

Zor Astım ve Tedavisi

Difficult Asthma and its Treatment

Öz

Zor astım, astımlı hastaların %5-10'unu oluşturmakla birlikte astıma bağlı morbidite ve harcamaların büyük bir kısmı bu gruba aittir. Zor astım tanımı tartışmalıdır, yüksek doz astım tedavisine rağmen semptom kontrolü sağlanamayan, sık alevlenme yaşayan hastalar bu gruba girmektedir. Bu en kompleks ve karışık hasta grubunu standart poliklinik koşullarında değerlendirmek zor olabilir, hastalar astıma özel merkezlerde sistematik bir şekilde değerlendirilmelidir. Öykü, patofizyoloji, klinik özellikler ve tedavi cevaplarına göre iyi tanımlanmış zor astım fenotipleri vardır, bu fenotiplerin bilinmesi hedeflenmiş tedaviyi mümkün kılabilir. Zor astım tedavi planında öncelikle astım tanısından emin olunmalı, ayırıcı tanı yapılmalıdır. Astım kontrolünü bozabilecek olan tüm tetikleyici faktörler ortadan kaldırılmalı, rinosinüzit, gastroözefageal reflü gibi komorbid hastalıklar tedavi edilmelidir. Zor astımda konvansiyonel astım ilaçlarının yanı sıra omalizumab gibi monoklonal antikorlar, makrolidler, bronşial termoplasti ve yeni geliştirilen biyolojik ajanlar kullanılabilir.

Abstract

Difficult asthma accounts for 5-10% of asthmatic patients but a great deal of morbidity and expenditures due to asthma belongs to this group of patients. The definition is still controversial; patients with poor asthma control or frequent exacerbations with high-dose anti-asthma drugs are defined as 'difficult asthma'. It may be difficult to assess this complex and mixed patient group under standard outpatient conditions. These patients should be evaluated systematically in centers special for asthma. There are well defined phenotypes according to history, pathophysiology, clinical features and treatment response. Knowing these phenotypes makes targeted treatment possible. In the treatment plan, firstly, we must be sure of asthma diagnosis and exclude the alternative diseases. Secondly, all the triggerinf factors that may disrupt asthma control should be removed, and comorbid diseases such as rhinosinuzitis and gastroesophageal reflux should be treated. In addition to conventional asthma drugs, monoclonal antibodies such as omalizumab, macrolides, bronchial thermoplasty and newly developed biological agents can be used for treatment.

Giriş

Astım prevalansı dünya genelinde 300 milyondur. 2025 yılına kadar bu rakamda 100 milyondan fazla artış olacağı tahmin edilmektedir(1). Zor astımı olanlar ise astımlı hastaların %5-10'unu oluşturmakla birlikte astıma bağlı morbidite ve har-

Uzm. Dr. Saliha ESENBOĞA,
Prof. Dr. Bülent Enis ŞEKEREL
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Alerji ve Astım Bölümü

Yazışma Adresleri /Address for
Correspondence:

Prof. Dr. Bülent Enis Şekerel
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Alerji ve Astım Bilim Dalı,
Ankara

Tel/phone: +90 312 305 50 00
mail: b_sekerel@yahoo.com

Anahtar Kelimeler:

Zor astım, fenotip, komorbidite, tedavi

Keywords:

Difficult asthma, phenotype, comorbidity, treatment

Geliş Tarihi - Received

15/12/2016

Kabul Tarihi - Accepted

07/01/2017

camaların büyük bir kısmı bu gruba aittir(2). Zor astım tanımı tartışmalıdır, yüksek doz astım tedavisine rağmen semptom kontrolü sağlanamayan, sık alevlenme yaşayan hastalar bu gruba girmektedir (2). Bu hasta grubu heterojendir. Bir kısmı gerçekten tedaviye refrakter iken, bir kısmında ilaç uyumsuzluğu, kötü inhalasyon tekniği, peristan çevresel tetikleyiciler veya komorbiditeler gibi başka faktörlere bağlı olarak kontrol altına alınmaz. Zor astım terimi ağır, yaşamı tehdit eden, kortikosteroid bağımlı ve kortikosteroid dirençli astım varyant ve fenotiplerini de kapsamaktadır (3).

Bu en kompleks ve karışık hasta grubunu standart poliklinik koşullarında, uzmanlar tarafından gerçekleştirilse bile, değerlendirmek zor olabilir. Bu nedenle, bu hastalar astıma özel merkezlerde sistematik bir şekilde değerlendirilmelidir (4). Sistematik değerlendirme ile yanlış astım tanılı hastalar ortaya konabilir (5), pahalı tedaviler vermeden önce komorbiditeler ve hastaya bağlı faktörler ortaya konup düzeltiler (2) ve hasta sonuçları iyileştirilebilir (6).

Epidemioloji ve Risk Faktörleri

Zor astım ile ilgili homojen bir tanıma dayanan iyi tasarlanmış çalışmaların eksikliği nedeniyle epidemioloji üzerine veriler yetersizdir ve ülkeler arasında prevalans değişmektedir(7). Literatürde prevalansın %5-10 arasında olduğu belirtilmekle birlikte son yapılan çalışmalardan birinde erişkinde zor astım prevalansı %3.6 olarak bulunmuştur (8). Bu küçük hasta grubunun direkt ve indirekt olarak sağlık kaynak ve harcamaları üzerine büyük etkisi bulunmaktadır.

Zor astım gelişimine katkıda bulunan faktörler net olarak tanımlanmamıştır. Çeşitli genetik değişiklikler ve çevresel faktörlerle zayıf ilişki saptayan çalışmalar olmakla birlikte kanıt düzeyinin düşük olması nedeniyle bunlar net risk faktörleri olarak düşünülemez (3).

