



## **Stabil Dönemde Astım Tedavisi**

*Prof. Dr. Birsen Mutlu*

Ciddi bir halk sağlığı sorunu olarak karşımıza çıkan astım; prevalansının, morbiditesinin ve mortalitesinin artması nedeniyle gerek hastaya, gerek sağlık hizmet sistemlerine, gerekse topluma önemli bir yük getirmektedir. Uzun süreli bir hastalık olması nedeniyle, kişinin solunum ve bir bütün olarak genel sağlık durumu, ayrıca da yaşam kalitesi üzerine etkilidir.

Hastalığın sosyal, ekonomik ve kişisel yükünü azaltabilmek için astım doğru ve en iyi şekilde tedavi edilmelidir.

Hava yollarının kronik inflamatuvar hastalığı olarak tarif edilen astımda tedavide esas olan; bronşlardaki inflamasyonun ve bronkokonstriksiyonun kontrol altına alınmasıdır.

### **ASTIM TEDAVİSİNİN AMAÇLARI**

- Kronik semptomları (gece ve gündüz) önlemek veya en aza indirmek,
- Normal günlük aktivitesini sürdürmeyi sağlamak,
- "Normal" veya normale yakın akciğer fonksiyonları sağlamak ve bu seviyede tutmak,
- Astım ataklarını önlemek, hastaneye yatırılma ya da acil servise başvurma sıklığını en aza indirmek,
- İlaçları en az yan etkiye neden olacak şekilde kullanmak,
- Hasta ve ailelerinin beklentilerini karşılamak.

Günümüzde mevcut farmakolojik ajanlar ortaya çıkan değişiklikleri kısa süreyle ortadan kaldırarak hastaların semptomsuz kalmalarını ve krize girmelerini sağlar. Bu medikal tedavi dışında diğer rehabilitasyon programları

verilmelidir. Bunlar genellikle hastaya göre seçilen hasta eğitimi, psikososyal yardım, fizyoterapi, sigaranın bırakılması, mesleki ve allerjik risk faktörlerinin ortadan kaldırılmasıdır.

### **RİSK FAKTÖRLERİNİN DENETİMİ**

*Allerjenler:* Hastanın hikayesinin iyi sorgulanması önemlidir. Astmatik hastaların %50' den fazlasında inhale allerjenlerle deri testi pozitifliği saptanırsa da semptomlarla bunların korelasyonu yoktur.

Tanı için deri testleri, spesifik IgE, spesifik bronkoprovokasyon testleri yapılır.

Allerjene yönelik ev içi korunma öğretilmelidir. Bitkiler ve ev hayvanları yatak odası dışında bulundurulmalı veya eve alınmamalı, polen mevsimi camlar kapalı tutulmalı, kullanılan yastık ve yorganlar 60 derecede yıkanabilir cinsten olmalı ve evdeki halılar en aza indirgenmelidir.

*Ev içi hava kirliliği:* Sigara başta olmak üzere, soba, fırın, oda spreyleri, boya ve cilalardan kaynaklanır. Bu maddelerden kaçınılması gereklidir.

*Dış ortam hava kirliliği:* Egsoz gazları başlıca nedendir. Gereksiz sokağa çıkılmaması önerilmelidir.

*Enfeksiyonlar:* Genellikle viral kaynaklı olup antibiyotik kullanımından kaçınılmalıdır.

*Kronik üst solunum yolu hastalıkları:* Sinüzit, rinosinüzit, nazal polip, allerjik rinit atakları artırdığından bunların tedavileri yapılmalıdır.

Bunların dışında; gastroözofagial reflü ve psikolojik bozukluklar sorgulanmalı ve gerekli önlemler alınmalıdır. Atağa neden olabilecek ilaçlar (nonsteroid antiinflatuarlar, beta blokerler, ACE inhibitörleri, kontrast maddeler) ve besin maddelerinden kaçınılmalıdır.

### **MEDİKAL TEDAVİ**

Astım tedavisinde kullanılan ilaçlar iki ana grupta toplanmaktadır. Birinci grup antiinflatuarlar (kontrol edici ilaçlar), ikinci grup ise bronkodilatatör (semptom giderici) ilaçlardır.

