



**GEÇMİŞTEN GÜNÜMÜZE ASTIM HASTALIĞI
VE TEDAVİYÖNTEMLERİ**

(Yüksek Lisans Tezi)

Maide Aydan YILDIZ

Kütahya - 2023

T.C.
KÜTAHYA DUMLUPINAR ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
Biyokimya Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi

**GEÇMİŞTEN GÜNÜMÜZE ASTIM HASTALIĞI
VE TEDAVİYÖNTEMLERİ**

Danışman:
Prof.Dr. Metin BÜLBÜL

Hazırlayan:
Maide Aydan YILDIZ

Kütahya - 2023

Kabul ve Onay**KÜTAHYA DUMLUPINAR ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**

Biyokimya Ana bilim dalında, 202285176236 öğrenci numaralı, Maide Aydan YILDIZ'ın hazırlamış olduğu “GEÇMİŞTEN GÜNÜMÜZE ASTIM HASTALIĞI VE TEDAVİ YÖNTEMLERİ” başlıklı yüksek lisans tez çalışması ile ilgili tez savunma sınavı jüri tarafından yapılmış ve adayın tezinin OY BİRLİĞİ ile kabul edilmesine karar verilmiştir.

10/07/2023

Tez Jürisi	İmza	
	Kabul	Red
Prof. Dr. Metin BÜLBÜL (Danışman)		
Dr. Öğr. Üyesi Merve KESKİN		
Dr. Öğr. Üyesi Zeynep BAYAT SARIOĞLU		

Onay

Doç. Dr. Arif KOLAY
Enstitü Müdürü

Bilimsel Etik Bildirimi

Yüksek Lisans tezi olarak hazırladığım “*Geçmişten Günümüze Astım Hastalığı ve Tedavi Yöntemleri*” adlı çalışmanın öneri aşamasından sonuçlandığı aşamaya kadar geçen süreçte bilimsel etiğe ve akademik kurallara özenle uyduğumu, tez içindeki tüm bilgileri bilimsel ahlak ve gelenek çerçevesinde elde ettiğimi, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığımı, bu çalışmamda doğrudan veya dolaylı olarak yaptığım her alıntıya kaynak gösterdiğimi ve yararlandığım eserlerin kaynakçada gösterilenlerden oluştuğunu beyan ederim.

10/07/2023

Maide Aydan YILDIZ

Özgeemiş

2009-2013 yılları arasında Sedat Karan Anadolu Lisesi’ni tamamlayarak, 2013 yılında Kütahya Dumlupınar Üniversitesi Biyokimya bölümüne başladı. 4 yıl süren lisans eğitimi sonrasında 2017 yılında Kütahya Dumlupınar Üniversitesi Biyokimya bölümünde tezli yüksek lisans yapmaya başladı ve 2023 yılında “Geçmişten Günümüze Astım Hastalığı ve Tedavi Yöntemleri” isimli tezini tamamlayarak yüksek lisans eğitimini tamamladı.



ÖZET

GEÇMİŞTEN GÜNÜMÜZE ASTIM HASTALIĞI VE TEDAVİ YÖNTEMLERİ

YILDIZ, Maide Aydan
Yüksek Lisans Tezi, Biyokimya Anabilim Dalı
Tez Danışmanı: Prof. Dr. Metin BÜLBÜL
Temmuz, 2023, 86 sayfa

Astım, çocukluk çağının en yaygın kronik hastalığı olup, 20. yüzyılın sonlarında salgın boyutlarına ulaşmıştır. Dünya Sağlık Örgütü dünyada 100-150 milyon kişinin astım hastası olduğunu, bu sayının giderek arttığını ve astım nedeniyle yılda 180 bin kişinin öldüğünü bildirmektedir. Bu veriler astımı dünyada en sık karşılaşılan kronik hastalıklardan biri yapmaktadır. Astımın artan yaygınlığı aynı zamanda diğer kronik bulaşıcı olmayan otoimmün hastalıkların gelişimi için artmış bir nüfus riski olduğunun bir göstergesi olabilir.

Astımın nedeni tam olarak bilinmemektedir. Günümüzde astıma neden olan karmaşık etmenlerin giderek daha iyi anlaşılması ve hastalığın temelinde yatan inflamasyonun azaltılmasını amaçlayan tedavilerin geliştirilmesine rağmen astımdan ölümlerin oranında artış olmaktadır. Astımda ölümlerin % 82'si kontrol edilebilen faktörler nedeni ile gerçekleşmektedir. Bu nedenle astım hastalarının bu faktörleri bilmeleri ve yaşam tarzlarını değiştirmeleri önemlidir.

Son 2 yıl da astım gelişimi ve astım ataklarının potansiyel mekanizmalarını belirleme konusunda büyük ilerlemeler kaydetmiştir. Bu yeni anlayışlar, potansiyel terapötik müdahale için heyecan verici yeni yaklaşımların belirlenmesine ve geliştirilmesine yol açmıştır.

Anahtar Kelimeler: Alerjenler, Astım, İnhalasyon Yoluyla Tedavi, Mikrobiyata, Stres Önleme

ABSTRACT**ASTHMA DISEASE AND ITS TREATMENT METHODS FROM PAST TO PRESENT**

YILDIZ, Maide Aydan
Master Thesis, Department of Biochemistry
Supervisor: Assoc. Prof. Metin BÜLBÜL
July, 2023, 86 pages

Asthma is the most common chronic disease of childhood, reaching epidemic proportions in the late 20th century. The World Health Organization reports that 100-150 million people in the world suffer from asthma, this number is increasing gradually and 180,000 people die annually due to asthma. These data make asthma one of the most common chronic diseases in the world. The increasing prevalence of asthma may also be an indication of an increased population risk for the development of other chronic noncommunicable autoimmune diseases.

The cause of asthma is not known exactly. Despite the increasing understanding of the complex factors that cause asthma and the development of treatments aimed at reducing the inflammation underlying the disease, the rate of deaths from asthma is increasing. 82% of deaths in asthma occur due to controllable factors. Therefore, it is important for asthma patients to know these factors and change their lifestyles.

In the last 2 years, great progress has been made in identifying the potential mechanisms of asthma development and asthma attacks. These new insights have led to the identification and development of exciting new approaches for potential therapeutic intervention.

Keywords: Allergens, Asthma, Inhalation Treatment, Microbiota, Stress, Prevention

ÖNSÖZ

Astım, dünya da en sık karşılaşılan kronik hastalıklardan biridir. Günümüzde astıma neden olan karmaşık etmenlerin giderek daha iyi anlaşılması ve hastalığın temelinde yatan inflamasyonun azaltılmasını amaçlayan tedavilerin geliştirilmesine rağmen astımdan ölümlerin oranında artış olmaktadır. Dolayısıyla bende size bu yüksek lisans tez çalışmada GEÇMİŞTEN GÜNÜMÜZE ASTIM HASTALIĞI VE TEDAVİ YÖNTEMLERİNİ sunmaktayım.

Yüksek lisans eğitimim boyunca bana bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen, kendisine ne zaman danışsam sabırla ve büyük bir ilgiyle elinden gelenin fazlasını yapan değerli danışman hocam Prof. Dr. Metin BÜLBÜL'e,

Her durumda yardım ve desteğini sürdüren kıymetli hocam Dr. Öğretim Üyesi Ekrem TUNCA'ya,

Her soru ve sorunumda benimle ilgilenen, destek olan Arş. Gör. Selin ÇOKDİNLEYEN'e,

Bugünlere gelmemi sağlayan, tüm eğitim hayatım boyunca maddi, manevi desteklerini benden esirgemeyen ve bana güvenen aileme saygılarımı ve sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET.....	v
ABSTRACT	vi
TABLolar LİSTESİ.....	xi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xii
KISALTMALAR	xiii
GİRİŞ	1

BİRİNCİ BÖLÜM

ASTİM

1.1. ASTİM NEDİR?	3
1.2. ASTİMİN TARİHÇESİ.....	3
1.3. ASTİM KAVRAMLARININ TARİHSEL GELİŞİMİ	6
1.4. ASTİM ANA SEMPTOMLARI	7
1.4.1. Öksürük ve Hava Yolu Hiperaktivitesi	7
1.4.2. Hırıltı.....	8
1.4.2.1. Küçük Çocuklarda Hırıltı.....	9
1.4.3. Nefes Darlığı ve Göğüs Sıkışması	10
1.4.4. Egzersize Bağlı Nefes Darlığı.....	11
1.5. ÖNEMLİ-ANA SEMPTOMLARIN OLMADIĞI ASTİM.....	12
1.6. ASTİM BELİRTİLERİ OLMAYAN PSİKİYATRİK BELİRTİLER	12
1.7. ASTİM ÇEŞİTLERİ.....	13
1.7.1. Alerjik Astım.....	13
1.7.2. Egzersize Bağlı Astım.....	13
1.7.3. Mesleki Astım	14
1.7.4. Bronşiyal Astım	14
1.7.5. Mevsimsel Astım	14
1.7.6. Nökturnal Astım (Gece Ortaya Çıkan Astım).....	14
1.8. ASTİM PATOGENEZİNİN ANLAŞILMASININ GELİŞİMİ	15
1.9. ASTİMİN BİR SİSTEMİK BOZUKLUK OLARAK TANINMASI.....	16
1.10. ASTİMA SEBEP OLAN ETKENLER	16

İKİNCİ BÖLÜM

ASTIM TEDAVİ YÖNTEMLERİ

2.1. ASTIMLI HASTALARDA TAMAMLAYICI VE ALTERNATİF TEDAVİ KULLANIMI	19
2.1.1. Beslenme ve Diyet Destekleri	19
2.1.1.1. Magnezyum	19
2.1.1.2. N-Asetilsistein	19
2.1.1.3. Selenyum	19
2.1.1.4. Vitamin C	20
2.1.1.5. Likopen ve Beta-Karoten	20
2.2. BİTKİSEL TEDAVİLER.....	20
2.2.1. Meşe Kökü	22
2.2.2. Crocus Sativus (safran)	24
2.2.3. Saiboku-to	26
2.2.4. Flaxseed	26
2.2.5. Fransız Deniz Çamı.....	26
2.2.6. Lobelia (Lobelia İnflata)	26
2.3. GEVŞEME VE ZİHİN-BEDEN TERAPİLERİ	27
2.3.1. Buteyko Metodu.....	27
2.4. ASTIM İÇİN MODERN FARMASÖTİK TEDAVİNİN GELİŞİMİ	27
2.5. ASTIM TEDAVİ YÖNTEMLERİ	27
2.5.1. Teofilin.....	27
2.5.2. İnhalasyon Yoluyla Tedavi	28
2.5.2.1. pMDI ve B-Agonist Tedavisi	29
2.5.2.2. Nebülizatör	32
2.5.2.3. Ölçülü Doz İnhaler (pMDI).....	33
2.5.2.4. Kuru Toz İnhalatörleri.....	34
2.5.3. Antikolinerjik Bronkodilatörler	36
2.5.4. Kromonlar	36
2.5.5. İn hale Kortikosteroid Tedavisi.....	36
2.5.6. Sodyum Kromoglikat Tedavisi	39

ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

21. YÜZYILDA ASTIM

3.1. ORAL/SİSTEMİK TEDAVİNİN YENİDEN CANLANMASI.....	41
3.2. ASTIM İÇİN KÜRESEL GİRİŞİM (GINA): 25 YIL SONRA.....	42

3.2.1. Son 25 Yılda Global Initiative For Asthma (Gına)'nın Gelişimi	43
3.3. ASTIMIN ÖNLENMESİ: 21. YÜZYILDA NEREDEYİZ?	47
3.4. KANADA ASTIM BİRİNCİL ÖNLEME ÇALIŞMASI	48
3.4.1. Emzirme	49
3.4.2. Beslenme Faktörleri	50
3.4.2.1. Besinler.....	50
3.4.2.2. D Vitamini.....	50
3.4.2.3. 'Allerjenik' Gıdaların Tanıtımı	51
3.4.3. İlaç.....	52
3.4.4. Uçucu Alerjenler	52
3.4.5. Kirleticiler	53
3.4.6. Mikrobiyal Etkiler.....	54
3.4.7. Mikrobiyota.....	55
3.4.8. Psikososyal Faktörler	55
3.5. ASTIMIN BİRİNCİL ÖNLENMESİ MÜMKÜN MÜ?	56
3.6. ASTIM TANISI.....	57
3.6.1. Skarlama Sistemleri ve Tanı Kriterleri	57
3.6.2. Hava Yolu Fizyolojisi ve İnflamasyon Ölçümleri	57
3.6.3. Genomik, Transkriptomik, Metilomik, Proteomik Ve Metabolomik Profil Oluşturma.....	58
3.6.4. Tedavi	60
3.7. ANA (ÖNEMLİ) KONULAR/ İLERLEMELER.....	62
SONUÇ VE TARTIŞMA.....	64
KAYNAKÇA	66
DİZİN	70

TABLÖLAR LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 3.1: Kontrol Edici İlaçlar.....	45
Tablo 3.2: Ek Kontrol Edici İlaçlar	46
Tablo 3.3: Rahatlatıcı İlaçlar	47



ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1.1: Geceleyin ve Geceleyin Olmayan Astım Hastalarında (a) 16.00 Saatleri ve (b) 04.00 Saatleri Arasında Eozinofil Sayısının Medyan Değeri.....	15
Şekil 2.1: Glycyrrhizin Molekül Yapısı.....	23
Şekil 2.2: Safran Crocus Sativus Molekül Yapısı	25
Şekil 2.3: Medihaler İçin Erken Bir Reklam.....	31
Şekil 2.4: Nebül ve Nebül'ün NGI Analizi	33
Şekil 2.5: Ölçülü Doz Aerosol'ün Ortalama Doz Ağırlığı Analizi	34
Şekil 2.6: Kuru Toz İnhaler'in NGI Analizi	35



KISALTMALAR

ACI	Andersen Cascade Impactor
APSD	Aerodinamik partikül boyutu dağılımı
BDP	Beklometazon Dipropionat
BDP	Beklometazon dipropionat
BT	Bilgisayarlı Tomografi
BUD	Budesonid
CAPPS	Kanada astım birincil önleme çalışması
CFC	Kloroflorokarbon
COAST	Astımın çocukluk kökenler çalışması
CSM	İngiltere İlaç Güvenliği Komitesi
Cys-LT	Sisteinil lökotrien
DPI	Kuru toz inhalatör
ETAC	Erken Tedavi Edilen Atopik Çocuk
ETS	Environmental Tobacco Smoke (Çevresel Tütün Dumanı)
FDA	ABD Gıda ve İlaç İdaresi
FEV1	Forced Expiratory Volume (Zorlu Ekspiratuar Volüm)
GA2 LEN	Global Allerji ve Astım Avrupa Ağı
GINA	Global Initiative For Asthma (Astım İçin Küresel Girişim)
GSTM1	Glutasyon S- Transferaz
GWAS	Genom Çapında İlişki Araştırmaları
HDM	House Dust Mite (Ev Tozu Akarı)
HRV	İnsan rinovirüsü
ICS	Kortikosteroid
IgE	İmmünoglobülin E
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

LABA	Long Acting Beta Agonist (Uzun Etkili Beta-Agonist)
NAEPP	Ulusal Astım Eğitim ve Önleme Programı
NGI	Next Generation Imoactor
NHLBI	National Heart, Lung, and Blood Institute (Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü)
NIH	National Institutes of Health (Ulusal Sağlık Enstitüleri)
NSID	Nonsteroidal Antiinflamatuvar İlaçlar
PEF	Peak Expiratory Flow Rate (Zirve Ekspiratuar Akım Hızı)
Pmdi	Pressurized metered-dose inhalers (Ölçülü Doz İnhaler)
PREVASC	Hollanda Çocuklarda Astımın Önlenmesi
RSV	Solunum sinsityal virüsü
SABA	Short Acting Beta Agonist (Kısa Etkili Beta-Agonist)
SAGE	Astım Genleri ve Çevre Çalışması
SCG	Sodyum kromoglikat
SED	Sosyoekonomik durum
TAT	Tamamlayıcı ve alternatif tıp
WHO	World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)



TEZ METNİ

GİRİŞ

Astım, ekonomik sonuçları olan ve hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkileyen küresel bir sağlık sorunudur. Son birkaç on yılda, özellikle sanayileşmiş ülkelerde, astımın yaygınlık oranı dünya çapında dramatik bir şekilde artmıştır (Liu, vd., 2021).

Astım, kronik bir hastalıktır ve dünya genelinde yaklaşık 400 milyon bireyi etkilemektedir. Ayrıca, Çin'de de büyük bir halk sağlığı sorunudur. Son araştırmalar, yaklaşık 45.7 milyon astımlı birey olduğunu ve toplam prevalansın %4.2 olduğunu göstermektedir. Bu bireylerin 13.1 milyonunda hava akımı kısıtlaması bulunmaktadır ve bu da nüfusun %1.1'ine karşılık gelmektedir (Liu, vd., 2021).

Astımın patogenezi oldukça karmaşıktır ve genetik yatkınlık ile çevresel faktörler, alerjik astım ilerlemesine yol açan temel unsurlardır. Sıcaklık, nem, sigara içme, kimyasal tahriş ediciler ve vücut ağırlığı anormallikleri gibi çevresel faktörler, alerjileri tetikleyen ana risk faktörleridir ve bunlar önemli önlenebilir risk faktörleri olarak belirlenmiştir. Astım hastaları genellikle hassasiyet, uyarılma ve etki aşamalarından geçerler. Büyük miktarda iltihabi hücre, hava yolundaki mukoza içine sızar ve epitel hücrelerinin nekroza neden olur. Bu nedenle, hava yolunda aşırı tepkisel olma ve kronik hava yolu iltihabı ile karakterize edilen bir heterojen hastalık olarak kabul edilebilir (Liu, vd., 2021).

Bu tez çalışmasında astıma sebep olan etkenlere göre hastaların dikkat edip astım riskini azaltıcı etkileri ve geçmişten günümüze inhalasyon yoluyla tedavi yöntemlerinin risk faktörlerini, farklı tedavi yöntemi olan lökotrien reseptör antagonistleri ve alternatif tıpın olumlu yönde etkilerinden bahsedilecektir.



BİRİNCİ BÖLÜM
ASTİM

1.1. ASTIM NEDİR?

Astım, en yaygın solunum yolu hastalıklarından biri olmakla birlikte, gelişmiş ülkelerde yaygınlığı günden güne artmaktadır. Astım hırıltılı solunum, nefes darlığı ve öksürük semptomları ile karakterize, hava yolu inflamasyonu, hava yolu aşırı duyarlılığı ve değişen derecelerde hava yolu obstrüksiyonu sonucu gelişen kronik bir hastalıktır. Hava yolu obstrüksiyonu spontan olarak ya da tedavi ile sıklıkla geri dönüşlüdür ve hava yollarının farklı uyaranlara olan duyarlılığının artmasına neden olur (Fesci, 2005).

Astım halk sağlığı ve sağlık bakım harcamalarını önemli ölçüde etkilemektedir. Ülkemizde erişkinlerde %2-4, çocuklarda %6-8 civarında astımlı vaka olduğu tespit edilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü dünyada 100-150 milyon kişinin astım hastası olduğunu, bu sayının giderek arttığını ve astım nedeniyle yılda 180 bin kişinin öldüğünü bildirmektedir. Bu veriler astımı dünyada en sık karşılaşılan kronik hastalıklardan biri yapmaktadır. Yapılan birçok uluslararası çalışmada son yıllarda astımın görülme sıklığında artış olduğu ve özellikle çocukların daha sık astım hastası olduğu belirtilmektedir (A.g.e.).

Astımın nedeni tam olarak bilinmemektedir. Günümüzde astıma neden olan karmaşık etmenlerin giderek daha iyi anlaşılması ve hastalığın temelinde yatan inflamasyonun azaltılmasını amaçlayan tedavilerin geliştirilmesine rağmen astımdan ölümlerin oranında artış olmaktadır. Astımda ölümlerin % 82'si kontrol edilebilen faktörler nedeni ile gerçekleşmektedir. Bu nedenle astım hastalarının bu faktörleri bilmeleri ve yaşam tarzlarını değiştirmeleri önemlidir (A.g.e.).

1.2. ASTIMIN TARİHÇESİ

Astım, yüzyıllar boyunca tıp tarihinde sıkça tasvir edilmiştir. "Asthma" kelimesi, Yunanca kökenli ásqma kelimesinden doğrudan türetilmiş olup nefes darlığı veya hırıltılı solunum anlamına gelir (Taghizadieh, Mohammadinasab, Ghazi-Sha'rbaf, Safiri, 2020).