İnterlökin 4 reseptör alt ünitesi alfa(IL-4R α) genini etkileyen tek nükleotid polimorfizmleri daha kötü akciğer fonksiyonu, daha yüksek immunoglobulin E(IgE) düzeyleri, ağır astım alevlenmeleri ve doku inflamasyonu ile (9), bir IL-6 reseptör varyantının ağır astım fenotipi ve daha kötü akciğer fonksiyonu ile(10) ilişkili olduğu bulunmuştur. Ağır astım ile ilişkili diğer genetik mutasyonlar ise tümör nekrozis faktör (TNF) ile ilişkili genlerde varyasyonlar, kromozom 5q31.1 'in RAD50-IL13 bölgesinde ve kromozom 6p21.3'ün HLA-DR/DQ bölgesinde çok sayıda tek nükleotid polimorfizmleri olarak bulunmuştur (11).

Sürekli alerjen maruziyeti (ev tozu akarı, alternaria, hamam böceği), sigara dumanı maruziyeti, non steroid antiinflamatuvar ilaçlara (NSAİİ) intolerans, respiratuvar sinsityal virüs (RSV) ile enfeksiyon gibi çevresel faktörler de astım ağırlığı ile ilişkilendirilmiştir (3).

Zor Astım Fenotipleri

Astım halen iyi sınıflandırılmamış bir sendromdur, klinisyenler çok sayıda farklı astım hastası alttipi ve profili tanımlamışlardır (7). Klinik fenotiplere veya patofizyolojik temele (endotipler) göre hastaları sınıflayabilmek amacıyla objektif klinik değişkenleri birleştiren birkaç çalışma yapılmıştır (12). Zor astım söz konusu olduğunda bu fenotipler hedefe yönelik veya daha etkin tedavi yöntemlerinin düzenlenmesini sağlayabilir (7).

Tablo 1. Zor astım fenotipleri ve özellikleri

Ağır alerjik astım	İnfant dönemde başlangıç Yüksek serum IgE düzeyleri Saptanabilir alerjen spesifik IgEve prik testi pozitifliği Sıklıkla mantar duyarlılığı ile prezentasyon(ağır olarak Aspergillus) Balgamda eozinofil ve nötrofil artışı
Geç başlangıçlı eozinofilik astım	>20 yaş ortaya çıkış Bronkoalveolar lavaj sıvısında ve indüklenmiş balgamda eozinofil sayısında yükseklik Nazal polip Kronik rinosinüzit Hava hapsi
Obez erişkinlerde ağır non-atopik astım	Kadınlarda sık Başlangıç 50-60 yaş, menapoz sonrası Sık alevlenme Çeşitli komorbiditeler Uyku apnesi Gastroözefageal reflü hastalığı Eozinofil sayılarında düşüklük
Erişkin başlangıçlı nötrofilik astım	Bronkoalveolar lavaj sıvısında matrix metalloproteinaz-9 düzeyinde artış Sigara ve kronik havayolu obstrüksiyonu öyküsü, hava hapsi Sistemik kortikosteroidlere cevapsız

Öykü, patofizyoloji, klinik özellikler ve tedavi cevaplarına göre iyi tanımlanmış zor astım fenotipleri Tablo 1’de verilmiştir.

Ağır Alerjik Astım

Zor astım olgularının yaklaşık %40-50’si alerjilere bağlıdır. İnfant dönemde başlar, atopi mevcuttur, hafif-orta astıma ilerler. Bazı hastalar ise baştan itibaren ağır formda prezente olabilir. Deri prik testlerinde pozitiflik, kanda IgE düzeylerinde yükseklik, astım açısından aile öyküsü olanlar ve hastalık başlangıcından itibaren daha uzun süre geçenler bu grubun en ağır hastalarını oluşturur. Tüm hastalarda eozinofil baskınlığı olmamasına karşın, akciğer fonksiyonu, semptomların sıklığı ve yoğunluğu ve sağlık hizmetlerinin kullanımı açısından en ağır olan formda balgamda hem eozinofil hem de nötrofil artışı vardır (13). Patolojik açıdan bakıldığında ağır alerjik astımda tip2 yardımcı T hücrelerin(Th2) aktivasyonu ve IL-4, IL-5, IL-13 gibi sitokinlerin üretimi ve IgE üretimi için B hücrelerde izotip dönüşümü söz konusudur. Th2 yüksek bir endotiptir ve periostin ve fraksiyone eksale nitrik oksit(FeNO) iyi biyobelirteçler olarak saptanmıştır(7).

Geç Başlangıçlı Eozinofilik Astım

Zor astımlıların %25’i bu gruptadır. Yüksek doz İKS veya sistemik KS’e rağmen bronşial biyopsi ve indüklenmiş balgamda persistan eozinofili ile karakterizedir. Eozinofil ve sisteinil lökotrien düzeyleri ağır alerjik astımda olduğundan daha yüksektir. Genel olarak hastalık 20 yaşından büyüklerde ortaya çıkar ve öncesinde kronik rinosinüzit ve nazal polip semptomları olabilir. Bu hastaların bir altgrubunda NSAİİ’ye intolarans gelişebilir, ‘aspirinle alevlenen respiratuvar hastalık(AARH)’ olarak adlandırılır. Klinik semptomlar başlangıçtan itibaren fazladır, havayolu obstrüksiyonu önemli düzeydedir ve alevlenmeler sıklıktır. Daha az atopiktirler, ailede astım öyküsü azdır fakat IgE düzeyleri ve FeNO ölçümleri ağır alerjik astım grubundakiler kadar yüksek olabilir. Patogenezinde araziidonik asit metabolizmasındaki değişiklikler (Prostaglandin E2 üretiminde azalma, sisteinil lökotrien sentesinde artma) yer alır, Th2 aktivasyonu ile oluşan inflamasyon ile ilişkilidir (14).

