

Çocukluk Çağında Astım

Özkan Karaman*, Arzu Babayiğit**, Duygu Ölmez**

* Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Pediatrik Allerji Bilim Dalı, Prof.Dr.

** Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Pediatrik Allerji Bilim Dalı, Uzm.Dr.

Astım; değişik uyaranlara karşı artmış havayolu duyarlılığı ve geri dönüşümlü havayolu obstrüksiyonu ile karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır (1). Çocukluk çağı kronik hastalıklarının en sık görülenidir. Yıllar geçtikçe; prevalansı, morbiditesi, mortalitesi artan bir hastalık haline gelmiştir (2). Çocuklarda en sık rastlanan kronik hastalık olan astımın prevalansı, ülkelere, kullanılan yöntemlere, ırka, coğrafi bölgelere ve çevresel etkenlere göre değişmektedir. Gelişmiş toplumlarda ISAAC (International study of asthma and allergies in childhood) yöntemi ile astım prevalansı %4-23 arasında bulunmuştur (3). Ülkemizde ISAAC yöntemi ile yapılan çocukluk çağı prevalans çalışmalarında ise, kümülatif astım prevalansı %13.7-15.3 arasında değişmektedir (4). İzmir ilinde 6-13 yaş arası çocuklarda yapılan bir çalışmada, astım kümülatif prevalansı %4.9 olarak bulunmuştur (5).

Son yıllarda; çocukluk yaş grubunda astım ve allerjik hastalıkların sıklığı, özellikle batılı ve gelişmiş olan ülkelerde, belirgin artış göstermektedir. Bu artış hem çevresel hem de bireysel faktörlere bağlıdır. Bireysel faktörler içerisinde genetik yatkınlık, atopi, havayolu hiperreaktivitesi, cinsiyet ve ırk, çevresel faktörler arasında da viral ve bakteriyel enfeksiyonlar, diyet, pasif sigara içiciliği, sosyoekonomik durum ve ailedeki kişi sayısı sayılabilir (Şekil 1) (6).

Astımın patogeneğinde üç mekanizma sorumlu tutulmaktadır. Bunlar, geri dönüşümlü havayolu obstrüksiyonu, havayolu inflamasyonu ve artmış havayolu duyarlılığıdır.

Astımda oluşan patofizyolojik değişiklikler ve oluşan klinik semptomlar havayolu obstrüksiyonun bir sonucudur. Obstrüksiyona katkıda bulunan birçok faktör söz konusudur; havayolu düz kas kontraksiyonu, havayolu mukozal ödemi ve mukus hipersekresyonu bunların başlıcalarıdır. Astımda, aşırı duyarlılık tip 1 reaksiyonu ile oluşan bir inflamasyon mevcuttur. Tip 1 reaksiyonda antijen allerjendir. Antikor Ig E ve hedef hücre ise doku mast hücresidir. Allerjenler; ev tozu akarları, polenler, kedi ve köpek salgı allerjenleri, küf mantarları gibi inhalan allerjenler yanında gıdalar ve latekstir (7,8). Allerjen önce antijen sunan hücreye sunulur. Antijen sunan hücre ve Th CD4 hücrelerinin karşılıklı etkileşmeleri sonucu Th0 hücreleri IL-2 sentezler ve TH2'ye dönüşür. Bu hücreden salınan IL-4 ve IL-13 ile plazma hücreleri B lenfositine dönüşür ve antije-

ne spesifik Ig E yapımı başlar. Kanda dolaşan Ig E yüksek affiniteli Ig E reseptörü taşıyan doku mast hücresi bazofil ve düşük affiniteli Ig E reseptörü taşıyan lenfosit, eozinofil ve makrofaja bağlanır. Organizma aynı antijen ile tekrar karşılaştığında antijen kendine spesifik antikora bağlanır. Bu bağlanma ile mast hücresinde önceden mevcut (histamin, serotonin gibi) mediatörler ve antijen bağlanmasından sonra yapılan mediatörler (Lökotrienler, prostoglandinler) degranüle olarak periferik salınırlar ve birkaç dakikada gelişen erken faz reaksiyonuna yol açarlar. Bu mediatörlerin ortak etkileri düz kas kasılmasını, damar geçirgenliğini ve mukus sekresyonunu arttırmalarıdır. Geç faz reaksiyonu ise, 6-8 saat sonra gelişir. T hücresi, mast hücresi ve aktive olmuş epitel hücresinden salınan IL-3, IL-5 ve GM-CSF, kemik iliğinde eozinofil farklılaşmasına ve çoğalarak dolaşıma geçmesine yol açarlar. Dolaşıma geçen eozinofil ve lökositlerin reaksiyon bölgesinde damarda kalabilmeleri E-P selektin, ICAM-1 ve VCAM-1 ile olur. Bu bölgede eozinofillerin damardan dokuya geçişi de eotaksin 1, eotaksin 2, eotaksin 3, RANTES, MCP-3, MCP-4 gibi kemokinler ile sağlanır. Eozinofil içeriğinde bulunan toksik ürünler olayın geçtiği bölgede doku hasarına yol açar. Remodeling (yeniden yapılanma) diye adlandırılan bu olaylar havayolunun geri dönüşümsüz değişimine neden olur. Astım patogenezi ile ilgili bilgiler Şekil 2'de özetlenmiştir.