Astımın ilk tanımı, Kapadokyalı Aretaeus'a (M.S. 1. yüzyıl) kadar uzanır. Ortaçağhekimlerinin bazıları bu duruma kısacık bir bölüm veya daha geniş bir bölüm ayırmış ve ona "al-Rabw" adını vermiştir. Hippokrates ve Galen'in antik tıp el yazmalarına dayanarak ve kendi klinik deneyimlerine başvurarak hastalık hakkında ayrıntılı bilgiler sunmuşlardır. Bu yazılarında her bir durumun tiplerini, belirtilerini ve tedavi yöntemlerini tartışmışlardır (Taghizadieh, Mohammadinasab, Ghazi-Sha'rbaf, Safiri, 2020).

Ortaçağ döneminin en tanınmış klinik hekimlerinden biri olan İbn-i Sina (980-1037), astıma özel bir bölüm ayırmıştır. Astımın, solunum yollarının mukus birikmesi nedeniyle daralması olduğunu ve bu daralmanın solunum zorluğuna neden olduğunu, hastanın solunum yollarının daha sıkı ve dar olduğunu hissettiğini ve bunun da hızlı solunuma yol açtığını belirtmiştir (A.g.e.).

Astımın belirtileri şu şekilde de tanımlanmıştır:

- Yoğun balgamın akciğerlerden atılma çabasıyla ortaya çıkan öksürük;
- Hastanın ihtiyacından dolayı solunumun derinliğinin veya boyutunun artması olan hiperneventilasyon ve
- Solunum yollarının daralmasından kaynaklanan solunum hızının artması, solunumun daha zor olmasına neden olur (bireyin dakikada normalleşmesi için sürekli nefes alması gereklidir) (Taghizadieh, Mohammadinasab, Ghazi-Sha'rbaf, Safiri, 2020).

Astım hastaları yatarken rahat bir şekilde nefes alamazlar, bu yüzden oturur veya ayakta uyumak isterler; yatarken göğüs kasları ve visceral pleura solunum yollarına baskı uygular, bu da onları sıkar. Bu durum Intisab ul-nafas veya ortopne olarak bilinir.

10. yüzyılda, tanınmış bir doktor ve Bağdat'ın büyük hastanesinin başkanı olan Yaqub Kaşkari, kalp hastalıklarına bağlı astımın ilk tanımını yapmıştır ve bu tanım modern tıptaki tanımlarla benzerlik göstermektedir. Kaşkari, Kunnash fi-l Tıb adlı kapsamlı bir tıp kitabı yazmıştır ve bu kitap Orta Çağ'da Müslüman ülkelerde ün kazanmıştır (Taghizadieh, Mohammadinasab, Ghazi-Sha'rbaf, Safiri, 2020).

Kitabın basılı versiyonu F. Sezgin tarafından Frankfurt Arap-İslam Tıp Tarihi Enstitüsü'ne sağlanmış olsa da, orijinal el yazması İstanbul'daki Ayasofya Kütüphanesi'nde (Manuscript No. 3716) bulunmaktadır. Kitabın her bölümünde, Kaşkari önce hastalığı kapsamlı ve kesin bir şekilde tanımlamış, ardından tedavilerini açıklamıştır.

Bu metin, yazarın derinlemesine klinik deneyime sahip olduğu ve çoğu ömrünü hastaları tedavi etmeye adanmış olduğu için değerli bir bilgi koleksiyonu içermektedir (Taghizadieh, Mohammadinasab, Ghazi-Sha'rbaf, Safiri, 2020).

Kitabın 28. bölümünde, Kashkari, Intisab ul-nafas'ın bir tanımını sunar, ki bu modern tıp tarafından da tanımlanan ortopneaya tam olarak atıfta bulunur. Kashkari,

Galen'in tanımına atıfta bulunarak, astım hastalarının ateşleri olmasa da hızlı ve sürekli nefes aldığını ve solunumlarının fiziksel güç altında olan insanların solunumuna benzediğini belirtir. Kashkari, sadece astımı tanımlamakla kalmaz, ortopeninin önemli bir belirti olduğunu belirtmekle birlikte aynı zamanda daha önce diğer hekimler tarafından ele alınmayan kalp rahatsızlıklarına bağlı astım belirtilerini de tanıtır. Kaşkari, solunum hastalıklarını şu şekilde tanımlar: "Astımın derin ve daha da derin olmak üzere ikiye ayrıldığı durumlarda, göğüs, akciğerler ve kalbin anormal koşullarının sonucunda kasların kullanıldığı derin bir nefes alınır. İkinci tür, birinci tipe göre çok daha derin ve uzun bir nefestir (A.g.e.).

Bu tür nefes almak için boyun ve göğüs bölgelerini kaplayan altı tür kas ile diyafram ve kaburgalar arasındaki ince kas olan interkostal kaslar dahil olur. Aslında astım; göğüs, akciğerler ve muhtemelen kalp komplikasyonlarından kaynaklanır." Bu astımın kalp rahatsızlığına bağlı bir durum olarak tanımlanması, Orta Çağ'da bir doktor tarafından yapılan ilk tanım gibi görünmektedir. İlginç bir şekilde, modern çağlarda yapılan çalışmalar düşük akciğer fonksiyonu, astım ve kardiyovasküler hastalıkların güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu göstermektedir (A.g.e.).

Bu açıklamaları okuduktan sonra, Kashkari'nin çalışmasının tıp tarihindeki değerini görmek mümkündür, çünkü o bu önemli bilgiyi yaklaşık 1000 yıl önce net bir şekilde açıklamıştır. Bu, astımın teşhis ve tedavisinde önemli bir dönüm noktası olarak değerlendirilebilir.

Astım tedavisi yüzyıllardır devam etmektedir ve eski Mısır, İbrani ve Yunan yazılarında da bu durumdan bahsedilir. Ebers Papirüsü (M.Ö. 1550), bitkilerle, lavmanlarla ve hayvan dışkıyla muhtemelen astım olduğu düşünülen bir solunum yolu rahatsızlığının tedavisinden bahseder. Çinliler de astıma aşinaydı ve erken dönem yazılarında (M.Ö. 1000), modern zamanda adrenerjik madde efedrin içerdikleri bulunan bitkilerin inhalasyonlarından bahsedilir. Homeros, İlyada'da "astım" terimini nefes almakta zorlanma veya sıkıntılı solunumu ifade etmek için kullanmıştır. Hipokrat da astımı benzer bir sendrom olarak görmüştür. Kapadokya'dan Aretaeus (M.S. 2. yüzyıl), astımı bir hastalık olarak tanımlayan ve yalnızca bir belirti olarak değil, bir hastalık olarak gören ilk tanınabilir klinik tanımlamaları yapmıştır. Astımın belirtilerini "göğüste ağırlık, alışılmış çalışmalara ve her türlü çaba sarfına karşı tembellik, dik bir yolda nefes almada zorluk" ve "remisyon dönemlerinde, dik yürümelerine rağmen, hastalık izlerini duyarlar" şeklinde tarif etmiştir. Bununla birlikte, astımın ayrı bir durum olarak tanınmasına

rağmen, uzun yıllar boyunca bir hastalık yerine bir belirti olarak tedavi edilmiştir (Bjermer, 2001).

16. yüzyıldan itibaren kayıtlar, şiddetli astımı olan İskoçya'nın St Andrews Başpiskoposu John Hamilton'ın tedavisini belgelemektedir. Doktoru, yatağında tüy kullanmamayı da içeren çeşitli önerilerde bulunmuştur. 17. yüzyılda astımı olan Jean van Helmont, astımı "bronşların bir araya çekilmesi" olarak tanımlamıştır. Ayrıca, bir rahip hakkındaki açıklamasında, "herhangi bir yer süpürüldüğünde veya rüzgar tozu kaldırdığında, hemen neredeyse boğularak yere düşer" şeklindeki bir saldırının etyolojisine dair ilk atıfta bulunmuştur. William Osler (1849-1919), astım patogenezinde enflamasyona ilk atıfta bulunarak, mukoza ödemi ve tıkanan mukusun astmatik sürecine dahil etmiştir. 1879'da, Ehrlich, astımı olan hastaların balgamında eozinofilik hücrelerin varlığını gözlemlemiştir, ancak kitabından anlaşıldığına göre Henry Hyde Salter (1823-1871) bu durumu bundan önce fark etmiş olabilir. 1800'lerin başlarında, astım rahatlaması Datura bitkilerinin yapraklarının tütsülenmesiyle sağlanmıştır, ki bunların antikolinergik alkaloidler içerdiği bilinmektedir (A.g.e.).

Bununla birlikte, astım ve tedavisi hakkında bilginin çok fazla olmasına rağmen, astımın patogenezinin veya tedavisini anlama konusunda çok az anlayış vardı ve özel nedenlere ve klinik sonuçlara sahip ayrı bir hastalık olduğu farkına varılması ancak 1900'lerin başında gerçekleşmiştir (A.g.e.).

1.3. ASTIM KAVRAMLARININ TARİHSEL GELİŞİMİ

Astımın klinik seyri, etkilenen bir bireyde belirtiler ve semptomların gelişimi hakkındaki gözlemler ve tanımlamalar zaman içinde önemli ölçüde değişmiştir. Astımın en erken tanımları, M.Ö. 26. yüzyılda Çin ve M.Ö. 16. yüzyılda Mısır kayıtlarında yapılmıştır ve hastalığın bazı önemli yönlerini tanımışlardır: mevsimsel özelliği, zorlu ve gürültülü solunum, karakteristik yoğun balgam ve burun salgısı ile ilişkilendirme. Ancak 20.yüzyıla kadar astım doğru bir şekilde teşhis edilemedi; aksine sıklıkla enfeksiyon, kalp ve diğer solunum durumlarıyla karıştırıldı. Örneğin, Greko-Romen döneminde en etkili hekim olan Galen bile "astım" terimini üç farklı durumda kullanmıştır: hırıltılı semptomları tanımlamak için, akut solunum sıkıntısı türünü etiketlemek için ve kronik solunum rahatsızlıkları için sendrom adı olarak kullanmıştır. İlk olarak Razi'nin, yaklaşık 925, Maimonides'in, yaklaşık 1180 yılında ve diğerlerinin, astımı klinik hikayeden teşhis edilebilen özel bir bozukluk olarak tanımladıkları Geç Orta Çağ'a kadar astım tanısı

yapılabildi. 19. yüzyılda Laennec'in çeşitli göğüs hastalıklarını ayırt etmek için fiziksel muayeneyi kullanmaya başlaması ve 1933 yılında Sampter'in histamin provokasyonu ile alerjik ve alerjik olmayan astım arasında ayırım yapması gerekti. Son olarak son 20 yılda, modern astım görüşü, eozinofilik enflamasyonun astım klinik semptomlarının temel nedeni olduğunun giderek fark edilmesiyle tamamlanmıştır (Gordon, 2008).