Obez Erişkinlerde Ağır Non-Atopik Astım

Vücut kitle indeksi yüksek olan, klinik belirti ve bulguları yoğun olan kadınların oluşturduğu bir gruptur. Başlangıç 50 ile 60 yaş arası veya daha geç olabilir. Balgam-

da eozinofili her zaman saptanmaz, alevlenmeler sıklıktır. Hastalığın genetik temeli ve etiyojisi tam olarak anlaşılmamıştır. Doğal veya cerrahi menapoz sonrası sıklıkla saptanmasına karşın hormonal faktörlerin rolü ortaya konamamıştır. Astım ve obezite arasındaki ilişki pek çok soruyu akla getirmektedir ve neden olarak bir takım mekanizmalar öne sürülmüştür: immünoinflamastuvar faktörler, mekanik faktörler, kortikosteroid etkinliğinin kaybolması, vitamin D eksikliği ve obstrüktif uyku apnesi sendromu gibi diğer komorbiditelerin getirdiği ek yükler (15).

Erişkin Başlangıçlı Nötrofilik Astım

Hastalığın doğal seyri bilinmemektedir. Bronkoalveolar lavajda matriks metaloproteinaz-9 seviyelerinde artış ve sigara öyküsü ve önemli düzeyde hava hapsi ile birlikte kronik hava akımı obstrüksiyonu olduğu gözlenmiştir. Sistemik kortikosteroidler hastalık kontrolünde etkili değildir. Havayolunda nötrofil hakimiyeti, nötrofil aktivasyonu ve mobilizasyonunu sağlayan genlerin ekspresyonunda değişiklikler, eşlik eden hastalıklar(bronşiolit obliterans) veya sürekli sistemik steroid kullanımı ile baskılanan nötrofil apoptozisi sonucu rezidüel havayolu inflamasyonu sonucu olabilir (14).

Zor Astım Düşünülen Hastaya

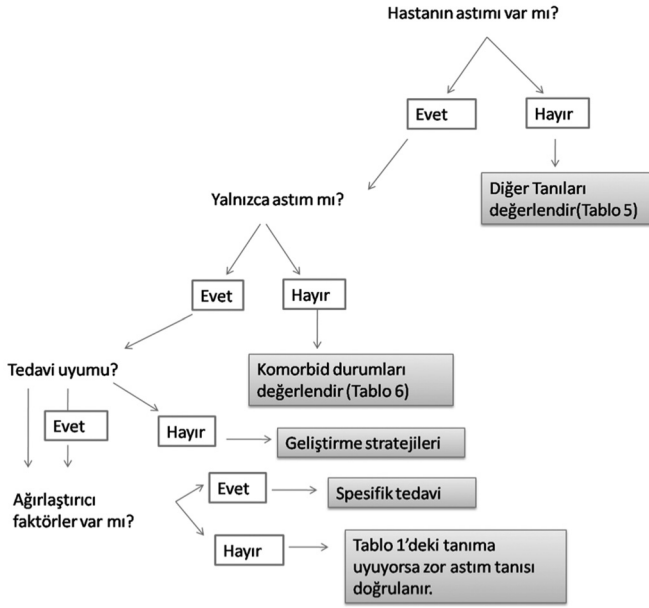
Klinik Yaklaşım

Zor astımdan şüphelenildiğinde, yanlış tanıları dışlayabilmek için sistematik tanısal bir prosedür takip edilmelidir. Bu tanısal süreç akredite birimlerde, referans merkezlerde tecrübeli uzmanlar tarafından gerçekleştirilmelidir(3, 7). Basamak basamak tanısal yaklaşım algoritması Şekil 1’de yer almaktadır.

Basamak 1: Hastanın astımı olup olmadığını tespit edin

Daha önceden başka klinisyenler tarafından konulan veya hasta tarafından ifade edilen astım tanısı, objektif test sonuçları olmadığı sürece pozitif kabul edilmemelidir. Astım semptomları açısından öykü derinleştirilmelidir. Standart solunum fonksiyon testleri ile değişken havayolu obstrüksiyonu konfirme edilmelidir. Yanlış astım tanısı konulmasına engel olabilmek için astıma benzer semptomları olup astımla örtüşen ve hastalığın zor astım gibi görünmesine neden olan hastalık ve durumların dışlanması gerekmektedir. ‘Psödoastım’ veya ‘yalancı astım’ olarak tanımlanabilecek bu durumlar Tablo 2’de sıralanmıştır (16).

Yanlış astım tanısı hastaların gereksiz yere sistemik kortikosteroid dahil astım ilaçları kullanmasına ve ilaçlara özellikle steroidlere bağlı osteoporoz, glokom, obezite, hipertansiyon gibi istenmeyen yan etkilerin ortaya çıkma-



Şekil 1. Zor astımda tanı algoritması (3) no'lu kaynaktan alınmıştır.

sına neden olmaktadır. Sık acil başvurusu gerektiren bu durumda hastalara yüksek doz kombinasyon astım ilaçları verilmekte fakat bu ilaçlar hastalığı kontrol etmede etkisiz kalmaktadır (17). Yanlış astım tanısına yol açan hastalıklarda ayırıcı tanı için yapılacak testler Tablo 3'te yer almaktadır.

Basamak 2: Kötü kontrole neden olan faktörleri tanımlayın ve eşlik eden hastalıkları değerlendirin.

1. Tedavi uyumunu kontrol edin.

Pek çok çalışma astımda tedavi uyumunun sanılandan daha kötü olduğunu, hastaların neredeyse %46'sının reçete edilen tedaviye yeterince uymadıklarını ortaya koymuştur (18).

2. İnhalasyon tekniğini kontrol edin.

İnhalasyon tekniğinde hatalar düşünüldüğünde çok daha fazladır. Bu nedenle inhalasyon tekniği eğitimi ve doğrulaması astımlı hastaların eğitiminde gerekli bir basamaktır. İnhalasyon cihazına hasta tercihi, zirve inspiratuvar akım, cihaz rezistansı ve lokal yan etkiler göz önünde bulundurularak karar verilmelidir.

3. Çevresel maruziyeti kontrol edin.

Alerjiyi tetikleyen alerjenlere maruziyet engellenmelidir ancak buna dair kanıt yeterli değildir.

4. Bronkokonstrüktör ilaçları kontrol edin.

NSAİİ, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, nonselektif beta blokörler persistan astım semptomlarına neden olabilir (17).