Antiinflatuarlar; kortikosteroidler, sodyum kromoglikat, nedokromil sodyum, lökotrien reseptör antagonistleri, uzun etkili  $\beta_2$ -agonistler ve uzun etkili teofilin (düşük doz)'dir.

Bronkodilatatörler ise; kısa etkili  $\beta_2$ -agonistler, antikolinerjikler ve teofilin olarak sıralanabilir.

### **Kontrol Edici İlaçlar (Antiinflamatuvarlar)**

#### **1. Kortikosteroidler**

Steroidler astımda bronş inflamasyonunun giderilmesinde en etkin ilaç olup hem kriz hem de koruyucu tedavide uygulanabilen formları mevcuttur. Oral veya intravenöz formları krizde hayat kurtarıcıdır ancak yan etkileri nedeniyle uzun süreli kullanılmazlar. Bu yüzden inhalasyon formları geliştirilmiştir.

*Steroidlerin başlıca etkileri:* Hava yolunda inflamatuvar hücrelerin toplanmasını önleyerek inflamasyonu baskılar. Bronş duvarı mukozasının rejenerasyonunu kolaylaştırır ve epitel hücrelerinin salgısını kontrol eder. Küçük damarlardan sıvı sızıntısını önleyerek, ödem gelişimini engeller,  $\beta_2$  reseptörlerin  $\beta_2$ -agonistlere karşı tolerans gelişmesini önleyerek  $\beta_2$ -agonistlerin etkinliğini artırır. Mukus salınımını azaltarak mukus birikimini önler.

Parenteral veya oral formlar kullanılırken steroidlere ait yan etkiler, özellikle uzun kullanımda söz konusu olabilir.

Kronik tedavide semptomları ortadan kaldırarak veya önleyerek astımın uzun süreli kontrol altına alınmasını sağlayan inhalasyon yoluyla verilen steroidler sistemik yolla verilen steroidlerin yan etkilerine sahip değildir. Direkt olarak bronş mukozasında etki gösterirler. Atak gelişmesini önler, hastaneye başvuru ve yatış sayısını azaltırlar. Hastalığın ağırlık derecesine göre doz ayarlanarak kullanılan genellikle hastada astımın ağırlık derecesini belirleyen kriterlerden sadece biri dahi varsa astım yüksek derecede sınıflandırılarak bu basamağa göre yüksek doz inhale steroid başlanır. Yeterli kontrol sağlandıktan sonra her 1-3 ayda bir doz azaltılarak etkili en düşük doza geçilir. Krizde etkisizdirler.

Geriye dönüşlü ses kısıklığı, orofaringeal kandidiyazis, irritasyona bağlı öksürük başlıca yan etkilerdir. Her kullanımdan sonra su ile gargara yapılması, hazne ile kullanımı bu etkileri azaltmaktadır.

Inhalasyon formlarından beklametazon dipropiyonat, budesonid, flutikazon propiyonat ülkemizde mevcut başlıca preparatlardır. Beklametazon dipropiyonat 250-1000 mg ve üstünde, budesonid 200-800 mg ve üstünde, flutikazon dipropiyonat ise 100-500 mg ve üstünde dozlarda kullanılır.

Kuru doz inhalasyonu için yeni geliştirilen diskhaler, turbuhaler ve diskus sistemleri daha fazla dozun akciğerlere ulaşmasını sağladığından, doz ayarının bu tür sistemlerde ölçülü doz inhalere (ÖDİ) göre daha düşük tutulması gerekmektedir. Yüksek dozlardan itibaren sistemik yan etkiler ortaya çıkabilmektedir. Sistemik yan etkilerin ortaya çıktığı dozlar; erişkinlerde  $\geq 1500$  mg, çocuklarda  $\geq 400$  mg'dır.

### 2. *Kromalin Sodyum (Sodyum kromoglikat)*

Antiinflamatuvar etkisi nedeniyle astım tedavisinde kullanılan ve inhalasyon yoluyla verilen bir ilaçtır. Özellikle çocuklarda astımın uzun süreli kontrolünde ilk basamakta hafif formlar için tercih edilir. Erişkinde kronik tedavide hafif astımda kullanılan bu ilacın etkisinin ortaya çıkması için en az 2 haftalık süre gereklidir. Maksimum etki için 4-6 hafta beklenir. Düzelmeye olmazsa inhalasyon steroidlere geçilmelidir.