1.4. ASTIM ANA SEMPTOMLARI

Astımın öykü ve bulgularla tanısı, solunum şikayeti olan bireylerde astım olasılığını gösteren temel semptomları arama sürecidir. Beş temel astım semptomu vardır: öksürük, hırıltı, nefes darlığı, göğüs sıkışması ve artmış balgam üretimi. Astım binlerce yıldır bilinmesine rağmen, bu semptomları oluşturmak için bozulan biyokimyasal ve hücresel mekanizmalar tam olarak anlaşılmamaktadır. Ayrıca, tüm hastalarda astımı kesin olarak belirleyebilen tek bir kesin test henüz mevcut değildir. Bu nedenle, astım hala klinik bir tanıdır ve keşfi ve doğrulaması tamamen şüpheli ve sorgulayıcı bir zekâyâ sahip bir klinisyenin dikkatine bağlıdır (Gordon, 2008).

Astım, öksürük, hava yolu hiperreaktivitesi, hırıltı, nefes darlığı ve mukus hipersekresyonu kombinasyonundan oluşan geri dönüşümlü hava yolu tıkanıklığıyla karakterize edilen oldukça değişken bir sendromdur. Hastalık süreci her bireyde ve her bir epizodda bireyden bireye değişkendir. Bir uçta, hastalar sürekli olarak hasta olup sık sık hastaneye yatırılırken, diğer uçta semptomlar nadir, aralıklı, genellikle hafif ve bazen fark edilmezdir. Astımın daha hafif belirtileri, sıklıkla alerjik rinit ile birlikte görülen alerjik bronşiti keskin bir ayırım olmaksızın içine karışır. Bu varyasyon, bazı hastaların tanısını son derece zorlaştırabilir. Bununla birlikte, genellikle dört ana semptom grubunu içeren iyi bir klinik öykü olarak muhtemel klinik tanı mümkündür (A.g.e.).

1.4.1. Öksürük ve Hava Yolu Hiperaktivitesi

Astım şüphesiyle öksürük tek belirti olabilir. Öksürük-variant astım hastalarında genellikle hırıltı olmaz, nefes darlığı olmaz ve sıklıkla normal solunum testleri vardır, ancak bronşiyal hiperaktiviteye sahiptirler, bunu pozitif metakolin meydan okuma testleri ile gösterirler ve bronkodilatör tedaviye hızlı yanıt verirler. Sadece bronkodilatör tedavisi bronşiyal hiperaktivitelerini değiştirmez ve bu hastaların zaman içinde daha semptomatik astım geliştirip geliştiremeyeceği konusunda tartışmalar vardır. Astımlı çocuklarda, öksürük sıklığı, eozinofil sayısından ziyade balgam nötrofil sayısı ile

doğrudan ilişkilidir, bu bulgu en azından çocuklarda enfeksiyonun bu semptomu katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. Öksürük ayrıca üst hava yolu öksürük sendromu (alerjik bronşit/postnazal akıntı/sinobronşiyal sendrom), astım dışı eozinofilik bronşit, eşlik eden özofagus reflüsü veya nadiren akciğer kanseri ve diğer daha ciddi hastalıklar tarafından da neden olabilir. Çocuklarda, tekrarlayan veya kronik enfeksiyonlar ve doğuştan veya sonradan kazanılan yapısal bozukluklar da öksürük-variant astımın önemli taklitçileridir. Kronik öksürük öyküsü, özellikle mevsimsel olarak tekrarlayan, gece ortaya çıkan, soğuk hava veya aktivite ile tetiklenen veya mesleki ilişkili öksürük, solunum testleri ve ya metakolin meydan okuma testi ile değerlendirme yapılmasını gerektirir. Zor teşhis edilen vakalarda, BT taraması da yararlı olabilir, çünkü öksürük-variant astım ve diğer astım türleri, öksürüğün diğer nedenlerinden farklı olarak bronşiyal duvar kalınlığında ölçülebilir artışlara neden olur (Gordon, 2008).

1.4.2. Hırıltı

Hırıltılar, daralmış bronşiyollerden geçen havanın oluşturduğu seslerdir ve astımın ikinci önemli semptomudur. Alerji kişisel veya aile öyküsü olan yetişkinlerde, hırıltılar, muayene sırasında veya öyküye dayanarak, önemli bronşiyal tıkanıklık ve olası astımın duyarlı ancak spesifik olmayan bir göstergesidir. Hırıltı tespiti için ya oskültasyon ya dabilgisayarlı akciğer ultrasonografisi kullanılabilir ve bu bilgilerin metakolin gibi diğer tanı testleriyle birleştirildiğinde, hırıltıların varlığı astım tanısının kesinliğini artırır ve tanı konulan astmatiklerin sayısını yaklaşık %30 artırır. Spirometri sırasında hırıltı tespitibenzer şekilde kullanışlıdır, çünkü kaydedilen hırıltıların sayısı ve bronkodilatör kullanımıyla hırıltıda azalma, astım şiddetiyle orantılıdır. Hırıltı, normal spirometri dönemlerinde bile stabil astmatikleri tespit edebilir. Ancak, hırıltı olan her durum astım değildir. Hırıltı, nefes darlığı veya öksürük ile birlikte görülen daha yaygın hastalıklardan biri de kalp yetmezliğidir (Gordon, 2008).

Kalp yetmezliği, pulmoner ödem bronkospazmı indüklediği için bronkodilatör kullanımıyla iyileşerek astımı taklit eder. Bir diğer hırıltılı astım taklitçisi, vokal kord diskinezi veya spazmıdır ve gece astım atağını taklit eder. Bu durumda, astım ve vokal kord spazmları birlikte oluşmadıkça veya atağın sırasında spirometri yapıp düzleştirilmiş bir akım-hacim eğrisi gözlemlenmedikçe tanı testleri normal olabilir. Bronkodilatörler vokal kord spazmı için etkili değildir ve bronkodilatörlerin etkisizliği, boğulma, hırıltı ve nefes darlığının çok kısa süren epizotlarının tipik tanımı ile birlikte

vokal kord spazmını astımdan ayırt etmede yardımcı olabilir. Astım tanı ayırıcı tanısındaki diğer hırıltılı durumlar, dışsal veya intratraheal üst solunum yolu tıkanıklığı, yabancı cisim aspirasyonu, kronik eozinofilik pnömoni, Churg-Strauss vaskülit ve bronşiolit obliterans olabilir (A.g.e.).

1.4.2.1. Küçük Çocuklarda Hırıltı

Çocuklar, viral enfeksiyonlar tarafından tetiklenen hırıltılı epizotlarda daha özel bir durumdur ve 6 yaşından küçük çocuklarda objektif solunum fonksiyon testleri gerçekleştirmek zordur. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki okul çağındaki çocuklarda astımın yaygınlığı şu anda yaklaşık %9 olarak tahmin edilmektedir ve yaklaşık 20 yılda iki katına çıkmıştır (Gordon, 2008).

Hırıltı çok yaygındır ve en azından çocukların %50'sinde görülür, ancak nefes darlığı, uyku veya aktivitelere etkisi olmadığı durumlarda hırıltının astım tarafından kaynaklanma olasılığı düşüktür.

İlk 3 yaşında ortaya çıkan ve çocukluk dönemine kadar devam eden hırıltı, ileri ki yaşamda bronşiyal hiperreaktivite ve azalmış akciğer fonksiyonu ile ilişkilidir ve erken müdahale ve sürekli tedavi gerektirebilir. Şiddetli aralıklı hırıltısı olan çocuklar genellikle atopi geliştirir. Bununla birlikte, geçici hırıltısı olan çocuklar da vardır, genellikle 3 yaşına kadar düzelirler ve daha büyüdüklerinde nadiren hırıltıya devam ederler. Çocukluk çağındaki hırıltının ayırıcı tanısı geniştir ancak sistik fibrozun hırıltı ile ortaya çıkabilen ve dışlanması gereken bir durum olduğunu belirtmek gerekir. Astım şüphesi, herhangi bir veya birkaç faktör varlığında artar (Gordon, 2008).

Bu ergenlik döneminde astım geliştirme ile ilişkili olan göreceli risk faktörleri, şu şekildedir:

- Üç veya daha fazla orta kulak iltihabı vakası: Riski 1.5 kat artırır.
- Zatürre: Riski 1.8 kat artırır.
- Atopik dermatit: Riski 1.9 kat artırır.
- Ailede astım öyküsü: Riski 2 kat artırır.
- Larenjit ve trakeit: Riski 2 kat artırır.
- Alerjik rinit: Riski 2.2 kat artırır.

- İlk 3 yılda herhangi bir soluma zorluğu vakası: Riski 3.3 kat artırır.
- Sinüzit: Riski 3.5 kat artırır.
- Ailede sinüzit öyküsü: Riski 3.9 kat artırır.
- İlk 3 yılda tekrarlayan soluma zorluğu vakası: Riski 4.7 kat artırır.
- İla 6 yaş arasında tekrarlayan soluma zorluğu vakası: Riski 15 kat artırır (A.g.e.).

Öte yandan, doğumdan hemen sonra veya kısa süre sonra başlayan belirtiler doğuştan gelen hava yolu anormalliği veya silier diskiniziye düşündürebilir, enfeksiyonla ilişkili olmayan akut başlangıç ise yabancı cisim aspirasyonunu düşündürebilir. Son olarak, risk faktörlerinin öyküsünün alınması önemlidir. Çünkü hırıltı her zaman çocuklarda astımı tanımlamak için güvenilir olmayabilir (A.g.e.).