5. Komorbiditeleri değerlendirin.

Bazı durum ve hastalıklar astımlı hastalarda genel popülasyondan daha sık görülür ve yetersiz astım kontrolüne neden olurlar. Bu komorbiditelerin tedavisinin zor

astım üzerine etkisi net olarak bilinmese de, mümkün olduğunca uygun şekilde tedavi edilmeleri önerilmektedir (2, 19). Komorbiditelerin değerlendirilmesi için tanı testleri ve tedavileri Tablo 4'de yer almaktadır.

Basamak 3: Ağır astım fenotiplerini tanımlayın.

Tablo 3'te belirtilen bu fenotiplerin tanımlanması uygulanacak tedavinin optimize edilmesine katkıda bulunacaktır.

Zor astımın heterojenliği farklı tipte havayolu inflamasyonu ve farklı derecelerde havayolu yeniden yapılanması olmasından ileri gelmektedir. Zor astım özelliklerini değerlendirmek için literatürde çok sayıda biyobelirteç tanımlanmıştır. Bu belirteçlerin kullanımı hedeflenmiş tedavilere yanıtı öngörmeye yardımcı olabilir. Balgamda eozinofil klinik pratikte FeNO ve kan eozinofil düzeyi ile birlikte kullanılabilen ve İKS tedavisini düzenlemede iyi bir biyobelirteçtir. Omalzumab, anti-IL-13 ve anti-IL-4 tedavilerine potansiyel cevabı değerlendirmede FeNO ve serum periostin düzeyleri kullanılabilirken, anti-IL-5 tedavisine yanıtın en iyi göstergesi kan eozinofil düzeyidir. Nötrofiliak astımda İKS yanıtı kötüdür ve yüksek bakteri yükü vardır, bu nedenle makrolidlerle tedavi uygun olabilir. Klinik pratikte havayolu nötrofilik inflamasyonunu ve havayolu yeniden yapılanmasını gösteren bir biyobelirteç henüz yoktur (20, 21).

Zor Astımda Tedavi

Astım tedavisi ile ilgili kılavuzlar, hastalık kontrolünü sağlayan, astımın ağırlığına göre bir tedavi skalası önermektedir. Bu öneriler güçlü bilimsel verilere dayalı olduğu için tüm dünyada kabul edilir. Ancak, bu tedavi skalasına göre en yüksek tedaviyi aldığı halde kontrol altına almamayan hastalar için uluslararası kabul gören bir tedavi rejimi bulunmamaktadır. Bu durum zor astımda yapılmış çok fazla çalışma olmamasına bağlıdır.

Optimal kontrol sağlanamadığında tedavinin amacı en az yan etki ile olabilecek en iyi sonucu elde etmek olmalıdır. Zor astım tedavi planında öncelikle hastalık kontrolünü bozabilecek olan tüm faktörler ortadan kaldırılmalıdır. Rinosinüzit, gastroözefageal reflü gibi komorbid hastalıklar tedavi edilmelidir. Çevresel kontrol önlemleri sıkı şekilde alınmalıdır. Spesifik stratejilerle tedavi uyumu artırılmalıdır (3).

İnhale ve sistemik kortikosteroidler

Zor astımı olan hastalarda steroidlere karşı duyarsızlık mevcuttur. Hastalar KS kullanmalarına karşın semptomlar kontrol altına alınamaz veya steroid dozunun azaltılması veya steroid tedavisinin kesilmesi ile birlikte as-

Tablo 2. Yalancı Zor Astım Tanısına Yol Açan Durumlar

Erişkin	Çocuk
Üst havayolu hastalıkları	Üst havayolu hastalıkları
<i>Organik nedenler</i>	<i>Adenotonsiller hipertrofi</i>
Trakea tümörleri	<i>Laringomalazi, vokal kord paralizi</i>
Konjenital havayolu anomalleri	<i>Laringeal membran</i>
Konjenital vasküler anomaliler	<i>Vokal kord disfonksiyonu</i>
Trakeobronkomalazi	Büyük havayolu obstrüksiyonu
İdiopatik tekrarlayan polikondrit	<i>Trakeomalazi, bronkomalazi</i>
Trakeal amiloidoz	<i>Trakeal veya bronşial stenoz</i>
İBH ilişkili havayolu stenozu	<i>Yabancı cisim</i>
Endotorasik guatr	<i>Vasküler halka</i>
Kronik fibrozing mediastinit	<i>Lenfadenopatiler, tümörler</i>
Fonksiyonel nedenler	Süpüratif akciğer hastalığı
Vokal kord disfonksiyonu	<i>Kistik fibrozis</i>
Alt havayolu hastalıkları	<i>Bronşiektazi</i>
<i>Kronik obstrüktif pulmoner hastalık</i>	<i>Primer silier diskinezi</i>
<i>Bronşiolitis obliterans</i>	<i>Persistan bakteriyel bronşit</i>
Fonksiyonel veya psikojenik dispne	<i>İmmün yetmezlikler</i>
Diğer organların hastalıkları	Aspirasyon sendromları
<i>Sol kalp yetmezliği</i>	<i>Gastroözefageal reflü</i>
	<i>Yutma bozukluğu</i>
	<i>Trakeoözefageal fistül</i>
	<i>Laringeal kleft</i>
	Diğer
	<i>Bronkopulmoner displazi</i>
	<i>Bronşiolitis obliterans</i>
	<i>Pulmoner ödem</i>
	<i>Psikojenik öksürük</i>

(7)no'lu kaynaktan alınmıştır.

tım kontrolü bozulur. Sürekli antijen maruziyeti, obezite, sigara kullanımı, D vitamini düzeyinde düşüklük, klamidya, mikoplazma veya viral enfeksiyonlar ve noneozinofilik inflamasyon da steroid duyarsızlığı ile ilişkili olabilir (16, 22). Steroidlere duyarsızlık glukokortikoid reseptör sayısında azalma olması, glukokortikoid β reseptör ekspresyonunda artma olması, glukokortikoid aktivitesini suprese eden sitokinler, glukokortikoid reseptör afinitesinde değişiklik gibi çeşitli mekanizmalarla ortaya çıkıyor olabilir (23).