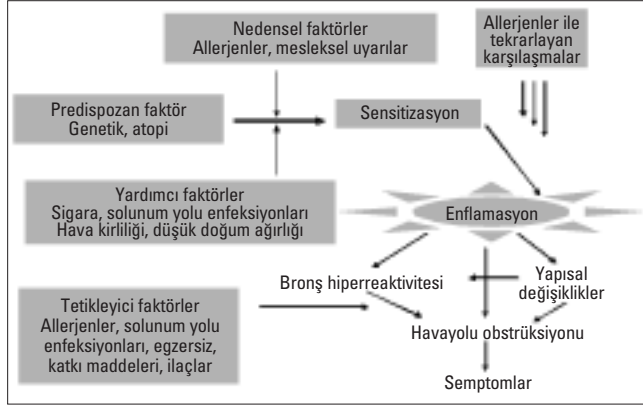
Astımda Th2 düzeyi artmıştır. Th2; IgE ve IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 sentezinde rol oynar. Astım tedavisinde amaç Th2'yi azaltıp, Th1'i arttırmaktır. Çünkü Th2'den salınan IL-4 ve IL-13 IgE sentezinin artmasında, IL-3, IL-5 ve GM-CSF ise eozinofilik inflamasyon oluşumunda rol oynar. Bronşiyal astım patogeneğinde rol oynayan en önemli mediyatörlerden biri de sisteinil lökotrienlerdir. Sisteinil lökotrienleri salgılayan hücreler arasında makrofajlar, bazofiller, eozinofiller, monositler ve mast hücreleri vardır. Lökotrienler, membran fosfolipidlerindeki araşidonik asidin yıkım ürünleridir. Normalde araşidonik asit, siklooksijenaz enzimi aracılığıyla yıkılır ve prostoglandinler, tromboksan gibi maddeler oluşurken, siklooksijenaz enziminin inhibe olması ile (aspirin, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar etkisiyle olur) araşidonik asit lipooksijenaz enzimiyle yıkılır ve açığa lökotrienler çıkar. Lökotrienlerin etkileri: a) Astımda bronş hiperreaktivitesini artırır b) Bronkospazm yapar

c) Vasküler permeabiliteyi artırır d) Mukus sekresyonunu uyarır e) Eozinofillerin toplanmasını artırır (9,10). Astımın oluşumunda alerjik reaksiyon dışında solunum yoluna etkili nöral mekanizmalar da rol oynar.

Tanı

Astım, heterojen bir hastalık olmasına rağmen, tanısı için genellikle anamnez, fizik muayene ve spirometrik testler yeterli olmaktadır. Aralıklı olan ve şiddetli olmayan semptomların tolere edilebilmesi ve semptomların hastalığa spesifik olmaması nedeni ile bazı hastaların tanılarını geciktebilmektedir.

Hikaye: Birçok hastalıkta olduğu gibi astım tanısında da doğru ve detaylı alınmış bir anamnez büyük önem taşımaktadır. Astım tanısı, çoğu zaman tekrarlayan solunum sıkıntısı,



Şekil 1. İnflamasyon, havayolu duyarlılığı, semptom ilişkisi (6)

öksürük atakları ve hışıltı yakınmalarının varlığında konur. Şikayetlerin mevsimsel değişkenliği, ailede atopik veya astımlı birey varlığı da astım tanısını düşündürülen önemli bulgulardır. Anamnez alınırken küçük çocuklarda perinatal, maternal ve çevresel faktörler ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır. Çocuk büyüdükçe havayolu geometrisinin önemi azalmakta, aeroallerjen duyarlılığı önemli bir risk faktörü olmakta, çevresel etkenleri sorgulayan sorular önem kazanmaktadır. Astım düşünülürken hastada öyküde özellikle sorgulanması gereken noktalar Tablo 1'de (9) özetlenmiştir.

