün, 15 yaş üzerinde 10 mg/gün tek doz şeklinde, zafirlukast ise 7 yaş ve üzerinde günde 2 doz 10 mg şeklinde kullanılması önerilmektedir.

Oral ve sistemik kortikosteroidler: Yüksek doz ve uzun süreli kullanımda önemli yan etkilere neden olur. Akut ağır astım alevlenmeleri ve virus ile tetiklenen astım ataklarında tercih edilmelidir (26).

Anti IgE (Omalizumab): Dolaşımdaki IgE'ye bağlanarak serbest IgE düzeyini düşürür. Mast hücre degranülasyonunu azaltır. İnhalen allerjenlere erken ve geç ce-

vabı önler. Doku eozinofilleri ve FcRI reseptörü taşıyan hücreleri azaltarak etki ettiği bilinmektedir. 12 yaşından büyük çocuklarda erişkinlerde olduğu gibi Omalizumab ile astım semptomlarında azalma, akciğer kapasitesinde artma ve astıma bağlı yaşam kalitesinde düzelme görülmüştür. Bununla birlikte, çocuklarda tedavinin uzun dönem etkileri bilinmemektedir (27). En önemli avantajı bilinen bir yan etkisinin olmaması, dezavantajları ise pahalı, ayda bir enjeksiyon şeklinde kullanım gerekliliği ve sadece ağır alerjik astımda etkili bulunmuş olmasıdır (28).

3143 hafif-ağır alerjik astımlı kişi üzerinde yapılan 14 çalışma değerlendirilmiş, astım ataklarının sıklığında belirgin azalma, İKS kullanımında %50'lik azalma omalizumab kullananlarda 2.5 kat fazla, İKS'nin tamamen kesilmesi de omalizumab kullananlarda 2.5 kat fazla saptanmıştır (29). Omalizumab tedavisinin beşinci basamakta eklenmesinin atakları önlediği bildirilmiştir (10).

Alerjen İmmünoterapisi

Astımın şiddetini azaltabilen tek tedavi şeklidir. İmmünoterapi ile Th2 hücre yanıtları azalır, düzenleyici T hücre (CD4+CD25+ T hücre), interlökin-10 ve TGF- β salınımı artar (30). Subkutan immünoterapi (SCIT) astım tedavisinde oldukça etkili ve güvenli bir tedavi yöntemidir. Nadir de olsa olası ağır alerjik reaksiyon riski nedeni ile uzun süredir daha güvenli immünoterapi yöntemleri üzerinde çalışılmaktadır. Tablet veya damla şeklinde dil altına uygulanabilen sublingual immünoterapi (SLIT) geliştirilmiştir (31).

Subkutan İmmünoterapi (SCIT)

Astım semptomlarının azaltılmasını ve yeni duyarlanmaların engellenmesini sağlar. Alerjik rinitin astıma ilerlemesini engelleyebilir. Tedavi sırasında ağır alerjik reaksiyonlar gelişebileceği için tedavi dikkatle uygulanmalıdır. 5 yaşından büyük çocuklara uygulanabilir. Alerjen duyarlılığı olan alerjik rinitli hastalar ile hafif-orta astımlı hastalarda kullanılabilir. Ağır astımlı hastalarda kontrendikedir. En az 3 yıl en fazla 5 yıl devam etmelidir. İmmünoterapi kesildikten uzun bir süre sonra etkinliği devam etmektedir (32).

Sublingual İmmünoterapi (SLIT)

Dil altına uygulanan alerjenler oral mukozada bulunan dendritik hücreler tarafından yakalanır ve en yakın lenf düğümlerine taşınır. Lenf düğümlerinde interferon gama ve/veya IL-10, IgG1 ve IgG4 salgılayan düzenleyici T hücrelerinin yapımı sağlanır (33). SLIT'in astım

Tablo 5. GINA 2016 Çocukluk Çağı Astımında Basamak Tedavisi

	1.Basamak	2.Basamak	3.Basamak	4.Basamak	5.Basamak
Önerilen Kontrol Tedavisi		Düşük Doz İKS	Düşük Doz İKS/LABA	Orta/yüksek doz İKS/LABA	Ek tedavileri düşün (anti- IgE, mepolizumab, Tiyotropium**)
Diğer Kontrol Seçenekleri	Düşük doz İKS düşün	LTRA Düşük doz teofilin*	Orta/yüksek doz İKS Düşük doz İKS+LTRA (veya + teofilin*)	+Tiyotropium** Yüksek doz İKS + LTRA (veya + teofilin)	+ Düşük doz oral kortikosteroid

* 6-11 yaş arası teofilin önerilmemekte, bu hastalarda 3. Basamak orta doz İKS önerilmektedir.