Klinik açıdan bakıldığında steroid duyarsız astım, FEV1'in <%75 beklenen olması ve 2 hafta süreyle 40mg/gün dozunda verilen prednizon veya prednizolon sonrası FEV1 cevabının <%15 ve <200 mL olmasıdır .

İnhale kortikosteroidlere cevap, kişiler arasında değişiklik göstermektedir (24) ancak zor astımlı hastalar normalde önerilenden daha yüksek dozlara yanıt verirler (25). Yeni glukokortikoidlerden siklesonidin, önilaç olması ve akciğer parankiminde aktif formuna dönüşmesi nedeniyle daha az lokal ve sistemik yan etkisi vardır (26). Yeni steroidler(örn. disosiye molekül (mapracorat)) ile anti-inflamatuar mekanizmalar yan etkilerden ayrılmaya çalışılmaktadır ve geliştirilmektedir (27).

Standart tedavilerin etkisiz olması, yetersiz kalması durumunda sıklıkla tedaviye oral kortikosteroidler (OKS)

eklenir. OKS başlama açısından en uygun zaman tam olarak bilinmemektedir. Sürekli kullanılan düşük doz OKS'nin mi yoksa ataklar sırasında kullanılan aralıklı daha yüksek doz OKS'nin mi alevlenmeleri önlemede daha etkili olduğuna dair yeterli düzeyde kanıt yoktur. İntramuskuler triamsinolon uygulamasının kortikosteroidlere duyarsız astımlılarda kontrolü iyileştirdiği, balgamdaki eozinofil sayısını azalttığı, FEV1 yükselttiği ve alevlenmeleri önlediği saptanmıştır. Bu etkinliğin nedeni uyumun daha yüksek olması veya triamsinolonun diğer kortikosteroidlerden daha yüksek dozda verilmesi olabilir (28, 29).

Steroidlerin uzun süreli kullanımında ortaya çıkabilecek osteoporoz, hipertansiyon, diyabet, katarakt, adrenal yetmezlik gibi istenmeyen etkiler mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

Uzun etkili $\beta 2$ adrenerjik agonistler(UEBA)

İnhale kortikosteroidleri UEBA ile kombine etmenin, İKS dozunu artırma veya tedaviye lökotrien reseptör antagonisti eklemekten daha etkin olduğu gösterilmiştir .Hafif ve orta ağır astımlılarda UEBA'lerin tek başına kullanımının astım kontrolünü bozduğu ve mortaliteye neden olabildiği bildirilmiş olmasına karşın ağır astımlılarda İKS+UEBA kombinasyonu ile ilgili bu tür bir veri bulunmamaktadır(30).

Tablo 3. Zor astım ayırıcı tanısı ve tanı testleri

Üst havayolu organik hastalık	Akım-volüm eğrisi içeren spirometri
Bronşial obstrüksiyon	Üst havayolu inspiratuvar/ekspiratuvar BT Fiberoptik bronkoskopi
Vokal kord disfonksiyonu	Atak sırasında veya metakolin provokasyonu sonrası veya ergometri sonrası laringoskopi
Kronik obstrüktif pulmoner hastalık(amfizem)(KOAHA) Bronşiolitis obliterans	Akciğer YÇBT Pletismografi ve difüzyon İnspiratuvar/ekspiratuvar YÇBT Pletismografi/hava hapsi Transbronşial/pulmoner biyopsi
Fonksiyonel dispne	Nijmegen hiperventilasyon anketi Psikolojik değerlendirme
Sol kalp yetmezliği	Akciğer YÇBT EKG/Ekokardiogram
Bronşiektazi Kistik fibrozis ABPA	Akciğer YÇBT Ter testi Total ve Aspergillus spesifik IgE/presipitin
Churg-Strauss Sendromu Pulmoner eozinofili	PANCA/etkilenen organın biyopsisi Fiberoptik bronkoskopi(BAL)

ABPA: Alerjik bronkopulmoner aspergilloz; pANCA:perinükleer antinötrofilik sitoplazmik antikor; EKG:Elektrokardiogram; IgE: immuno-globulin E; BAL: bronkoalveolar lavaj; YÇBT: yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (7) no'lu kaynaktan alınmıştır.

Tablo 4. Komorbiditelerin değerlendirilmesi ve tanı testleri

Komorbidite	Tanısal test	Tedavi
Rinosinüzit	Rinoendoskopi Paranasal sinüs BT	Lökotrien reseptör antagonistleri İntranazal kortikosteroidler Salin ile nazal yıkama Nazal endoskopik cerrahi
Gastroözefageal reflü	Özefageal pH monitorizasyonu/manometri PPI ile tedavi yanıtı değerlendirme	
Obezite	VKİ	Kilo verme Bariatrik cerrahi
Obstrüktif uyku apnesi	Polisomnografi	CPAP Kilo verme
Psikiyatrik hastalık	Psikiyatrist/psikolog değerlendirmesi	Spesifik tedavi Psikoterapi
Fonksiyonel dispne Vokal kord disfonksiyonu	Spesifik anketler(Nijmegen) Atak sırasında veya metakolin provokasyonu/egzersiz testi sırasında laringoskopi	Solunumsal eğitim Konuşma terapisi, rehabilitasyon

CPAP: sürekli pozitif havayolu basıncı; PPI: proton pompa inhibitörü; VKİ: vücut kitle indeksi; BT: bilgisayarlı tomografi (7) no'lu kaynaktan alınmıştır.

Uzun etkili antikolinerjikler

Son çalışmalarda uzun etkili antikolinerjik ajanların özellikle zor astımla birlikte eşlik eden kronik hava akımı kısıtlılığı (KHAK) olan ve astım/KOAH overlap sendromu (AKOS) olanlarda, non-eozinofilik inflamatuvar profilde olanlarda yararlı olabileceğine dair veriler mevcuttur (31, 32). Zor astımda yüksek doz İKS ve UEBA kombinasyon tedavisi ile kontrol altına alınamayan hastalarda tedaviye tiotropium eklenmesi önerilmektedir (33).