Fizik Muayene

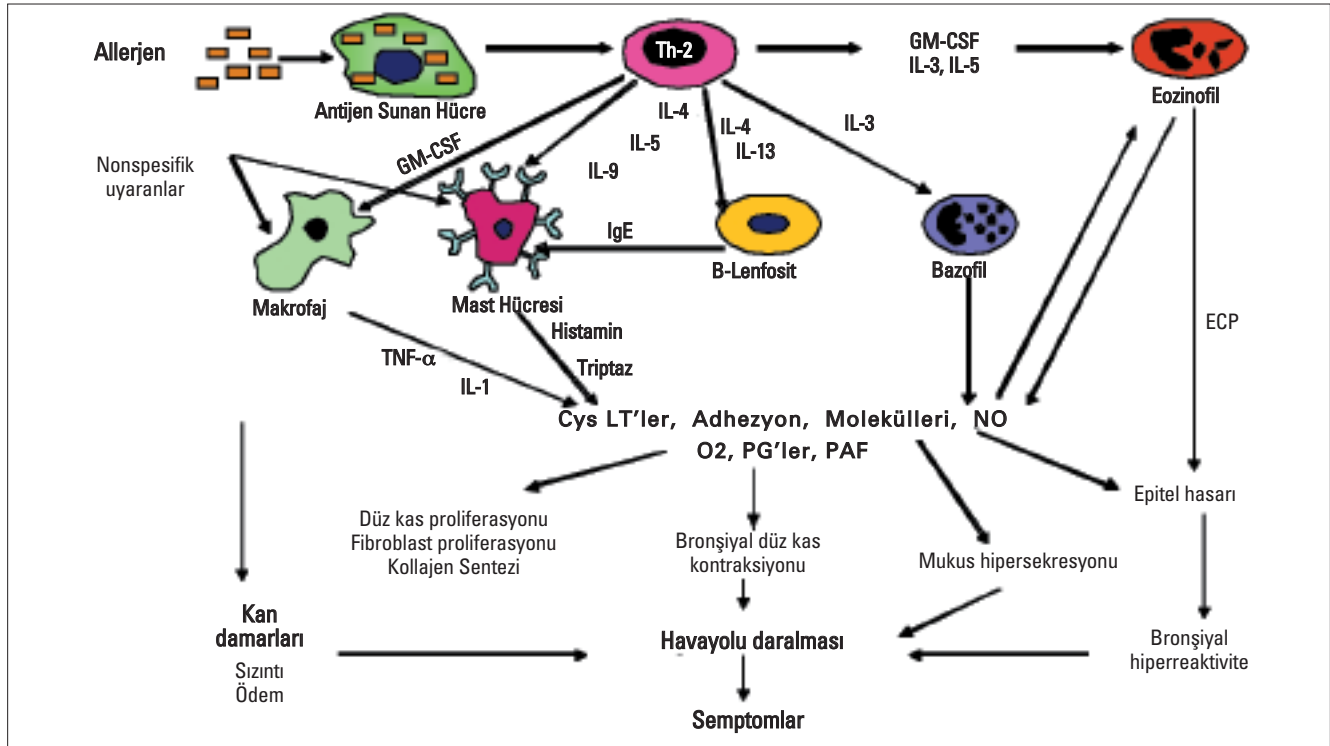
Semptomların değişkenliği nedeni ile astımlı hastanın dinleme bulguları normal olabilir. En sık saptanan muayene bulgusu akciğer oskültasyonunda sibilan ronküs, hışıltı duyulmasıdır.

Hışıltı, astımın en tipik bulgusu olmakla birlikte ciddi astım ataklarında bu bulgu mevcut olmayabilir ancak bu durumda genellikle siyanoz, uykuya eğilim, taşikardi gibi diğer fizik muayene bulguları mevcuttur (10). Bu durumda, yardımcı solunum kasları solunuma katılır, subklaviküler, juguler ve interkostal kaslarda çekilmeler gözlenir, ağır atak sırasında intratorasik basınç artışı nedeni ile boyun venleri dolgunlaşabilir ve pulsus paradoksus ortaya çıkabilir (10).

Laboratuvar

Solunum fonksiyonlarının ölçümü

Astımlı hastalar, özellikle de ağır astımı olup şikayetleri uzun süredir devam edenler, semptomlarını tanımda ve ağırlıklarının algılamada sıklıkla yetersizdirler (11). Dispne, hışıltı gibi semptomlar doktorlar tarafından bile doğru olarak değerlendirilemeyebilmektedir. Solunum fonksiyonlarının ölçümü, özellikle de solunum fonksiyon bozukluklarının reversibilitesi,



Şekil 2. Astım patogenezi

hava akımındaki azalmanın direkt olarak değerlendirilmesini; solunum fonksiyonlarındaki değişkenliğin ölçümü ise havayolu aşırı duyarlılığının indirekt olarak değerlendirilmesini sağlar. Her ne kadar havayolu aşırı duyarlılığının laboratuvar göstergeleri ve zirve akım hızı (PEF) değişkenliği arasında ilişki olsa da (12), bunlar birbirleri yerine kullanılamazlar. Örneğin PEF değişkenliği steroid tedavisine hızlıca yanıt verirken (13), histamin veya metakoline karşı havayolu aşırı duyarlılığı daha uzun sürede düzelmektedir (14). Bununla birlikte hava akımındaki azalmanın, reversibilitenin ve değişkenliğin ölçümü, astımın tanısını doğru koymada kritik öneme sahiptirler. Hava akımındaki azalmanın derecesini değerlendirmek için çok sayıda yöntem olsa da, beş yaş üzerindeki hastalarda yaygın kabul gören iki yöntem mevcuttur. Bunlar 1. saniyedeki zorlu ekspiratuvar volüm (FEV1) ile birlikte zorlu vital kapasitenin (FVC) ölçümü ve zirve akım hızının (PEF) değerlendirilmesidir.

Spirometri

FEV1 ve FVC, zorlu ekspiratuvar manevra esnasında spirometri ile ölçülür. İşlem tekrar edilebilir ancak güce bağımlıdır, bu nedenle zorlu ekspiratuvar manevranın nasıl yapılacağına dair doğru bilgiler hastalara verilmeli ve elde edilen iki veya üç ölçümden en yüksek değere sahip olanı alınmalıdır. FEV1, FVC ve PEF'in yaşa, cinse, boya göre beklenen değerleri populasyon çalışmalarından elde edilmektedir. Bunlar sürekli değişmekle birlikte, elde edilen değerlerin normal olup olmadığı hakkında önemli ipuçları vermektedirler. Hava akımında azalmaya neden olan hastalıklar dışında da FEV1'de azalma görülebildiğinden, FEV1/FVC oranı da hava akımındaki azalmanın değerli bir göstergesi olarak kullanılmaktadır. Normal erişkinlerde FEV1/FVC oranı %80'den, çocuklarda ise

%90'dan yüksek olmalıdır. Bu değerlerin altındaki sonuçlar hava akımındaki azalmayı düşündürmektedir (10). FEV1'de spontan olarak veya bronkodilatör inhalasyonu veya steroid tedavisi sonrasında en azından %12'lik bir düzelme olması astım tanısını desteklemektedir (15). Spirometri astım tanısını koymada, ağırlığını değerlendirmede, tedavi planını belirlemede ve düzenli aralıklarda yapıldığında astımın izleminde ve tedaviye uzun dönem yanıtın değerlendirilmesinde oldukça faydalıdır (10).