1.4.3. Nefes Darlığı ve Göğüs Sıkışması

Bireyler, bronşiyal tıkanıklığın neden olduğu nefes daralma hissini algılama ve tanımlamada farklılık gösterirler. Deneysel bronşiyal daralma çalışmalarında, hafif tıkanıklığın genellikle göğüs sıkışması olarak tanımlanırken, daha şiddetli tıkanıklığın ise solunum çabasının artması, yeterli miktarda hava alamama hissi veya hareket edememe hissi olarak tanımlanma eğilimindedir. İnsanlar, obstrüksiyon derecesinden ziyade akciğer fonksiyonlarındaki değişikliklere daha fazla tepki verirler ve bazıları deneyimlediklerini kelimelerle ifade edemez veya nefes darlığını hiç fark edemez. Bu değişkenler nedeniyle, astım atakları sırasında subjektif nefes darlığı değerlendirmeleri, laboratuvar provokasyon çalışmalarında elde edilen verilerle ilişkili değildir. Bazı astım hastalarında, düşük algılayıcılar olarak adlandırılan kişiler, önemli derecede kronik tıkanıklığa sahiptir ve eksikliklerinin farkında bile olmayabilir, bu da ciddi bir astım atağı riskini artırabilir (Gordon, 2008).

Bir çalışmada, düşük algılayıcılara %22 oranında rastlanırken, %6'sı ise algılayıcı değildi. Nefes darlığı algısı derecesinde farklılık gösteren gruplar arasında metakolin duyarlılığında çarpıcı ve tersine bir fark vardı: algılamada en zayıf olanlar, provokasyonaen duyarlı olanlardı. Bu çalışmanın sonucu, şiddetli astım atağı riski taşıyan hastaların, metakolin meydan okumasına verdikleri subjektif yanıtların değerlendirilerek tahmin edilebileceğidir. Benzer ölçümler aynı bronşiyal provokasyon derecesi için alerjik rinit ve astımı olan hastalar ile alerjik rinit ve bronşiyal hiperreaktiviteye sahip olan hastalar arasında daha net bir ayrım yapılmasında da kullanılabilir, çünkü astımı olanlar

aynı derecede bronşiyal provokasyon için daha fazla subjektif nefes darlığı bildirirler (A.g.e.).

Yaşlanma da önemli bir değişkendir, aynı FEV1 bozukluğuna sahip genç yetişkinlere kıyasla 65 yaşından büyük astımlı hastaların algılanan nefes darlığı düzeyinin yaklaşık yarısı olduğu görülmüştür. 12 yaş ve üstü olan ergen astımlı hastalardan da faydalı subjektif nefes darlığı değerlendirmeleri elde edilebilir. Önemli bir nokta olarak, nefes darlığının hipopersepsiyonu ciddi astımın bir sonucu olabilir ve uygun astım tedavisi ile düzelme eğilimi gösterir. 104 hastanede yatan astımlı hastaların retrospektif bir analizinde, yaşlılık ve yüksek total IgE seviyeleri başlangıçta nefes darlığı hipopersepsiyonu ile ilişkili olsa da, iyi bir terapötik etki veya tedavi ile nefes darlığı algısının iyileşmesini engellemez. Metakolin provokasyonunu içermeyen nefes darlığı algısını tahmin etmek için kullanılan iki basit yöntem yakın zamanda rapor edilmiştir. İlk teknik, ekspirasyon spirometrisi tamamlandıktan sonra nefes tutma süresini ölçer. İkinci yöntem, maksimum solunum kapasitesini 3 dakika boyunca test etmek için bir teşvikli spirometre kullanır. Her iki yöntem de nefes darlığı algısı zayıf olan hastaları doğru bir şekilde tanımlar (A.g.e.).

1.4.4. Egzersize Bağlı Nefes Darlığı

Egzersizle tetiklenen dispne (nefes darlığı), özel bir durumdur. Egzersizle tetiklenen astım, egzersiz sırasında wheezing (hırıltı) eşlik eden veya etmeyen dispne temel alınarak klinik olarak teşhis edilir. Egzersizle tetiklenen astımı olan bazı hastalar bronkodilatör veya kromolin ile yapılan önceden tedaviye çok iyi yanıt verirken, bazıları ise düzelme göstermez. İyileşmeyen hastalara yapılan resmi kardiyopulmoner egzersiz testinde, birçok hastada astım dışı tanılar saptanır: laringomalazi, vokal kord disfonksiyonu, göğüs duvarı kısıtlaması, hiperventilasyon ve supraventriküler taşikardi. İyileşmeyenlerin yarısından fazlasında dispne, egzersize normal bir yanıt olarak bulunur ve herhangi bir hastalık mevcut değildir. Dispne, olası bir astımı tanımlamak için faydalı bir belirtidir, ancak dispne düzeyi, ek objektif bilgi olmadan hastalığın şiddetini değerlendirmek için kullanılamaz ve bazen hiç olmayabilir. Dispne birçok hastalığa özgü bir belirti olduğundan, objektif testler kesin sonuç vermediğinde veya tedavi başarılı olmadığında, ayırıcı tanı genişir (Gordon, 2008).

En zor hastalıklardan biri kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) ayrımıdır. Astım ve KOA birlikte ortaya çıkabilir, özellikle sigara içen astmatiklerde ve vakaların

yaklaşık üçte birinde tanısıl olarak ayrılamazlar. Şiddetli astımın bazı vakalarında, başlangıç spirometride geri dönüşümlü tıkanıklık belirtisi olmayabilir, ancak inhaler steroid tedavisinden sonra geri dönüşümlülük tespit edilebilir. Önceden tartışılan wheezing veya öksürüğe neden olan diğer astım taklitleri vardır. Bunun yanı sıra, kronik akciğer inflamasyonunun birçok nedeni dispneye sebep olur: pulmoner fibrozis, hipersensitivite pnömoniti, sarkoidoz, alerjik bronkopulmoner aspergillozis, Wegener granülomatozu ve otoimmün interstisyel pnömonit. Pulmoner emboli de dispne ve nadiren wheezing ile birlikte ortaya çıkabilir. Alfa-1 antitripsin eksikliği yaygındır, astım eşlik edebilir veya etmeyebilir ve dispne ve/veya spirometrinin kötüleştiği durumlarda araştırılmalıdır (Gordon, 2008).

1.5. ÖNEMLİ-ANA SEMPTOMLARIN OLMADIĞI ASTIM

Ana belirtileri olan öksürük, hırıltı, nefes darlığı, göğüs sıkışması ve artmış mukus üretimi gibi belirtileri gösteren çoğu astım hastası bulunmasına rağmen, alt solunum yolu tıkanıklığı olan bazı hastalarda belirgin semptomlar olmayabilir. Bu durumda, önceden tanımlanan çocuklarda kullanılan dikkatli bir geçmiş medikal öykü, spirometrideğerlendirmesini gerektirecek kadar ipucu sağlayabilir. Şüpheli bir öykü, diğer bilinen akciğer hastalığı, olağandışı yorgunluk veya egzersiz tolere edememe, horlama veya uyku bozukluğu, tekrarlayan akciğer veya sinüs enfeksiyonları, herhangi bir göğüs rahatsızlığı veya sıkışması tarif etme, egzama, alerjik rinit, çocukluk astımı ve astım aile öyküsünü içerir. Bu gibi tarihsel kriterler kullanıldığında, spirometri 'sessiz' astımı olan bazı hastaları tespit eder. Bu hastalar için astımın tanınması, planlanmış cerrahiden kaynaklanabilecek komplikasyonları önlemeye ve süregelen iltihaptan kaynaklanan akciğer kapasitesinde düşüşü önlemeye yardımcı olabilir (Gordon, 2008).

1.6. ASTIM BELİRTİLERİ OLMAYAN PSİKİYATRİK BELİRTİLER

Astım belirtileri olmasına rağmen astımı olmayan hastalar da vardır ve astımın ayırıcı tanısında belirtilen birçok hastalık önceden bahsedilmiştir; bir kategori olan psikiyatrik sendromlar ise hala tartışılmamıştır. Psikiyatrik bir bileşen içeren veya psikiyatrik etkileri olan astım taklitleri arasında iç çekme nefes darlığı, psikojenik öksürük ve hipernefroz bulunur. Ayrıca, bazı vokal kord disfonksiyonu vakalarının da psikojenik kökenli olabileceği söylenebilir. İç çekme nefes darlığı genellikle 10 ila 40 yaşları arasındaki kadınlarda daha sık görülür. Astımdan farklı olarak, ataklar genellikle

dinlenme halinde (gece veya egzersiz sırasında değil) meydana gelir, hipoksemi veya hırıltı oluşmaz ve esneme sık görülür. Psikojenik öksürük çocuklarda yaygındır ve öksürük vakalarının %10'unu oluşturabilir. Genellikle, hava yolu enfeksiyonu ile birlikte ortaya çıkan öksürük çözülmez. Yetişkinlerde ise boğaz temizleme daha yaygın bir belirtidir. Normalde öksürük gece oluşmaz ve sadece çevresindekileri rahatsız eder. Ancak yanlış teşhis edildiğinde, öksürük sosyal açıdan engelleyici hale gelebilir. Psikojenik öksürük, genellikle tetikleyici boğazda bulunur, sık sık öksürük olur (her 5-10 dakikada bir) ve atopi, hırıltı veya nefes darlığı yoktur (Gordon, 2008).

Anksiyete ile birlikte giden hiperventilasyonun insidansı yaklaşık olarak %6 ila %11'dir ve genellikle 30-50 yaşları arasındaki kadınlarda daha sık görülür, ancak her yaşta olabilir. Vakaların üçte ikisi tamamen psikojeniktir, ancak bazı hastalarda organik bir neden olabilir. Hiperventilasyon, astım ile birlikte ortaya çıkabilir ve bu durumda hiperventilasyon atağı bir astım atağına neden olabilir. Hiperventilasyon ile astım arasındaki temel farklar, hiperventilasyonda göğüs ağrısı ve bayılmanın daha yaygın olması, hırıltı olmaması ve semptomlu olduğunda akciğer fonksiyonlarının normal olmasıdır. Hiperventilasyon semptomları, isteyerek aşırı solunum yaparak tetiklenebilir ve bir kağıt torbasından solunum yaparak hafifletilebilir (A.g.e.).

1.7. ASTIM ÇEŞİTLERİ

1.7.1. Alerjik Astım

Alerjik astım, en sık görülen astım çeşididir. Burun zarının iltihaplanması sonucunda oluşan ve alerjen maddelere karşı vücudun tepki vermesiyle ortaya çıkar. Burnun şişip kızarması, gözlerin sulanması, boğazın kaşınması ve sık sık hapşırma şeklinde görülür.