Lökotrien reseptör antagonistleri

Aspirin duyarlı astım fenotipi olan zor astım hastala-

rında, bazal lökotrien üretiminin fazla olması nedeniyle, daha iyi yanıt alındığı düşünülmektedir (34) ancak eozinofil düzeyinin %10'un üzerinde bulunduğu hastalarda başlanması önerilmemektedir. Son çalışmalarda BT'de hava hapsi ve radyolojik değişiklikler olan zor astım hastalarında lökotrien reseptör antagonistlerinin faydalı olabileceği ve idame tedavide kullanılabileceği belirtilmiştir (35).

Teofilin ve Fosfodiesteraz 4 inhibitörleri

Teofilin ile ilgili yapılmış kontrollü bir çalışma yoktur. Tek başına kullanıldığında düşük antiinflamatuvar etkinliği varken, düşük doz İKS+teofilin kombinasyonu-

nun sigara kullanan ve KS duyarsızlığı olan astımlılarda astım kontrolü iyileştirdiği, zirve akım hızını artırdığı saptanmıştır. Düşük dozlarda KS'lerin inflamatuvar genler üzerinde etkisini artırdığı düşünülmektedir(36, 37).

Yeni fosfodiesteraz inhibitörlerinin(roflumilast) astımlılarda kullanımı ile ilgili olumlu veriler mevcuttur. 2014 İspanya KOAH kılavuzu bu ilaçların, AKOS olan hastalarda idame tedavide kullanılmasını önermiştir (38, 39).

Vitamin D

25-hidroksivitamin D düzeyinin <30 g/mL olması astım ağırlığı, alevlenme riskinde artış, akciğer fonksiyonlarında kötüleşme ve KS duyarsızlığı ile ilişkili bulunmuştur. Ancak vitamin D desteğinin astım kontrolü üzerine net bir sonucu saptanamamıştır (40).

Makrolidler

Zor astımda 3 hafta veya daha uzun süre ile makrolidlerle tedavi sonucu FEV1'de belirgin bir düzelme gözlenmezken, sabah PEF değeri, semptom kontrolü, bronşial hipereaktivite, sağlık ilişkili yaşam kalitesinde düzelme raporlanmıştır(41). Bazı çalışmalar ise ağır nötrofilik astım fenotipinde kullanımını önermektedir (42).

Omalizumab

IgE'yi hedef alan Omalizumab, alerjik astım inflamatuvar kaskadını erken basamaklarda ve çok sayıda basamağa etki ederek durdurur.Çok sayıda klinik çalışma ve gerçek tecrübeden ortaya çıkan bilgi orta-ağır astımda kullanımını ve güvenilirliğini destekler niteliktedir. Standart astım tedavileri ile yeterli kontrol sağlanamayan hasta-

larda astım kontrolünü iyileştirdiği, alevlenme sıklığını azalttığı, İKS dozlarını azalttığı gösterilmiştir. Omalizumab tedavisinin optimal süresi ile ilgili net bir veri yoktur.ımı ve sağlık ilişkili yaşam kalitesi üzerine klinik etkinliği gösterilmiştir. Hastalık şiddetine uygun tedavi verilmesine karşın şikayetleri devam eden alerjen duyarlılığı, azalmış akciğer fonksiyonları, dokümente ağır alevlenmeleri olan persistan ağır kontrolsüz astımı olan erişkin ve >6 yaş çocuklarda idame tedavi için önerilmektedir (43). Hastalarda alerjen duyarlılığı saptanmalı, total IgE 30-1500 IU/mL olmalıdır.

Bronşial Termoplasti

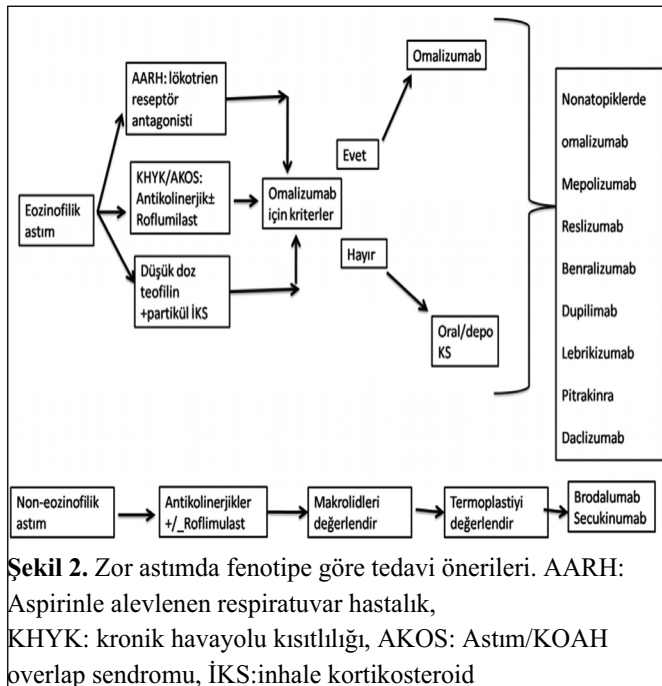
Bronşial termoplasti havayolu duvarına ısı kontrollü radyofrekans enerji uygulayarak primer olarak havayolu remodellingini hedefleyen endoskopik bir işlemdir. Zor astımı olan hastalarda proteaz aktive reseptör aracılı yolla havayolu düz kasında artış olduğu gösterilmiştir(44). Orta-ağır astımlı hastalarda yapılan klinik çalışmalar, bu hastalarda yaşam kalitesinde iyileşme ve alevlenme sayısında azalma olduğunu göstermiştir (45). Zor astımı olan hastalarda yapılan bir çalışmada bronşial termoplasti ile havayolunda daralmaya neden olan düz kas, nöroendokrin epitel hücreler, submukozal sinir uçları gibi yapılar downregüle edilerek hastalık kontrolünde iyileşme sağlandığı saptanmıştır (46).