Primer sağlık hizmetlerinin verildiği yerlerde pefmetreler astımın tanısını koymada yardımcıdır. Bronkodilatör inhalasyonu sonrası PEF'te en az %15 düzelme olması veya steroid tedavisine yanıt alınması yeterlidir (16). Pefmetre düzenli olarak kullanıldığında, astım ağırlığı ve tedaviye yanıt değerlendirilebilir. PEF ideal olarak değerlerin en düşük olduğu sabahın erken ve en yüksek olduğu akşamın geç saatlerinde ölçülmelidir. Günlük PEF değişkenliğinin %20'den daha fazla olması astım için tanısaldır ve değişkenliğin büyüklüğü hastalık ağırlığı ile orantılıdır (17).

Havayolu aşırı duyarlılığı

Hafif-orta şiddette yakınmaları olup, fizik muayene bulguları ve solunum fonksiyon testleri normal olan olgularda astım tanısı konulmasında bronşial provokasyon testlerinden yararlanılır. Bu amaçla birçok provokasyon yöntemi kullanılır. En sık kullanılanlar; metakolin, histamin ve egzersiz provokasyon testleri olup, soğuk hava, allerjen uygulanması ile de provokasyon yapılabilir (18). Bu ölçümler astım tanısı için sensitifler ancak spesifiteleri düşüktür (19). Bu durum, negatif testin persistan astım tanısını dışlamada faydalı olduğunu ancak pozitif testin hastanın her zaman astım olduğunu göstermedi-

Tablo 1. Ulusal astma eğitim ve önleme programı astım tanısı ile ilgili anamnez alma rehberi (9)

Semptomlar Öksürük (Karakter, zamanı (Gece/gündüz), ciddiyeti, gıda alımı ile ilişkisi, kusma ile ilişkisi), hışıltı, solunum zorluğu, göğüs ağrısı, balgam
Semptomların zamanı Yıl boyu, mevsimsel veya her ikisi, devamlı, epizodik veya her ikisi, sıklık (hafta veya aydaki semptom olan gün ve gecelerin sayısı), gün içindeki değişiklikler
Alevlendiren faktörler Viral solunum yolu enfeksiyonları, çevresel allerjenler (Ev tozu, hayvan tüyü, polenler, mantarlar), egzersiz, iritanlar (sigara, parfüm, hava kirliliği), emosyonel faktörler (Korku, aşırı gülme, ağlama), ilaçlar (Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, beta blokerler), gıdalar, gıda koruyucuları, renklendiricileri, hava değişiklikleri, soğuk hava, endokrin faktörler
Hastalığın gelişimi ve uygulanmış tedaviler Semptomların başlangıç yaşı ve konulmuş tanılar, erken yaşlarda havayolu hasarı (Bronkopulmoner displazi, pnömoni, sigara maruziyeti, ciddi viral enfeksiyonlar), hastalığın gidişi, uygulanan tedaviler ve bunlara yanıtı, oral steroid kullanımı
Aile hikayesi Ailede astım, allerji, sinüzit, rinit, nazal polip ve kistik fibrozis varlığı
Sosyal hikaye Oturduğu evin özellikleri, hayvan, sigara maruziyeti, okul özellikleri
Alevlenmelerin özelliği Prodromal bulgu ve semptomlar, şekli (ağır/sinsi başlangıç) ve tedaviye yanıt
Hastalığın hasta ve ailenin yaşamına etkisi Acil tedavi gerektiren ve yaşamı tehdit eden atak varlığı, okula gidilemeyen günlerin sıklığı, fiziksel aktivitelerin kısıtlılığı, gece uyanmalarının sıklığı, hastalığın büyüme, gelişme, okul performansına ve ailenin rutin ve aktivitelerine etkisi, ekonomik etkiler

ğini ifade etmektedir. Çünkü havayolu aşırı duyarlılığı allerjik rinitte (20), kistik fibroziste (21), bronşektazide ve kronik obstruktif akciğer hastalığında da görülebilmektedir (22). Astımlı bazı çocuklar sadece egzersizle indüklenen semptomlara sahiptirler. Bu grupta egzersiz testi tanıda faydalıdır. Altı dakikalık koşu protokolü klinik pratikte oldukça kolay uygulanmaktadır. Hava akımındaki azalmayı gösteren ölçümlerle (FEV1 veya PEF) değerlendirildiğinde astım tanısını koymada özellikle de egzersiz ve gece öksürüğü olan hastalarda faydalı olabilmektedir.

Yapılan zorlu egzersizi takiben tekrarlanan SFT'de FEV1 veya PEF değerinde %15'ten fazla düşme olması astım tanısını destekler (23).