**Tiyotropium 18 yaş altı olgulara önerilmemektedir.

- Kendi kendine tedaviye yanıt takibi ve eğitimi
- Risk faktörlerinin ve komorbid nedenlerin önlenmesi (obezite, sigara içimi, anksiyete...)
- Non-farmakolojik tedavilerin uygulanması (fiziksel aktivite, alerjenlerden kaçınma, kilo verilmesi)
- Kontrol edilemeyen semptomlarda, artmış atak ve risk durumlarında, inhaler tekniği ve tedaviye uyumu sorguladıktan sonra bir üst basamağa geç
- Semptomlar >3 ay süre ile kontrol altındaysa, atak riski düşükse bir alt basamağa geç

Tablo 6. GINA 2016 Çocukluk Çağı Astımında Basamak Tedavisi

	1.Basamak	2.Basamak	3.Basamak	4.Basamak
Önerilen Kontrol Tedavisi		Düşük Doz İKS	Orta Doz İKS	Kontrollere devam et ve Solunum Alerji
Diğer Kontrol Seçenekleri		LTRA İntermittant İKS	Düşük doz İKS+LTRA	Bölümüne sevk + LTRA İntermittant İKS

semptomlarını azalttığı, 13 çalışmanın 8'inde astım semptomlarında %40'tan fazla düzelme sağladığı saptanmıştır (34). Sublingual immünoterapi ile yan etki sıklığı %10 civarındadır. Ağız içi kaşıntı/şişme, boğazda iritasyon, bulantı ve mide ağrısı en sık görülen lokal yan etkilerdir. Sistemik yan etki riski SCIT'a göre daha az bulunduğu belirtilmektedir (31).

GINA Çocukluk Çağı Astımında

Basamak Tedavisi:

Basamak 1, intermittan astımda günlük kontrol edici tedavi önerilmemekte, semptom gelişmesi halinde inhale kısa etkili beta-2 agonist önerilmektedir.

Basamak 2, hafif persistan astımda ilk tercih düşük doz İKS önerilmektedir. Düşük doz teofilin (6-11 yaş arasında kullanımı önerilmemektedir) ve lökotrien reseptör antagonistleri (LTRA) diğer tedavi seçenekleridir. LTRA, İKS'lere göre kanıt A düzeyinde daha az etkili bulunmuştur, İKS kullanmakta zorlanan ya da yan etkileri nedeniyle kullanamayan hastalarda veya eşlik eden alerjik riniti olan hastalarda kanıt B düzeyinde tercih edilebilir. Hastalığın kontrolü sağlandıktan 3 ay sonra tedavide doz azaltımına gidilmesi önerilmektedir.

Basamak 3, orta persistan astımda düşük doz İKS/LABA kombinasyonu önerilmektedir. İKS'nin orta doza çıkarılması, düşük doz İKS+LTRA kontrol edici tedavide önerilen diğer seçeneklerdir.

Basamak 4, ağır persistan astımda orta/yüksek doz İKS/LABA ilk tercih olarak önerilmektedir. Yüksek doz İKS'ye LTRA ya da teofilin ya da tiyotropium eklenmesi tedavide diğer alternatif seçeneklerdir.

Basamak 5, tedavilere rağmen semptomların devam etmesi durumunda ek alternatif tedavilerin planlanması önerilir. (Anti-IgE, düşük doz oral steroid gibi)

Tablo 5 ve 6'da yaşa göre astım basamak tedavisi özetlenmiştir.

GINA Rehberi 2016 Değişiklikleri

- 4. Basamakta tiyotropium 12 yaş ve üstünde atak öyküleri olan hastalara eklenebilmektedir.
- 5. Basamakta 12 yaş üstü ağır eozinofilik astımda mepolizumab tedavisi eklenebilmektedir.
- İyi kontrollü astımda İCS doz düşüşü kanıt A düzeyinde önerilmektedir.
- Astımın primer önlenmesinde hamilelik döneminde süt, fındık gibi gıdaların alımından kaçınılmamalıdır.