Etkisini mast hücre duvarını stabilize ederek gösterir. IgE'ye bağlı nonspesifik mast hücresi degranülasyonunu ve hücre içinde kalsiyum birikimi engeller.

Soğuk hava, egzersiz gibi faktörlerin sebep olduğu mediyatör salınımını da kontrol edebilmektedir. Egzersiz öncesi veya bilinen bir allerjenle temas öncesi (1-3 saat kadar) kullanılması koruyucu etkinin oluşması için yeterlidir. Boğazda irritasyon, boğaz kuruluğu dışında bilinen önemli bir yan etkisi yoktur.

### 3. *Nedokromil Sodyum*

Etkisi kromolin sodyuma benzer ve 4-10 kat daha etkili olarak bildirilmektedir.

### 4. *Lökotrien Reseptör Antagonistleri*

Bronş mukozasındaki inflamatuvar hücrelerinden sentez edilen ve astım patogeneğinde önemli rolleri olan bir mediyatör olan lökotrienler (Lt) bronkospazm, ödem, mukus hipersekresyonu, eozinofilik inflamasyona neden olurlar. Bu etkilerini de Cys LT1 reseptörüne bağlanarak yaparlar. Lökotrien reseptör antagonistleri bu reseptörleri bloke ederek etki göstermektedirler. Akut ve kronik tedavide FEV1'de (zorlu ekspiratuar volüm 1. saniye) %5-15 arasında bir artış sağlamaları yanında özellikle eozinofilik inflamasyonu önlemede rolleri vardır.

Hafif ve orta derecede astımda inhaler steroidlere ilave olarak kullanılabilirler. Ağır astımlı olgularda özellikle steroid dozu azaltılırken kullanılmamalıdır. Yüksek doz sistemik steroidler kontrol altında tutulan ağır astımlı hastalarda lökotrien antagonistleri başlanarak steroid dozu azaltıldığında az sayıda Churg-Strauss sendromunun ortaya çıktığı bildirilmiştir.

Ülkemizde montelukast sodyum ve zafirlukast preparatları bulunmaktadır.

#### 5. Uzun Etkili $\beta_2$ -agonistler

Katekolamin ve nonkatekolamin tipinde sempatomimetik, bronkodilatör tedavide kullanılan ilaçlardır. Sadece astımın uzun süreli tedavisinde anti-inflamatuar ilaçlara ek olarak daha iyi semptom kontrolü sağlamak amacıyla kullanılan uzun etkili  $\beta_2$ -agonistlerin, orta doz inhale steroidlerle semptomları kontrol edilemeyen hastalarda inhaler steroid dozunu arttırmadan daha iyi astım kontrolü sağladığı bildirilmektedir. Etkileri 12 saat süreyle devam ettiğinden özellikle gece boyunca bronkodilatasyon sağlamak amacıyla kullanılırlar. İnhalasyon formları yan etkilerinin azlığı nedeniyle tercih edilmektedir. Formeterol ve Salmeterol başlıca preparatlarıdır.

#### 6. Uzun Etkili Teofilinler

Metil ksantin grubu bir ilaç olan teofilinin bronkodilatör etkisi yanında, diafragma kas kontraksiyonunu arttırıcı, mukosilyer klirensi düzeltici, solunum merkezini uyarıcı, diüretik, mediyatör salınımını azaltıcı, immünmodulatör ve antiinflamatuar fonksiyonları vardır.

İmmunmodulatör etkisini eozinofillerin ve T-lenfositlerin sayısını azaltarak yaptığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Bazı ağır formlarda uzun etkili  $\beta_2$ -agonistlerle kombine olarak düşük doz kullanılabilir.

#### Semptom Giderici İlaçlar (Bronkodilatatörler)

##### 1. Kısa Etkili $\beta_2$ -agonistler

İntravenöz, oral, nebül, inhalasyon formları ile hem kriz tedavisinde hem de ciddi, orta, hafif astımda semptomları giderici olarak kullanılabilirler. Yan etkilerinin azlığı ve de etkisinin hemen başlaması inhaler formların tercih nedenidir. İnhaler  $\beta_2$ -agonistlerin etkisi birkaç dakika içinde başlar, 15-30 dakika da maksimuma çıkar, 4-6 saat sürer.