Deri testleri: Uygun teknikle hazırlanmış standardize spesifik allerjenin lokal uyarısı ile deriye uygulanan provokasyon testlerdir. Deriye verilen allerjen derideki mast hücrelerinin yüzeyindeki antijen spesifik Ig E moleküllerine bağlanarak, histamin ve diğer mediatörlerin salınımına neden olur. Testin duyarlılığı %95'in üstündedir (24). Özelliği; kolay ve hızlı uygulanabilmesi, ucuz ve yüksek sensitiviteye sahip olmasıdır. Yine de yanlış negatif ve yanlış pozitif sonuçlar olabilir (25). Epidermal deri testleri; akarlar, ot, ağaç ve tahıl polenleri, yabancı otlar, tüyler, hayvan epitelleri, mantarlar, kakao, hamam böceği, lateks antijenleri, pozitif kontrol olarak histamin, negatif kontrol olarak salin kullanılarak her iki kolun volar yüzünde veya sırtta epikutanoz prik yöntemle uygulanmaktadırlar. Sonuçlar 10-20 dakika sonra Aas ve Belin kriterlerine göre değerlendirilmektedir (26). Buna göre histamin kadar ödem yapan reaksiyon (3+), histaminin iki katı büyüklüğünde ödem yapan reaksiyon (4+), histaminin yarısı kadar ödem yapan reaksiyon (2+), negatif ve (2+) arasında kalan reaksiyon ise (1+) olarak kabul edilmektedir. Intradermal testler yanlış pozitif sonuç verebilirler ve sistemik reaksiyonlara neden olabilirler. İnfant ve küçük çocuklarda histamin ve allerjenlerle deri reaktivitesi düşüktür. Bu nedenle, altı aydan küçük çocuklarda, yaygın egzema ve dermografizmi olanlarda, aşırı duyarlılık nedeni ile anaflaksi riski taşıyanlarda, serumda allerjen spesifik IgE tayini yapılabilir (27).

Total eozinofil: Birçok çalışmada eozinofillerin; havayolu epitel hasarında rol oynadığı, akciğer fonksiyonlarında, bronş aşırı duyarlılığında olumsuz etkileri saptanmıştır. Martinez ve ark.'ları tarafından artmış eozinofil sayısının, çocuklarda gelecekteki artmış astım riskinin bir göstergesi olabileceği bildirilmiştir (28).

İmmünglobulin E: Çocukluk çağındaki IgE düzeyleri; yaş, genetik yapı, çevresel etkenler ve paraziter hastalıklar gibi birçok faktöre bağlıdır. Ancak halen astım tanısı ve bronş aşırı duyarlılığının değerlendirilmesinde yardımcı olarak kullanılan testlerden birisidir (29). Bazı çalışmalarda, artmış IgE; astım ciddiyeti, tekrarlayan hışıltı ve bronş hiperreaktivitesi gelişimi için risk faktörü olarak bulunmuştur (30).

Tedavi

Kronik astım tedavisinde amaç nokturnal semptomları da içeren klinik semptomları en aza indirmek, atak sıklığı azalt-

mak, inhale beta2 agonist gibi akut tedavi için ek ilaç kullanım gereksinimini azaltmak, normal yaşam kalitesini sağlamak, akciğer fonksiyonlarını düzeltmek ve uzun süre kullanılması gerekli olan ilaçlardan oluşabilecek yan etkilerin en az düzeyde olmasını sağlamaktır (10).

Astım tedavisinde kullanılan ilaçlar semptom giderici ve kontrol edici ilaçlar olarak iki gruba ayrılır (Tablo 2) (10).

Astım tedavisinde kullanılan ilaçların özellikleri:

Steroidler

Inhale kortikosteroidler (IKS), her aşama persistan astımda en etkili olan ilaçlardır. Kortikosteroidler, aynı zamanda astım tedavisinde en güçlü antiinflamatuvar etkisi olan ilaçlardır (10). Etkilerini; inflamatuvar hücre fonksiyon ve aktivasyonunun azalması, vasküler kaçağın stabilizasyonu, mukus üretiminde azalma, beta2 adrenerjik cevabın artışı ile göstermektedirler (10).

Topikal kullanımda ölçülü doz inhaler (MDI) ile ağızda ve farinkste kalan kısım yutulmakta (%80) ve gastrointestinal sistemden absorbe edilerek sistemik etkiye neden olmakta, %10-30'u ise akciğerlere giderek lokal etki göstermektedir. Ancak akciğerlerde absorpsiyon için çok iyi bir yüzey oluşturarak, sistemik dolaşıma geçiş için olanak sağlamaktadır (sistemik etki).

Inhale steroidlerin eşdeğer dozları Tablo 3'de, yaşa göre tercih edilmesi gereken inhalasyon cihazları Tablo 4'de gösterilmiştir.

Sistemik steroidler ağır astımda diğer tedavilere eklenebilir. Ayrıca her basamakta astım kontrolünde güçlük yaşandığında kısa süreli o basamak tedavisine eklenir (10).

Lökotrien Reseptör Antagonistleri

Lökotrienler; eozinofil, mast hücresi ve bazofillerden üretilen ve salınan, lipid yapıda, potent etkili inflamasyon mediatörleridir. Sisteinil lökotrienler (Cys LT), vasküler geçirgenliği artırarak mukus yapımını uyaran ve bronkospazma neden olan ajanlardır (31).