Diğer tedaviler

Metotreksat, siklosporin A, takrolimus, azatiopürin, etanercept gibi steroid azaltıcı ajanlar ile ilgili yapılan çalışmalar risk/yarar oranı açısından olumlu sonuçlar vermemiştir, kullanımları önerilmemektedir.

Anti IL-5 monoklonal antikoru, mepolizumab, eozinofilik astımı olan hastalarda çalışılmış ve sağlık ilişkili yaşam kalitesi, alevlenmeler ve semptomlar açısından olumlu sonuçlar elde edilmiştir (47, 48). Anti IL-5 reseptör antikoru olan reslizumab ve benralizumab ile ilişkili çalışmalar devam etmektedir.

Anti IL-13 etkisi olan tralokinumab ve lebrikizumab ve IL-4 respörünün alfa altünitesini hedef alan dupilumab geliştirilmekte olan tedavilerdir. Tedavi öncesi dolaşımdaki periostin düzeyleri daha yüksek olan hastalarda lebrikizumab daha pozitif etki göstermiştir (49). Pitrakinra bir IL-4 muteinidir, ortak IL-4R α / IL-13R α 1 kompleksine bağlanarak IL-4 ve IL-13'ü inhibe eder. Daclizumab, aktive T hücrelerin IL-2R- α zincirine karşı bir humanize IgG1 monoklonal antikordur, İKS ile kontrol altına alınmayan orta-ağır astımda faydalı bulunmuştur (50).



Şekil 2. Zor astımda fenotipe göre tedavi önerileri. AARH: Aspirinle alevlenen respiratuvar hastalık, KHYK: kronik havayolu kısıtlılığı, AKOS: Astım/KOAH overlap sendromu, İKS:inhale kortikosteroid

IL-17(brodalumab) ve IL-17A reseptörünü(secukinumab) hedef alan moleküller nötrofilik astımda araştırılmaktadır.

Zor astımda fenotipe göre tedavi önerileri Şekil 2’de gösterilmiştir.

Kaynaklar

- Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R, Global Initiative for Asthma P. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy*. 2004;59(5):469-78.
- Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *The European respiratory journal*. 2014;43(2):343-73.
- Lopez-Vina A, Aguero-Balbin R, Aller-Alvarez JL, Bazus-Gonzalez T, Cosio BG, de Diego-Damia A, et al. [Guidelines for the diagnosis and management of difficult-to-control asthma]. *Archivos de bronconeumologia*. 2005;41(9):513-23.
- Radhakrishna N, Tay TR, Hore-Lacy F, Hoy R, Dabscheck E, Hew M. Profile of difficult to treat asthma patients referred for systematic assessment. *Respiratory medicine*. 2016;117:166-73.
- Robinson DS, Campbell DA, Durham SR, Pfeffer J, Barnes PJ, Chung KF, et al. Systematic assessment of difficult-to-treat asthma. *The European respiratory journal*. 2003;22(3):478-83.
- Gibeon D, Heaney LG, Brightling CE, Niven R, Mansur AH, Chaudhuri R, et al. Dedicated severe asthma services improve health-care use and quality of life. *Chest*. 2015;148(4):870-6.
- Cisneros Serrano C, Melero Moreno C, Almonacid Sanchez C, Perpina Tordera M, Picado Valles C, Martinez Moragon E, et al. Guidelines for severe uncontrolled asthma. *Archivos de bronconeumologia*. 2015;51(5):235-46.
- Hekking PP, Wener RR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH. The prevalence of severe refractory asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2015;135(4):896-902.
- Wenzel SE, Balzar S, Ampleford E, Hawkins GA, Busse WW, Calhoun WJ, et al. IL4R alpha mutations are associated with asthma exacerbations and mast cell/IgE expression. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2007;175(6):570-6.
- Hawkins GA, Robinson MB, Hastie AT, Li X, Li H, Moore WC, et al. The IL6R variation Asp(358)Ala is a potential modifier of lung function in subjects with asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2012;130(2):510-5 e1.
- Li X, Howard TD, Zheng SL, Haselkorn T, Peters SP, Meyers DA, et al. Genome-wide association study of asthma identifies RAD50-IL13 and HLA-DR/DQ regions. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2010;125(2):328-35 e11.
- Agache I, Akdis C, Jutel M, Virchow JC. Untangling asthma phenotypes and endotypes. *Allergy*. 2012;67(7):835-46.
- Hastie AT, Moore WC, Meyers DA, Vestal PL, Li H, Peters SP, et al. Analyses of asthma severity phenotypes and inflammatory proteins in subjects stratified by sputum granulocytes. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2010;125(5):1028-36 e13.
- Wenzel SE. Complex phenotypes in asthma: current definitions. *Pulmonary pharmacology & therapeutics*. 2013;26(6):710-5.
- Sutherland ER. Linking obesity and asthma. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2014;1311:31-41.
- Gupta A, Sjoukes A, Richards D, Banya W, Hawrylowicz C, Bush A, et al. Relationship between serum vitamin D, disease severity, and airway remodeling in children with asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2011;184(12):1342-9.
- Bel EH, Sousa A, Fleming L, Bush A, Chung KF, Versnel J, et al. Diagnosis and definition of severe refractory asthma: an international consensus statement from the Innovative Medicine Initiative (IMI). *Thorax*. 2011;66(10):910-7.
- Williams LK, Joseph CL, Peterson EL, Wells K, Wang M, Chowdhry VK, et al. Patients with asthma who do not fill their inhaled corticosteroids: a study of primary nonadherence. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2007;120(5):1153-9.
- Tay TR, Radhakrishna N, Hore-Lacy F, Smith C, Hoy R, Dabscheck E, et al. Comorbidities in difficult asthma are independent risk factors for frequent exacerbations, poor control and diminished quality of life. *Respirology*. 2016;21(8):1384-90.
- Schleich F, Sophie D, Renaud L. Biomarkers in the Management of Difficult Asthma. *Current topics in medicinal chemistry*. 2016;16(14):1561-73.
- Zaihra T, Walsh CJ, Ahmed S, Fugere C, Hamid QA, Olivenshtein R, et al. Phenotyping of difficult asthma using longitudinal physiological and biomarker measurements reveals significant differences in stability between clusters. *BMC pulmonary medicine*. 2016;16(1):74.
- Thomson NC, Chaudhuri R, Livingston E. Asthma and cigarette smoking. *The European respiratory journal*. 2004;24(5):822-33.
- Reddy D, Little FF. Glucocorticoid-resistant asthma: more than meets the eye. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma*. 2013;50(10):1036-44.
- Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Brightling CE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2008;178(3):218-24.
- Adams NP, Bestall JC, Jones P, Lasserson TJ, Griffiths B, Cates CJ. Fluticasone at different doses for chronic asthma in adults and children. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2008(4):CD003534.
- Bateman ED, Cheung D, Lapa e Silva J, Gohring UM, Schaffer M, Engelstatter R. Randomized comparison of ciclesonide 160 and 640 microg/day in severe asthma. *Pulmonary pharmacology & therapeutics*. 2008;21(3):489-98.
- De Bosscher K, Haegeman G, Elewaut D. Targeting inflammation using selective glucocorticoid receptor modulators. *Current opinion in pharmacology*. 2010;10(4):497-504.
- Ogiralala RG, Aldrich TK, Prezant DJ, Sinnett MJ, Enden JB, Williams MH, Jr. High-dose intramuscular triamcinolone in severe, chronic, life-threatening asthma. *The New England journal of medicine*. 1991;324(9):585-9.