1.7.2. Egzersize Bağlı Astım

Egzersize bağlı astım, astımı tedavi edilmemiş hastaların %90'ında görülen yaygın bir durumdur. Mevcut kanıtlar, hava yolunun soğuması veya kurummasının hava yollarının daralması sonucunda hava akımının kısıtlanmasına dönüştüğünü göstermektedir. Örneğin, egzersize bağlı astımı olan hastalar, serin ve kuru havayla uyarıldıktan sonra periferik direncin arttığını ve bu durumun hava yolu aşırı tepkisine uyumlu olduğunu göstermektedir. Sonraki çalışmalar, hafif astımı ve egzersize bağlı

astımı olan hastalardaki periferik direncin normal konulara göre daha fazla olduğunu göstermiştir. Bu da bu hastalarda daha az periferik hava yolunun ventilasyon için kullanılabilirliğini düşündürmektedir (Bjermer, 2001).

1.7.3. Mesleki Astım

En sıklıkla fırıncılar, kuaförler, boyacılar, çiftçiler, kereste ve mobilya işinde, gıdasektöründe çalışanlar olmak üzere bir çok iş kolunda işyeri ortamında karşılaşılan bazı maddelere bağlı olarak astım gelişir. Genellikle burun tıkanıklığı, burun akıntısı, öksürük gibi belirtiler gösterir.

1.7.4. Bronşiyal Astım

Astımla birlikte hava yollarının daralması bir süre sonra bronşları tahriş edip hassaslaştırabilir. Bu hassasiyete bağlı olarak bronşların, dışarıdan gelen tetikleyicilere aşırı tepki vermesi durumuyla bronşiyal astım oluşur.

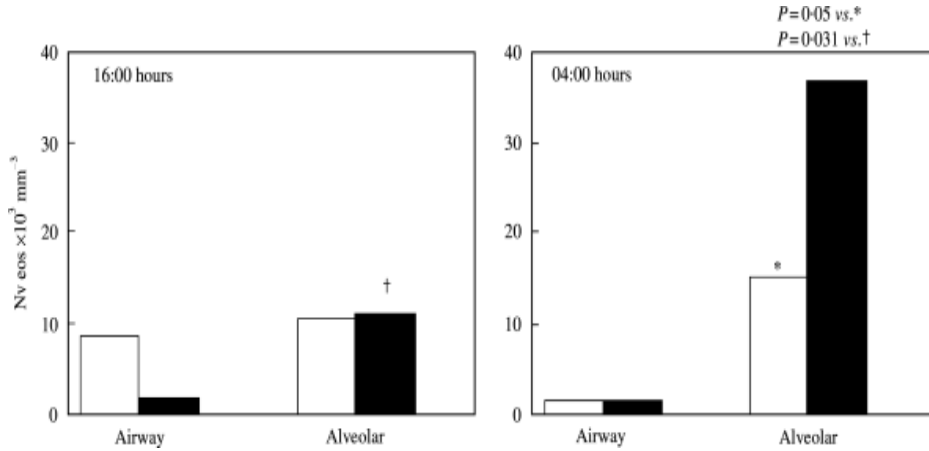
1.7.5. Mevsimsel Astım

Mevsimsel astımda belirtiler ve şikâyetler yılın belirli zamanlarında ortaya çıkar. Örneğin, kış aylarında grip ve soğuk algınlığı ile hava kirliliği durumları astımı tetikler ya da bahar aylarında görülen polen alerjisi, fırtına ya da ani hava değişimleri astımı tetikler.

1.7.6. Nökturnal Astım (Gece Ortaya Çıkan Astım)

Nökturnal astım üzerine yapılan çalışmalar, hava yollarındaki inflamatuvar yanıtın geceleyin önemli ölçüde daha fazla olduğunu göstermiştir. Geceleyin semptomlardaki akut değişim, hücresel infiltrasyon ve periferik hava yollarında ve alveollerde tercihen eosinofil ve CD4+ lenfosit sayısının artmasına bağlıdır. Bu, periferik hava yolları ve alveollerdeki inflamasyonun hastalığın akut kötüleşmesinden sorumlu olabileceğini düşündürmektedir. İnhalasyon yoluyla verilen anti-enflamatuvar ilaçlarla tedavi edilen nökturnal astım hastalarında alveolar inflamasyonun devam etmesi, inhale edilen anti- enflamatuvar ilaçların astımdaki bu önemli bölgeye etki etmeyebileceğini göstermektedir (Bjermer, 2001).

Şekil 1.1: Geceleyin ve Geceleyin Olmayan Astım Hastalarında (a) 16.00 Saatleri ve (b) 04.00 Saatleri Arasında Eozinofil Sayısının Medyan Değeri



Kaynak: Bjerner, 2001

1.8. ASTIM PATOGENEZİNİN ANLAŞILMASININ GELİŞİMİ

Astım, bir inflamatuvar (iltihabi) akciğer bozukluğu olarak tanımlanmıştır. Başlangıçta, hava yollarındaki düz kasların anormal kasılmaları olarak görülmüş ve bu, 1962 Amerikan Torasik Derneği tanımında da açıklanmıştır. Bronşiyal astım, "genellikle kendiliğinden veya uygun tedavi ile geri dönebilen tekrarlayan hava akımı kısıtlaması epizodları" olarak tanınmıştır. Ancak hastalık sürecinin daha iyi anlaşılması, astıma karşı bakış açısını değiştirmiş ve genellikle çeşitli bronşiyal uyarıcılara artmış hava yolu duyarlılığı ile ilişkili bir inflamatuvar hava yolu bozukluğu olarak kabul edilmektedir. Ardından yapılan otopsi çalışmaları, hava yolu inflamasyonunun astımdaki ana süreç olduğu kavramını destekleyen kanıtlar sağlamıştır. Son Global Astım Girişimi (GINA) kılavuzları, astımı "mast hücreleri, eozinofiller ve Tlenfositlerin özellikle rol oynadığı hava yollarının kronik inflamatuvar bir bozukluğu" olarak tanımlamaktadır (Bjerner, 2001).

Bu inflamasyon tekrarlayan hırıltı, nefes darlığı, göğüs sıkışması ve özellikle gece ve/veya erken sabah saatlerinde öksürükle kendini gösteren epizodlara yol açar. Bu semptomlar genellikle yaygın ancak değişken bir şekilde hava akımının kısmen geri dönüşebilir şekilde sınırlı olduğu ile ilişkilidir. İnflamasyon ayrıca çeşitli uyarıcılara karşı hava yolu hiperreaktivitesine neden olur. Asemptomatik hastada bile aktif bir inflamatuvar süreç mevcuttur. Kronik inflamatuvar reaksiyonlar hastalık sürecinin merkezindedir ve astımda fonksiyonel hava yolu anormalliklerini ve hava akımının

sınırlanmasını temel alır. Kronik olarak inflame olan hava yolları remodelleme ile ilişkilidir ve hava yolları hiperreaktif hale gelir ve düz kas kasılmaları, fibrozis, ödem, aşırı mukus üretimi ve infiltrasyon yapan inflamatuvar hücrelerle hava akımı tıkanır. Bu nedenle, astımda kontrolsüz inflamasyon bronkokonstriksiyona ve hiperreaktiviteye yol açar (A.g.e.).

Astımın bir inflamatuvar bozukluk olarak tanınması, bu hastalığın tedavisinin tarihinde önemli bir ilerleme olmuş ve tedavinin odak noktasını bronkodilatatör ilaçlardan anti-inflamatuvar ilaçlara kaydırmıştır. Astım tedavisinin hedefi, hava yolu inflamasyonunu bastırmak ve hastalığın ilerlemesini değiştirmektir, çünkü bu strateji astımın morbiditesini iyileştirmek için uzun vadeli potansiyel etkilere sahiptir (A.g.e.).

1.9. ASTIMIN BİR SİSTEMİK BOZUKLUK OLARAK TANINMASI

Kanıtlar, hava yollarının farklı bölgelerinin patofizyolojik olarak bağlantılı olduğunu göstermektedir ve inflamasyon burun bölgesinden alveollere kadar olan bölgelerde ortaya çıkar. Ayrıca, dolaşımda inflamatuvar mediatörlerin varlığı, astımın sistemik niteliğini desteklemektedir (Bjerner, 2001).

1.10. ASTIMA SEBEP OLAN ETKENLER

Astım halk sağlığını büyük bir derecede etkilemektedir. Ülkemizde erişkinlerde % 2-4, çocuklarda ise % 6-8 civarında astımlı vaka olduğu tespit edilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü dünyada 100-150 milyon kişinin astım hastası olduğunu, her geçen gün bu sayının giderek arttığını ve astımdan dolayı yılda 180 bin kişinin öldüğünü bildirmektedir. Bu veriler astımı dünyada en sık karşılaşılan kronik hastalıklardan biri yapmaktadır. Yapılan birçok uluslararası çalışmada son yıllarda astımın görülme sıklığında artış yaşandığını ve özellikle çocukların bu hastalıktan daha fazla etkilendiği belirtilmektedir. Astımın nedeni tam olarak tespit edilememiştir. Günümüzde astıma neden olan karmaşık etmenlerin daha iyi anlaşılması ve hastalığın temelinde yatan inflamasyonun azaltılmasını amaçlayan tedavilerin geliştirilmesine rağmen astımdan ölümlerin oranında artış hala devam etmektedir. Astımda ölümlerin % 82'si kontrol edilebilir faktörlerdir. Bu sebeple astım hastalarının bu faktörleri bilmeleri ve yaşam tarzlarını ona göre değiştirmeleri ciddi bir öneme sahiptir (Fesci, 2005).

Astımda hava yollarının aşırı duyarlılığına ve inflamatuvar yanıtı neden olan faktörler arasında;

- Ani ısı ve hava değışiklikleri (soğuk ve kuru hava)
- Egzersiz (hızlı merdiven çıkma vb.)
- Sigara dumanı
- Ev tozlarındaki organizmalar
- Mesleki etkenler
- Küf mantarı: Öksürük, hırıltılı solunum, nefes darlığı, astım, alerjik rinit, ve atopik dermatit gibi hastalıklara neden olur
- Gıda katkı maddeleri: Yapılan çalışmalar, gebelikte anne folat alımının çocuklardaastım riskini artırdığını göstermiştir
- Böcek ısırma ve sokmaları
- Bazı ilaçlar : (Bunlar aspirin gibi nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar(NSID), antihipertansif ilaçlardan beta edrenerjik bloke edici ilaçlar gibi)
- Emosyonel stres
- Çiçek tozları (polenler),
- Hava kirliliği
- Bazı kokular(parfüm, deodorant, boya, deterjan, çamaşır suyu kokuları gibi) (A.g.e.).