Tablo 2. Astım tedavisinde kullanılan ilaçlar (10)

Semptom gidericiler	Kontrol ediciler
Hızlı etkili inhale beta-2 agonist	Inhale kortikosteroidler
Sistemik kortikosteroidler	Sistemik kortikosteroidler
Antikolinergikler	Kromonlar
Metilksantinler	Metilksantinler
Kısa etkili oral beta-2-agonist	Uzun etkili inhale beta-2-agonist
	Uzun etkili oral beta-2-agonist
	Antilökotrien ilaçlar

Tablo 3. İnhaled steroidlerin eşdeğer dozları

	Düşük doz µg	Orta doz µg	Yüksek Doz µg
Beklametazon dipropin	250-500	500-1000	>1000
Budesonid	200-400	400-800	>800
Flutikazon propionat	125-250	250-500	>500

LT antagonistleri iki grupta toplanabilir:

1. LT sentez inhibisyonu yapanlar:

- 5-lipooksijenaz enziminin aktivasyonunu sağlayan protein inhibisyonu (MK-886)

- 5-lipooksijenaz inhibisyonu (Zilueton)

2. LT reseptör antagonistleri: Son yıllarda montelukast, pranlukast, zafirlukast gibi Cys LT-1 reseptör antagonistleri kullanıma girmiş olup yapılan çalışmalarda ümit verici sonuçlar alınmıştır. Özellikle aspirinin neden olduğu astımda ve egzersiz astımında iyi sonuçlar alınmaktadır.

Astım tedavisinde kullanılan ilaçlara göre, LTRA'lerinin dört özelliği avantaj olarak ileri sürülmektedir (32). Bunlar: günde tek doz alınması nedeni ile yüksek hasta uyumu (zafirlukast dışında), kontrol edici ilaçlar grubunda olmasına rağmen bronkodilatatör etkilerinin olması, tek bir ilaçla astım ve allerjik rinite etki edilebilmeleri, şimdiye kadar saptanan yan etkilerinin olmamasıdır.

Kromolinler

Kromolin sodyum ve nedokromolin sodyum, kronik astım tedavisinde benzer özellikleri olan iki farklı antiinflamatuvar ilaçtır. Akciğerlerden hızla absorbe edilir ve kullanımı güvenlidir. Her iki ilaç da bronkodilatatör değildir. Fakat havayolu aşırı duyarlılığını azaltır, allerjenin neden olduğu erken ve geç dönem bronkokonstriksiyonu, inflamatuvar hücre aktivasyonunu ve mediatör salınımını azalttığı gösterilmiştir. Mast hücresini stabilize eder ve hem erken hem de geç faz reaksiyonu önlerler. Kromonlar, yan etkileri çok az olduğundan güvenle kullanılabilen ilaçlardır. En sık görülen istenmeyen etki, inhalasyonları ile ortaya çıkan öksürüktür. Bazen küçük yaşlardaki hafif persistan astımlı çocuklar için inhale steroidlere bir alternatif olarak kullanılabilirler ancak son yıllarda yapılan metaanaliz çalışmalarında plasebodan fazla bir üstünlüğü olmadığı gösterilmiştir (10).

Metilksantinler

Teofilin, metilksantin grubundan, hafif antiinflamatuvar etkisi olan bronkodilatatör bir ilaçtır. Çocuklar ve erişkinlerde yavaş salınımlı teofilin preparatları kontrol edici ilaç olarak kullanılabilir. Teofilin serum düzeyi yaş, diyet, hastalık durumu, ilaç etkileşimleri gibi çeşitli değişkenlerden etkilenebilir (33).

Uzun etkili beta-2 agonistler

Salmeterol, formoterol uzun etkili beta 2 agonistlerdir ve potent bronkodilatasyon yaparlar. Astım tedavisinde primer rolleri, inhale kortikosteroid tedavisine eklenmeleridir. İlk tercih olarak ve tek başlarına başlanmaları önerilmemektedir.

Antiinflamatuvar etkileri de mevcuttur. İnhalasyon kortikosteroidler ile kullanımlarının, inhale kortikosteroidlerin dozlarının iki katına çıkarılmasından daha etkili olduğu gösterilmiştir (34). Ağır egzersiz öncesi tek başlarına kullanılabilirler. Formoterolün bronkodilatör etkisi üç dakikada başlar, maksimal etki 30-60 dakikada gerçekleşir (35). Salmeterol daha yavaş etkilidir, etkisi 10-20 dakikada görülmeye başlar.

Rahatlatıcı İlaçlar

Bronş düz kasında gevşemeye neden olarak semptomları hafifletirler veya giderirler. Kısa etkili beta 2 agonistler, teofilin, inhale antikolinergikler ve oral steroidler bu grupta yer alan ilaçlardır.

Salbutamol ve terbutalin, ülkemizde bulunan kısa etkili beta 2 agonistlerdir. Akut bronkospazmın tedavisinde mevcut en etkili bronkodilatatörlerdir.

Çocuklarda astım tedavisi uluslararası uzlaşma raporlarına göre yapılmaktadır. Bu uzlaşma raporları arasında en önemlileri olarak kabul edilen ve en yaygın kullanılan, 2005'de yeniden yayınlanan GINA (Global Initiative for Asthma) raporudur (10). Hastanın ilk değerlendirilmesinde, kronik astımın ağırlığı saptanarak, tedaviye hastalık şiddetine göre başlanır. Hastalığın ağırlığı arttıkça, kullanılan ilaç sayısı ve dozları artırılırken, hastalığın kontrol altına alınması ile ilaçlar ve dozlar azaltılır. En az üç ay semptomlar kontrol altındaysa tedavide azaltılmaya gidilmeli, kontrolü sağlayacak minimum tedavi sağlanmalıdır (10). Kronik astımdaki bu tedavi, basamak tedavisi olarak adlandırılır. Beş yaşından küçük ve büyük çocuklarda basamak tedavisi Tablo 5 ve 6'da özetlenmiştir.