Hava yolu düz kasında adenilsiklazı aktive ederek siklik AMP'yi artırır ve bronkodilatasyon sağlarlar. Bunun dışında mukosilyer klirenste artma, vasküler permeabilitede azalma ve mast hücreleri, bazofillerden mediatör salınımında modülasyon şeklinde etkileri bulunmaktadır.

Uzun süreli agonist ve tek başına kısa etkili  $\beta_2$ -agonist kullanımı yerine bunların ihtiyaca göre sadece semptom sırasında kullanılması önerilmektedir. Haftada 2 kereden fazla kısa etkili  $\beta_2$ -agonist ihtiyacı olduğunda tedavinin yeniden düzenlenmesi ve antiinflamatuvar ilaç eklenmesi veya dozun artırılması gerekmektedir.

Taşikardi, bulantı, tremor, kramplar ve hipokalemi başlıca yan etkiler olup oral formlarda daha sık görülmektedir.

Akut ataklarda ya da semptomatik hastalarda veya egzersizden önce efora bağlı gelişen bronkospazmı önlemek amacıyla kullanılırlar.

## 2. Antikolinergikler (*İpatropium bromid*)

İnhalasyon formları kullanılmakta olup, bunların salgıları kurutucu etkisi çok azdır. Bronş muzokasındaki muskarinik reseptörleri bloke ederek etkili olurlar. Post ganglionik efferent vagal yolu bloke ederek hava yollarının intrensek vagal tonusunu azaltıp bronkodilatasyon yaparlar.

$\beta_2$ -agonistlerden sonra kullanılacak daha yavaş, etkili bir bronkodilatatördür. Özellikle büyük hava yollarının katıldığı irritatif tipte öksürükle karakterize olgularda, egzersiz astımında iyi neticeler elde edilmektedir.

## 3. Metilksantinler (*Teofilin*)

Fosfodiesteraz inhibisyonu ve adenzin antagonizmi ile bronş dilatasyonu yapar.

Parenteral, supozituar, oral kısa ve uzun etkili formları mevcuttur.

Kısa etkili I.V. formları akut ataklarda  $\beta_2$ -agonist inhalasyonu ve sistemik steroidlerle semptomlar düzelmezse tedaviye eklenir.

Serum konsantrasyonu 5-20 mgr/ml olmalıdır. Yüksek dozlarda sinirlilik, uykusuzluk, tremor, hiperestezi, konvülsiyonlara sebep olurlar.

Noktürnal semptomları önlemede günde tek doz kullanılabilir.

## İlaçların Uygulama Yolları

Astım tedavisinde kullanılan ilaçlar inhaler, oral ya da parenteral yollarla

verilebilir. Doğrudan hava yollarına ilacın verilmesi için inhaler yol tercih edilir. Bunun nedenleri; doğrudan hava olan bölgeye ilacın verilmesi, ilacın etkisinin kısa sürede başlaması ve sistemik yan etkilerin en az olmasıdır.

İnhaler yol ile ilaçların verilmesinde, bu ilaçları solunum yollarına ulaştırabilecek çeşitli cihazlar kullanılmaktadır. Bu amaçla kullanılmak üzere ölçülü doz inhalerler (ÖDİ), toz inhalerler ve nebulizasyonla verilen solüsyonlar vardır. İnhalasyon yolu ile verilen ilaçların doğru kullanılması hastanın uyumuna bağlıdır. Bu teknikler hastaya mutlaka öğretilmeli ve her kontrolde denetlenmelidir.

### **BASAMAK TEDAVİSİ**

Astım, ağırlığı kişiden kişiye ve zaman zaman da aynı hastada değişiklikler gösterebilen kronik bir hastalık olduğundan tedavinin temel prensibi hastalığın ağırlığına göre ilaç doz ve çeşidinin ayarlanmasıdır. Hasta semptomları ve PEF ölçümleri ile izlenir, bunlardaki değişikliklere göre tedavi yeniden düzenlenir. Astımın ağırlığına göre tedavinin düzenlenmesine "basamak tedavisi" denir. Amacı en az ilaçla en etkin tedaviyi sağlamaktır.