İKİNCİ BÖLÜM
ASTIM TEDAVİ YÖNTEMLERİ

2.1. ASTIMLI HASTALARDA TAMAMLAYICI VE ALTERNATİF TEDAVİ KULLANIMI

Günümüzde birçok hastalıklarının tedavisinde ve semptomlarının hafifletilmesinde-giderilmesinde tamamlayıcı ve alternatif tıp (TAT) metotlarını kullanılmaktadır. Türkiye’de yapılan bir çalışmada 65 yaş üstü kadınlarda bitkisel terapi kullanımı %48.3 olarak tespit edilmiştir. Kronik hastalıklı kişilerde TAT kullanma oranının normal popülasyondan daha fazla olduğu bildirilmiştir (Tokem, 2006).

Herbal terapi, akupunktur, yoga, homeopati, kiropraktik tıp ve masaj gibi TAT yöntemleri astım tedavisinde giderek yaygınlık kazanmaktadır. Astımlı hastaların birçoğunun TAT’ın bazı formlarını kullandıkları gözlemlenmiştir. Çalışmalar birçok ebeveynin astımın geleneksel tedavi sonuçlarından memnun olmaması veya yan etkileri sebebiyle TAT kullanımını tercih ettiklerini göstermiştir. Ebeveynler astımlı çocuklar için masaj, gevşeme egzersizleri, diyet ve vitaminleri tercih etmektedirler. Yetişkinlerin tercih ettiği tedaviler; diyet ve beslenme tedavileri, bitki tedavileri, meditasyon ve homeopatidir (A.g.e.).

2.1.1. Beslenme ve Diyet Destekleri

2.1.1.1. Magnezyum

Magnezyumun düz kaslarda gevşeme etkisi ve antiinflamatuvar özellikleri sebebiyle astımın acil tedavisinde büyük bir role sahip olabileceği belirtilmiştir. İki büyük çalışma diyetle düşük oranda magnezyum alımının hem çocuk hem de yetişkinlerde astım gelişme riskini artırabileceğini tespit etmiştir (Tokem, 2006).

2.1.1.2. N-Asetilsistein

Bir araştırmada, N-asetilsisteinin mukus çözülmesine destek olduğu ve astımda ortaya çıkan semptomları düzelttiği tespit edilmiştir. Omega-3 Yağ Asidi bir hazırlık araştırmasında yetişkinlerde Omega3 yağ asitleri desteğinin inflamasyonu azalttığı ve akciğer fonksiyonlarını düzelttiği saptanmıştır (Tokem, 2006).

2.1.1.3. Selenyum

Yapılan çalışmalarda astımlı bireylerin kanlarında az miktarda selenyum olma eğilimi olduğu tespit edilmiştir. Bir çalışmada 14 hafta boyunca selenyum alan hastaların

plasebo alan hastalarla karşılaştırılması sonucunda semptomlarda görülür düzeyde fark ettiği ve iyileşme gösterdikleri belirtilmiştir (Tokem, 2006).

2.1.1.4. Vitamin C

Az miktarda çalışma olmasına rağmen, astımın tedavisinde C vitamini içeren tazemeyvelerin faydalı olduğunu gösteren bazı kanıtlar bulunmaktadır (Tokem, 2006).

2.1.1.5. Likopen ve Beta-Karoten

Yapılan çalışmalarda; bu iki oksidandan birini günlük olarak vücuda alındığında egzersize bağlı astım semptomlarının önlenmesi konusunda etkili olabileceği desteklenmiştir (Tokem, 2006).

2.2. BİTKİSEL TEDAVİLER

Geleneksel tıp, halk tıbbı olarak da bilinir. Enfeksiyöz hastalıklar ve viral ile solunum yolu hastalıkları alanında büyük bir geçmişe sahiptir. Tıbbın modern çağında, bu bitkisel ilaçlar bağışıklık sistemini iyileştirerek yaşam süresini artırmada büyük öneme sahiptir. Çoğu geleneksel tıbbi özüt, antiviral hastalıklar için test edilmiştir. Bu bitki özütleri kanser, diyabet, hipoglisemi, kan basıncı, astım, zatürre, kardiyovasküler hastalıklar, antiviral, antimikrobiyal, mide ve diğer otoimmün tepkiyle ilişkili bozukluklar ve birçok daha fazla hastalık için son derece önemlidir. Bu özütlerin belirli olumsuz etkileri vardır, bu nedenle farmakokinetik ve farmakodinamik analiz açısından bu bileşiklerin laboratuvarında test edilmesi büyük önem taşır. Böylece ilacın dozu vücut sistemine uygun olur. Birçok ülke doğal özütler için çok güçlü bir inanç sahibidir ve bunları körü körüne kullanarak önemli sonuçlar elde etmiştir. Bu nedenle birçok toplulukta, Ayurvedik tıp, geleneksel Çin tıbbı, geleneksel Kore tıbbı, geleneksel Avrupa tıbbı, geleneksel Afrika tıbbı, Unani tıbbı, Siddha tıbbı ve İran tıbbı gibi geleneksel tıp kullanımı en yaygın olarak kabul edilen yöntemlerden biridir. Bu tür geleneksel tıbbın kullanımı; bitkisel tedavi, etnobotanik, etnomedikal ve tıbbi antropolojik yöntemlerle gerçekleşir (Rahman, vd., 2022).

Farklı ilaçlar aracılığıyla fizyolojik sorunları tedavi etmek için ticari ürünlerin kullanımı, etnofarmakolojik konsantrasyonla geniş bir şekilde açıklanmıştır. Kimyasal ve ilaç teknolojisi alanında geniş bir bilimsel gelişmeye rağmen, doğal kaynaklardan elde edilenler yeni ilaçların keşfi ve geliştirilmesine önemli katkıda bulunmaktadır. Birçok

doğal ürünün geleneksel kullanımı, kolay ve pratik kullanımları nedeniyle ilaç şirketlerinin ilgi odağı olmuş ve bu şirketler tarafından tedavi etkinlikleri, toksisite ve güvenlikleri değerlendiren birçok çalışma yapılmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde geleneksel ürünlerin, vitaminlerin ve diğer besin desteklerinin yardımcı tedaviler olarak kullanımı, tipik bir tedavinin yaklaşık %40'ını oluşturmaktadır. Doğal ürünlerin kullanımı, alerjik ve inflamatuvar özelliklere sahip hastalıklar arasında vurgulanabilir. Özellikle alternatif tıp, bu ürünlerin kullanımını immunomodülasyonla ilgili biyokimyasal mekanizmalarla ilişkilendirmekte ve bu hastalıkların yönetimine katkıda bulunabileceğini belirtmektedir (Rahman, vd., 2022).

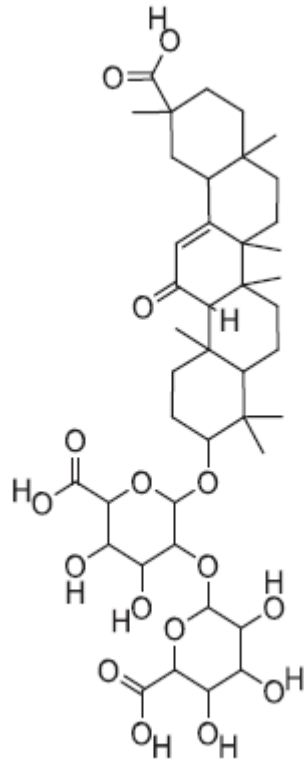
Bronşial astım tedavisinde bitkilere dayalı ürünlerin kullanımı, geleneksel tıp olarak yaklaşık 5000 yıldan daha uzun bir süredir temsil edilmektedir. Bu kullanım daha sonra Çin'e dayanan yaşam biçimleriyle ilişkilendirilmiştir ve bu bağlamda Ephedra sinica'dan elde edilen bir bileşik olan efedrin, bronşial astım krizlerini azaltmada güvenli bir şekilde kullanılmıştır. Araştırmalar, pancar, bal, sarımsak, yarrow (çoban çantası), soğan, limon ve nane gibi doğal ürünlerin çocukların bronşial astım tedavisinde kullanıldığını göstermektedir. Ayrıca diğer doğal kaynaklı ürünler de bronşial astım tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır; örneğin, bitki ve hayvanlardan elde edilen doğal yağlar, farklı ekstraksiyon yöntemleriyle elde edilebilmektedir. Bitkiden elde edilen doğal yağlar, kompozisyonlarındaki ana biyoaktif bileşikler olan mono ve seskiterpenler ile fenilpropanoidler sayesinde antifungal, anti-enflamatuvar, antibakteriyel ve sedatif özelliklere sahiptir. Ayrıca bu yağlar bitkilerden elde edilenler dışında da birçok kaynaktan temin edilebilmektedir. Bu yağlar, farklı doymuş, tekli ve çoklu doymamış yağlar ile hayvan organlarının salgılarından elde edilen bileşikler içerir ve bu bileşenler, bağışıklık sistemi dolaşım aktivitesinden ve dokuların oksidatif kapasitesinin düzenlenmesinden sorumludur. Bitkisel ve hayvansal kaynaklı yağların içeriğindeki biyoaktif bileşikler, COX-2 ve COX-5'i baskılayabilme özelliğine sahiptir ve aynı zamanda bağışıklık hücrelerinin işlevini düzenleyerek IL-4, IL-5 ve IL-13 sitokinlerinin düzeylerini azaltabilir, hareketliliği ve çoğalma oranını düşürebilir. Örneğin, doğal öldürücü hücreler endojen kortikosteroid seviyelerinde artışa neden olabilir, NF-kB yolunun düzenlenmesine katkı sağlayabilir ve akciğer dokularında mukus üretimini ve enflamasyonu azaltabilir (Rahman, vd., 2022).