İmmunoterapi

Astımda immunoterapi, astım semptomlarına primer bir allerjenin yol açtığına dair anamnez alınan ve deri testi ile allerjen varlığı kanıtlanmış olgulara uygulanabilmektedir. Th1 immün yanıt dönüşüm allerjen immunoterapisinin en önemli amacıdır. Astımda immunoterapi; allerjenden korunma ve ilaç tedavisine rağmen semptomlarda düzelme olmaması, nazal ve bronşial bulguların birlikte olması, ilaçların yan etkisinin olması, hastaların ve ebeveynin uzun süreli ilaç tedavisini istememesi ve astımın ağır olmaması durumunda uygulanabilir. Multiple allerjen duyarlılığı olan ve/veya nonallerjik uyarılara duyarlılığı olan hastalar spesifik immünoterapiden yarar görmezler (36). Son yıllarda, allerjik rinit ve astımda sublingual immunoterapinin etkinliği, güvenilirliği konusunda çalışmalar artarak devam etmektedir. Subkutan immunoterapiye göre sistemik yan etkilerinin çok nadir olması, ağır sistemik yan etkiye neden olmaması, evde uygulanabilir olması, 5 yaşın altında da kullanılabilmesi önemli avantajları arasındadır (37).

Tablo 4. Yaşa göre tercih edilmesi gereken inhalasyon cihazları

Yaş grubu	Tercih edilen cihaz	Alternatif cihaz
4 yaştan küçük	Ölçülü doz inhalelerin maskeli uygun bir ara kamara ile kullanımı	Yüz maskesi ile nebulizer tedavi
4-6 yaş	Ölçülü doz inhalelerin ağız parçalı uygun bir ara kamara ile kullanımı	Yüz maskesi ile nebulizer tedavi
6 yaştan büyük	Kuru toz inhale veya ölçülü doz inhalelerin bir ara kamara ile kullanımı	Ağız parçasıyla nebulizer tedavi

Basamak 1 Hafif İntermittan	Devamlı tedaviye ihtiyaç yok
Basamak 2 Hafif Persistan	Tedavi: Düşük doz inhale steroid Alternatif: Kromonlar, lökotrien reseptör antagonistleri veya yavaş salınımlı teofilin
Basamak 3 Orta persistan	Önerilen tedavi: Düşük-orta doz inhale steroid+uzun etkili beta-2 agonist Veya yüksek doz inhale steroid Veya: Orta doz steroid + Lökotrien reseptör antagonisti Veya Orta doz steroid + teofilin Veya: Orta doz inhale steroid + uzun etkili oral beta-2 agonist
Basamak 4 Ağır persistan	Önerilen tedavi: Yüksek doz inhale steroid +uzun etkili beta-2 agonist ve aşağıdakilerden biri veya birden fazlası Teofilin, Lökotrien reseptör antagonisti, oral steroid (2mg/kg/gün,60mg'ı geçmeyecek şekilde), Anti Ig E

Basamak 1 Hafif İntermittan	Devamlı tedaviye ihtiyaç yok
Basamak 2 Hafif Persistan	Önerilen tedavi: Düşük doz inhale steroid Veya: Kromolin, lökotrien reseptör antagonistleri, teofilin
Basamak 3 Orta persistan	Önerilen tedavi: Orta doz inhale steroid Veya inhale steroid dozu artırılır (Yüksek doz) Veya: Orta doz inhale steroid +Lökotrien reseptör antagonisti Veya Orta doz inhale steroid + teofilin Veya: Orta doz inhale steroid + uzun etkili oral beta-2 agonist
Basamak 4 Ağır persistan	Önerilen tedavi: Yüksek doz inhale steroid+uzun etkili beta-2 agonist ve aşağıdakilerden biri veya birden fazlası Teofilin, Lökotrien reseptör antagonisti, oral steroid (2mg/kg/gün,60mg'ı geçmeyecek şekilde)