#### **Basamak Tedavisinin Prensipleri**

- Medikal tedavinin başarılı olmasında ilk koşul hasta eğitim ve uyumdur. Risk faktörleri elimine edilmelidir.
- Tedavinin temelini hastalığın ağırlığına göre arttırılıp azaltılan steroidler oluşturur.
  - Hastanın semptomlarına göre uygun basamaktan başlanır ve tam kontrol sağlandıktan 1-3 ay sonra basamak inilir.
  - Tüm basamaklarda lüzum halinde kısa etkili  $\beta_2$ -agonist verilir. Eğer haftada 2 kezden fazla  $\beta_2$ -agonist gereksinimi varsa basamak çıkılır.
  - Tüm basamaklarda hastalık kontrolden çıktığında kısa süreli steroid kürü verilir.

#### **1. Basamak: Hafif intermittan astım**

Bu olgularda antijen ve egzersize maruz kalmadan önce veya semptomlar olduğu zaman inhaler kısa etkili  $\beta_2$ -agonistler kullanılır. Egzersize bağlı ise öncesinde sodyum kromoglikat' da önerilebilir. Eğer semptomlar haftada 2'den daha sıkırsa hafif persistan astım kabul edilir ve sürekli antiinflamatuvar tedavi başlanır.

## 2. *Basamak: Hafif persistan astım*

Düşük doz inhaler steroid (250-500 mcg beklametazon varsa 200-400 budesonid veya 100-250 mg flutikozan) önerilir. Gereğinde; kromoglikat, nedokromil, LRA, oral uzun etkili teofilinden birisi alternatif olarak seçilebilir. Hastalar gerektiğinde kısa etkili  $\beta_2$ -agonist kullanabilir.

## 3. *Basamak: Orta persistan astım*

Orta doz inhaler steroid (500-1000 mcg beklametazon veya 400-800 mcg budesonid veya 250-500 mcg flutikazon) önerilir. Gerektiğinde kısa etkili  $\beta_2$ -agonist eklenir. Eğer kontrol sağlanamıyorsa; inhaler steroid dozu yükseltilir veya özellikle gece semptomları için uzun etkili teofilin veya uzun etkili  $\beta_2$ -agonist (inhaler) tedaviye eklenir.

Alternatif olarak inhale steroidlere ek olarak, özellikle aspirin duyarlılığı olan hastalarda ve egzersiz astımında lökotrien reseptör antagonistleri tedaviye eklenebilir.

## 4. *Basamak: Ağır persistan astım*

Yüksek doz inhaler steroid (>1000 mcg beklametazon veya >800 mcg budesonid veya >500 mcg flutikazon) veya günde tek doz oral kortikosteroid gerekirse verilebilir (5-10 gün 0.5-1 mg/kg/gün prednizon veya eşdeğeri). Yüksek doz inhaler steroid, uzun etkili bronkodilatatörler, oral  $\beta_2$ -agonist veya uzun etkili inhaler  $\beta_2$  ve/veya oral uzun etkili teofilin ve/veya antikolinerjik eklenir. Günde 3-4 kereyi geçmemek üzere gerektiğinde kısa etkili inhaler  $\beta_2$ -agonist de verilebilir.

Hastaların takibinde bilgi sistemi uygulanarak, semptom ve akciğer fonksiyon testlerine göre astım basamaklarına inilir veya çıkarılır.

### **KAYNAKLAR**

1. International Asthma Management Project ad NHLBL Institute. International Consensus report on diagnosis and treatment of asthma. *Eur Respir* 1992; J.5:601-604.
2. Toraks Derneği Astım Çalışma Grubu. Ulusal astım tanı ve tedavi rehberi. *Toraks Dergisi* 2000; 1:1 ek, 4-31.
3. Yernault JC, Allegra L: Asthma management the future? *Eur Res Rev* 1994; 4:21,278-31.
4. Godard P, Chanez P, Domoly P, Bousquet J, Pujol JL, Michel FB. *Asthmologie* 1. Ed. Paris, masson S.A., 1996.
5. Yıldırım N. Bronş Astması. İstanbul, İ.Ü.Basımevi ve Film Merkezi, 1996.
6. Djukanovic R, Holgate ST. *An Atlas of Asthma*. 1st. Ed. New York, Parthenon Publishing Group Inc., 1999.