29. ten Brinke A, Zwinderman AH, Sterk PJ, Rabe KF, Bel EH. "Refractory" eosinophilic airway inflammation in severe asthma: effect of parenteral corticosteroids. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2004;170(6):601-5.
30. Hanania NA, Dickey BF, Bond RA. Clinical implications of the intrinsic efficacy of beta-adrenoceptor drugs in asthma: full, partial and inverse agonism. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2010;16(1):1-5.
31. Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, Paggiaro P, Beck E, Vandewalker M, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *The New England journal of medicine*. 2012;367(13):1198-207.
32. Iwamoto H, Yokoyama A, Shiota N, Shoda H, Haruta Y, Hattori N, et al. Tiotropium bromide is effective for severe asthma with noneosinophilic phenotype. *The European respiratory journal*. 2008;31(6):1379-80.
33. Peters SP, Kunselman SJ, Icitovic N, Moore WC, Pascual R, Ameredes BT, et al. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. *The New England journal of medicine*. 2010;363(18):1715-26.
34. Park JS, Jang AS, Park SW, Lee YM, Uh ST, Kim YH, et al. Protection of leukotriene receptor antagonist against aspirin-induced bronchospasm in asthmatics. *Allergy, asthma & immunology research*. 2010;2(1):48-54.
35. Gao JM, Cai F, Peng M, Ma Y, Wang B. Montelukast improves air trapping, not airway remodeling, in patients with moderate-to-severe asthma: a pilot study. *Chinese medical journal*. 2013;126(12):2229-34.
36. Spears M, Donnelly I, Jolly L, Brannigan M, Ito K, McSharry C, et al. Effect of low-dose theophylline plus beclometasone on lung function in smokers with asthma: a pilot study. *The European respiratory journal*. 2009;33(5):1010-7.
37. Barnes PJ. Theophylline: new perspectives for an old drug. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2003;167(6):813-8.
38. Miravittles M, Soler-Cataluna JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Spanish guideline for COPD (GesEPOC). Update 2014. *Archivos de bronconeumologia*. 2014;50 Suppl 1:1-16.
39. Bateman ED, Izquierdo JL, Harnest U, Hofbauer P, Magyar P, Schmid-Wirlitsch C, et al. Efficacy and safety of roflumilast in the treatment of asthma. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2006;96(5):679-86.
40. Paul G, Brehm JM, Alcorn JF, Holguin F, Aujla SJ, Celedon JC. Vitamin D and asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2012;185(2):124-32.
41. Wong EH, Porter JD, Edwards MR, Johnston SL. The role of macrolides in asthma: current evidence and future directions. *The Lancet Respiratory medicine*. 2014;2(8):657-70.
42. Brusselle GG, Vanderstichele C, Jordens P, Deman R, Slabbynck H, Ringoet V, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): a multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial. *Thorax*. 2013;68(4):322-9.
43. Lin CH, Cheng SL. A review of omalizumab for the management of severe asthma. *Drug design, development and therapy*. 2016;10:2369-78.
44. Aubier M, Thabut G, Hamidi F, Guillou N, Brard J, Dombret MC, et al. Airway smooth muscle enlargement is associated with protease-activated receptor 2/ligand overexpression in patients with difficult-to-control severe asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2016;138(3):729-39 e11.
45. Castro M, Rubin AS, Laviolette M, Fiterman J, De Andrade Lima M, Shah PL, et al. Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma: a multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2010;181(2):116-24.
46. Pretolani M, Bergqvist A, Thabut G, Dombret MC, Knapp D, Hamidi F, et al. Effectiveness of bronchial thermoplasty in patients with severe refractory asthma: Clinical and histopathologic correlations. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2016.
47. Liu Y, Zhang S, Li DW, Jiang SJ. Efficacy of anti-interleukin-5 therapy with mepolizumab in patients with asthma: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *PLoS one*. 2013;8(3):e59872.
48. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *The New England journal of medicine*. 2014;371(13):1198-207.
49. Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, Korenblat PE, Parsey MV, Arron JR, et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *The New England journal of medicine*. 2011;365(12):1088-98.
50. Busse WW, Israel E, Nelson HS, Baker JW, Charous BL, Young DY, et al. Daclizumab improves asthma control in patients with moderate to severe persistent asthma: a randomized, controlled trial. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2008;178(10):1002-8.