Kaynaklar

- Spahn J, Covar R, Stempel DA. Asthma: Addressing consistency in results from basic science, clinical trial, and observational experience. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109:490-502.
- Guilbert T, Krawiec M. Natural history of asthma. *Pediatr Clin N Am* 2003; 50:523-38.
- The ISAAC steering committee worldwide variations in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema. The international study of asthma and allergies in childhood. *Lancet* 1998; 1225-32.
- Akcakaya N, Kulak K, Hassanzade A, Camcıoğlu Y, Cokuğras H. Prevalence of bronchial asthma and allergic rhinitis in Istanbul school children. *Eur J of Epidemiol* 2000; 16:693-9.
- Karaman O, Türkmen M, Uzuner N. Allergic disease prevalence in Izmir. *Allergy* 1997; 52:689-90.
- Xuan W, Marks GB, Toelle BG et al. Risk factors for onset and remission of atopy, wheeze and airway hyperresponsiveness. *Thorax* 2002; 57:104-9.
- Liu AH, Spahn JD, Leung DYM. Childhood Asthma. In Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 17th edition. Unites States of America: WB Saunders Company; 2004. p 760-74.
- Akcakaya N, Kulak K, Hassanzade A, Camcıoğlu Y, Cokuğras H. Latex allergy the incidence among Turkish children with atopic disease and with neural tube defects. *Allergol Immunopathol* 1999; 27:141-4.
- Guidelines for the diagnosis and management of asthma: update on selected topics, 2002: National Asthma Education and Prevention Program, National Institutes of Health, *J Allergy Clin Immunol* S141, 2002.
- Global strategy for asthma management and prevention. National Institutes of Health. NIH publication no: 02-3659, 2005.
- Killian KJ, Summers E, Watson RM, O'Byrne PM, Jones NL, Campbell EJ. Factors contributing to dyspnoea during bronchoconstriction and exercise in asthmatic subjects. *Eur Respir J* 1993; 6:1004-10.
- Ryan G, Latimer KM, Dolovich J, Hargreave FE. Bronchial responsiveness to histamine: relationship to diurnal variation of peak flow rate, improvement after bronchodilator, and airway calibre. *Thorax* 1982; 37:423-9.
- O'Byrne P, Cuddy L, Taylor DW, Birch S, Morris J, Syrotiuk J. The clinical efficacy and cost benefit of inhaled corticosteroids as therapy in patients with mild asthma in primary care practice. *Can Respir J* 1996; 3:169-75.
- van Essen-Zandvliet EE, Hughes MD, Waalkens HJ, Duiverman EJ, Pocock SJ, Kerrebijn KF. 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.
- Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. American Thoracic Society. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144:1202-18.
- Quanjer PH, Lebowitz MD, Gregg I, Miller MR, Pedersen OF. Peak expiratory flow: conclusions and recommendations of a Working Party of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1997;24 Suppl:2S-8S.
- Quackenboss JJ, Lebowitz MD, Krzyzanowski M. The normal range of diurnal changes in peak expiratory flow rates. Relationship to symptoms and respiratory disease. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143:323-30.
- Cockcroft DW, Hargreave FE. Airway hyperresponsiveness. Relevance of random population data to clinical usefulness. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:497-500.
- O'Byrne P. Bronchial challenges by pharmacologic agents. In: Clark TJH, Godfrey S, Lee TH, Thomson NC, eds. *Asthma*, 4th edition. London: Arnold; 2000.p. 92-103.
- Ramsdale EH, Morris MM, Roberts RS, Hargreave FE. Asymptomatic bronchial hyperresponsiveness in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 75:573-7.

21. van Haren EH, Lammers JW, Festen J, Heijerman HG, Groot CA, van Herwaarden CL. The effects of the inhaled corticosteroid budesonide on lung function and bronchial hyperresponsiveness in adult patients with cystic fibrosis. *Respir Med* 1995; 89:209-14.
22. Ramsdale EH, Morris MM, Roberts RS, Hargreave FE. Bronchial responsiveness to methacholine in chronic bronchitis: relationship to airflow obstruction and cold air responsiveness. *Thorax* 1984; 39:912-8.
23. Eggleston PA. Exercise-induced asthma. In: Tinkleman DG, Naspitz CK, eds. *Childhood asthma: pathophysiology and treatment*. New York: Marcel Dekker; 1992. p. 429-46.
24. Boner AL, Martinati LC. Diagnosis of asthma in children and adolescents. *Eur Respir Rev* 1997; 7:3-7.
25. National Heart, Lung and Blood Institute and World Health Organisation. *Global Initiative for Asthma*. Bethesda(MD):National Institutes of Health, 2002. Publication No.02-3659.
26. Aas K, Belin L. Standardization of diagnostic work in allergy. *Acta Allergologica* 1972; 27:439-68.
27. Boner AL, Martinati LC. Diagnosis of asthma in children and adolescents. *Eur Respir Rev* 1997; 7:3-7.
28. Martinez FD. Recognizing early asthma. *Allergy* 1999; 54:24-8.
29. Sears MR, Burrows B, Flannery EM, et al. Relation between airway responsiveness and serum IgE in children with asthma and in apparently normal children. *N Engl J Med* 1991; 325:1067-71.
30. Grol MH, Postma DS, Vonk JM, et al. Risk factors from childhood to adulthood for bronchial responsiveness at age 32-42 yr. *J Respir Crit Care Med* 1999; 160:150-6.
31. Adelroth E, Morris M, Hargreave FE, et al. Airway responsiveness to leukotrienes C4 and D4 and to methacholine in patients with asthma and normal controls. *N Engl J Med* 1986; 315:480-4.
32. Holgate ST, Bradding P, Sampson AP. Leukotriene antagonists and synthesis inhibitors: new directions in asthma therapy. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98:1-13.
33. Weinberger M, Hendeles L. Theophylline in asthma. *N Engl J Med* 1996; 334:1380-94.
34. Greening AP, Ind PW, Northfield M, Shaw G. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. *Allen & Hanburys Limited UK Study Group. Lancet* 1994; 23;344:219-24.
35. Graff-Lonnevig V, Browaldh L. Twelve hours' bronchodilating effect of inhaled formoterol in children with asthma: a double-blind cross-over study versus salbutamol. *Clin Exp Allergy* 1990; 20:429-32.
36. Norman PS. Immunotherapy: 1999-2004. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:1013-23.
37. Baena-Cagnani CE, Passalacqua G, Baena-Cagnani RC, Croce VH, Canonica WG. Sublingual immunotherapy in pediatric patients: beyond clinical efficacy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5:173-7.