Kaynaklar

1. *Global strategy for asthma management and prevention. GINA report 2016.* <http://www.ginasthma.org/>
2. *Bel EH. Clinical phenotypes of asthma. Curr Opin Pulm Med 2004;10:44-50.*
3. *Anderson GP. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. Lancet 2008;372:1107-19.*
4. *British guideline on the Management of Asthma 2014.* <https://www.brit-thoracic.org.uk/>

5. Archibald MM, Scott SD. The information needs of North American parents of children with asthma: a state-of-the-science review of the literature. *J Pediatr Health Care*. 2014 Jan-Feb;28(1):5-13.e2
6. Asthma Action Plan. Asthma Foundation NSW 2012. Retrieved from <http://www.asthmafoundation.org.au/asthma-actionplan.aspx>
7. Gotzsche PC, Johansen HK. House dust mite control measures for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008.
8. Nelson HS. Beta-adrenergic bronchodilators. *N Engl J Med* 1995;333(8):499-506.
9. McDonald N, Bara A, McKean MC. Anticholinergic therapy for chronic asthma in children over two years of age. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(3).
10. Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ, Rodriguez-Martinez CE. Principal findings of systematic reviews for chronic treatment in childhood asthma. *J Asthma*. 2015 May;52(4):407-16.
11. Placebo versus Budesonid for chronic asthma in children and adults review. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2008.
12. Adams NP, Bestall JC, Lasserson TJ, Jones P, Cates CJ. Fluticasone versus placebo for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2008.
13. Hauber HP, Gotfried M, Newman K, Danda R, Servi RJ, Christodoulopoulos P, Hamid Q. Effect of HFA-flunisolide on peripheral lung inflammation in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2003 Jul;112(1):58-63.
14. Ohbayashi H. One-year evaluation of the preventative effect of hydrofluoroalkane-beclomethasone dipropionate on eosinophilic inflammation of asthmatic peripheral airways. *Respiration*. 2007;74(2):146-53.
15. Dahl R. Ciclesonide for the treatment of asthma. *Ther. Clin Risk Manag*. 2006 Mar; 2(1) 25-38.
16. Hoshino M. Comparison of effectiveness in ciclesonide and fluticasone propionate on small airway function in mild asthma. *Allergol Int*. 2010 Mar;59(1):59-66.
17. Yamaguchi M, Niimi A, Ueda T, Takemura M, Matsuoka H, Jinnai M, Otsuka K, Oguma T, Takeda T, Ito I, Matsumoto H, Hirai T, Chin K, Mishima M. Effect of inhaled corticosteroids on small airways in asthma: investigation using impulse oscillometry. *Pulm Pharmacol Ther*. 2009 Aug;22(4):326-32.
18. Pedersen SI, Potter P, Dachev S, Bosheva M, Kaczmarek J, Springer E, Dunkel J, Engelstätter R. Efficacy and safety of three ciclesonide doses vs placebo in children with asthma: the RA-INBOW study. *Respir Med*. 2010 Nov;104(11):1618-28.
19. Cohen J, Douma WR, ten Hacken NH, Vonk JM, Oudkerk M, Postma DS. Ciclesonide improves measures of small airway involvement in asthma. *Eur Respir J*. 2008 Jun;31(6):1213-20.
20. Pauwels RA, Sears MR, Campbell M, Villasante C, Huang S, Lindh A, Petermann W, Aubier M, Schwabe G, Bengtsson T; RELIEF Study investigators. Formoterol as relief medication in asthma: a worldwide safety and effectiveness trial. *Eur Respir J*. 2003 Nov;22(5):787-94.
21. Miraglia del Giudice M, Matera MG, Capristo C, Conte M, Santaniello F, Chinellato I, Leonardi S, Miraglia del Giudice MC, Perrone L. LABAs in asthmatic children: highlights and new inside. *Pulm Pharmacol Ther*. 2013 Oct;26(5):540-3.
22. Harmanci K. Montelukast: its role in the treatment of childhood asthma. *Ther Clin Risk Manag*. 2007 Oct;3(5):885-92.
23. Chauhan BF, Ducharme FM. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012.
24. Overbeek SE, O'Sullivan S, Leman K, Mulder PG, Hoogsteden HC, Prins JB. Effect of montelukast compared with inhaled fluticasone on airway inflammation. *Clin Exp Allergy*. 2004 Sep;34(9):1388-94.
25. Massingham K, Fox S, Smaldone A. Asthma therapy in pediatric patients: a systematic review of treatment with montelukast versus inhaled corticosteroids. *JPediatr Health Care*. 2014 Jan-Feb;28(1):51-62.
26. Pedersen SE, Hurd SS, Lemanske RF Jr, Becker A, Zar HJ, Sly PD, Soto-Quiroz M, Wong G, Bateman ED; Global Initiative for Asthma. Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger. *Pediatr Pulmonol*. 2011 Jan;46(1):1-17.
27. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014.
28. Burch J, Griffin S, McKenna C, Walker S, Paton J, Wright K, Woolacott N. Omalizumab for the treatment of severe persistent allergic asthma in children aged 6-11 years: a NICE single technology appraisal. *Pharmacoeconomics*. 2012 Nov 1;30(11):991-1004.
29. Walker S, Monteil M, Phelan K, Lasserson TJ, Walters EH. Anti-IgE for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006.