2.2.1. Meşe Kökü

Meşe kökü (*Glycyrrhiza glabra* L. veya *G. uralensis* Fisch, Leguminosae), farklı ülkelerde en yaygın kullanılan geleneksel ilaçlardan biridir. Glycyrrhizin ve likiritigenin gibi flavonoidler, meşe kökünün ana bileşenleri olarak bilinir. Aslında meşe kökü ekstreleri ve başlıca bileşeni olan glycyrrhizin, astımda tamamlayıcı veya alternatif ilaçlar olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. Tarih boyunca, meşe kökünün hatta tarih öncesi dönemlerden beri Avrupa'da kullanıldığına dair yazılı belgeler bulunmaktadır. Son iki on yıl içinde, "antiastım" bitkisel tedavilerin birçok kontrollü klinik çalışması yayınlanmıştır. Birçok çalışma, astım semptomlarını hafifletmek veya astım tedavilerini sağlamak için glycyrrhizin'in anti-enflamatuar bir faktör olarak kullanıldığını bildirmiştir. Meşe kökü ve bileşenleri, östrojen benzeri, antikanserojenik, antiastmatik, antialerjik, antimikrobiyal ve antiviral aktiviteleri de dahil olmak üzere birçok farmakolojik etkiye sahiptir (Fouladi, vd., 2019).

Glycyrrhiza; Asya, Avustralya, Avrupa ve Amerika'da yayılan baklagiller familyasında (Fabaceae) yaklaşık on sekiz belirgin türden oluşan bir bitki cinsidir. Bu 18 tür arasında *Glycyrrhiza acanthocarpa* (yerli meşe kökü), *Glycyrrhiza aspera*, *Glycyrrhiza astragalina*, *Glycyrrhiza bucharica*, *Glycyrrhiza echinata*, *Glycyrrhiza eglandulosa*, *Glycyrrhiza foetida*, *Glycyrrhiza foetidissima*, *Glycyrrhiza glabra* (meşe kökü, lakrits), *Glycyrrhiza gontscharovii*, *Glycyrrhiza iconica*, *Glycyrrhiza inflata*, *Glycyrrhiza korshinskyi*, *Glycyrrhiza lepidota*, *Glycyrrhiza pallidiflora*, *Glycyrrhiza squamulosa*, *Glycyrrhiza triphylla*, *Glycyrrhiza uralensis*, *Glycyrrhiza yunnanensis* bulunmaktadır. Bu cins en iyi bilinen üyesi, Akdeniz bölgesine özgü olan ve şekerleme likörü olan lakrits üretimi için kullanılan *G. glabra*'dır. Kuzey Amerika'da çok az miktarda *G. glabra* yetiştirilse de, *G. lepidota* Amerikan lakritsi olarak yaygın bir yerli türdür. Rus lakritsi (*G. echinata*) ve Çin lakritsi (*G. uralensis*) de diğer bilinen türler arasındadır. *Glycyrrhiza*'da bulunan başlıca kimyasal bileşikler, anti-enflamatuar etkilere sahip triterpenoidler ve flavonoidlerdir. Triterpenoid saponinler, 30 karbon atomu içeren triterpenlerdir. Flavonoidler genellikle benzersiz bir 15 karbonlu iskelete sahiptir ve iki fenil halkası ve heterosiklik halkadan oluşur (Fouladi, vd., 2019).

Şekil 2.1: Glycyrrhizin Molekül Yapısı



Kimyasal olarak, glycyrrhizin, (3-beta,20-beta)-20-karboksi-11-okso-30-norolean-12-en-3-il 2-O-beta-D-glukopiranozuronosil-alfa-Dglukopiranozidüronik asit olarak adlandırılan sülfatlı bir polisakkarittir. İlaçtaki etkin bileşen ve meşe kökünün standartlaştırması, glycyrrhizin içeriğine dayanmaktadır. Piyasada satılan standartlaştırılmış meşe kökü ekstreleri %20 glycyrrhizin içerir. Glycyrrhizin, bir enzim olan glisaronidaz tarafından glycyrrhetic asit'e dönüştürülür. Aslında Glycyrrhiza glabra, potansiyel bir tatlandırıcı olan ve aynı zamanda glycyrrhizic asit olarak da bilinen güçlü bir tatlandırıcı içeren glycyrrhizin içeriği nedeniyle tatlı bir şekerleme olarak uzun süredir kullanılmaktadır. Glycyrrhizik asit, anti-enflamatuar, antiülserojenik, antialerjik, antioksidan, antihepatotoksik, antitümör ve antiviral aktiviteler gibi çok çeşitli farmakolojik ve biyolojik özelliklere sahiptir (Fouladi, vd., 2019).

Astım tedavisi için farklı bileşenlerin ve adjuvanların immünomodülatör etkileri birçok kez farklı hayvan modellerinde incelenmiştir. Meşe kökü ve bitkideki biyoaktif bileşenlerin faydalı özellikleri nedeniyle, birçok kültürde geleneksel bitkisel tıp tarafından benimsenmiştir. Örneğin meşe kökü yaklaşık %60 oranında geleneksel Çin tıbbi reçetelerinde alerjik astım, yorgunluk, kuru öksürük, bronşit, aşırı balgam ve ilaç toksisitesinin hafifletilmesinde etkili bir ajan olarak görülmektedir. Astmatik fare

modelinde akciğerdeki uzun dönem histopatolojik değişikliklerde bazı faydalı etkiler gösterilmiştir, bunlar arasında hücrelerin ve mast hücrelerinin sayısında artış, epitelyum, bazal membran ve subepitelyal düz kas tabakasının kalınlığında önemli bir artış yer almaktadır. Sıçan akciğer beta2-adrenerjik reseptör (β 2-AR) mRNA düzeyi, gerçek zamanlı RT-PCR kullanılarak salbutamol ile birlikte glycyrrhizin kullanımı sonrasında siklik adenosin monofosfatın intrasellüler birikimini göstermiştir. Sonuç olarak, glycyrrhizin ve salbutamolün sinerjistik antiastmatik etkileri, astım tedavisinde glycyrrhizin ve β 2-AR agonistlerinin bir kombinasyonunun terapötik uygulaması olasılığını sunmaktadır (Fouladi, vd., 2019).

Meşe kökü, anti-alerjik etkileri olan ana izole bileşenler (glycyrrhizin, 18 β -glycyrrhetinic asit, isoliquiritin ve liquiritigenin) sayesinde tekrar tekrar geleneksel tıpta iltihaplı ve alerjik hastalıkları tedavi etmek için kullanılmıştır. Glycyrrhiza uralensis'ten birçok flavonoid anti-astmatik bitkisel ilaç müdahalesi olarak izole edilmiştir. Değerli bileşenlerden biri Anti-Astım Bitkisel Ürünü (ASHMI) olarak adlandırılır ve Amerika Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanan ve bazı klinik denemelerde görünen tek anti-astım bitkisel üründür. Bu nedenle, ASHMI'nın özel etkileri ve mekanizmaları hayvan modellerinde ve kültürlü hücrelerde farklı araştırmalarla takip edilmektedir (Fouladi, vd., 2019).

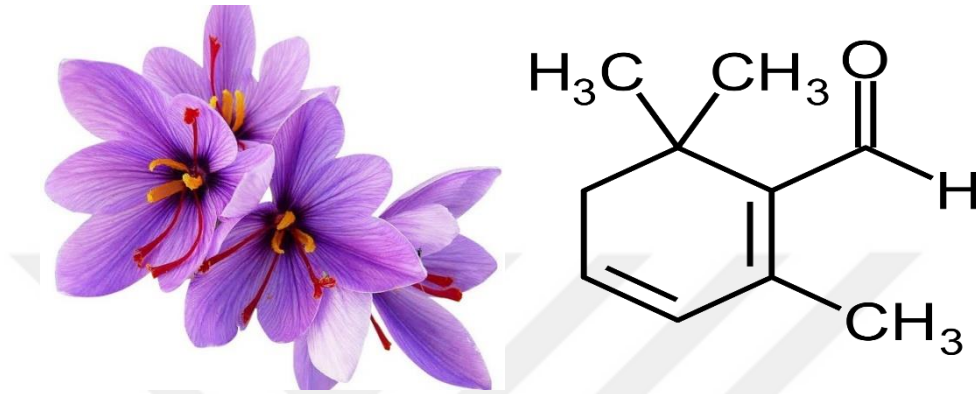
Astım tedavisinde anti-astım bitkisel ilaç müdahalesinin güvenli ve etkili bir alternatif tedavi seçeneği olduğunu vurgulamak önemlidir. Prednizonla karşılaştırıldığında, ASHMI böbrek üstü bezlerinin fonksiyonu üzerinde olumsuz bir etkisi yoktur ve ayrıca Th1 ve Th2 dengesini olumlu yönde etkiler. Rastgele seçilen, çift-kör, Faz I çalışmasında astım hastalarında ASHMI'nın güvenliği ve tolere edilebilirliği gösterilmiştir; vital bulgular, elektrokardiyogram bulguları ve laboratuvar sonuçları, tedavi öncesi ve sonrasındaki ziyaretlerde normal aralıkta kalmıştır. Herhangi bir anormal immünolojik değişiklik saptanmamıştır. Böylece, ASHMI (Glycyrrhiza uralensis'ten elde edilen Gan Cao, ASHMI'nın bir bileşenidir) astım hastaları için olası bir alternatif tedavi olarak düşünülebilir (Fouladi, vd., 2019).

2.2.2. Crocus Sativus (safran)

Safran (*Crocus sativus* L.), karotenoidler bakımından zengin olan ve geleneksel tıpta öksürük, mide rahatsızlıkları, adet düzensizlikleri, astım ve kardiyovasküler rahatsızlıkların tedavisinde kullanılan bir bitkidir. Bitkinin bu terapötik etkileri, düz

kaslar üzerindeki gevşetici etkisine bağlanmaktadır. *C. sativus* ve bileşenlerinin farklı düz kaslar üzerindeki etkisi ve altta yatan mekanizmaları araştırılmıştır. Safran ve safranal, krosin, krosetin ve kemferol gibi bileşenlerinin, kan damarları üzerindeki gevşetici etkilerini gösteren birçok çalışma yapılmıştır. Ayrıca, safranın çiçek özünün sistolik kan basıncını düşürdüğü bildirilmiştir.

Şekil 2.2: Safran *Crocus Sativus* Molekül Yapısı



Crocus sativus L. (*C. sativus*), yaygın olarak safran olarak bilinen, Iridaceae familyasına ait küçük bir çok yıllık bitkidir ve özellikle İran gibi ılıman ve kuru iklimlere sahip birçok ülkede yetiştirilmektedir (Abdullaev, 1993). Gri-yeşil tüylü kenarlı yapraklara sahip olan bu bitki, yaklaşık 30-35 cm uzunluğunda ve kırmızımsı mor renkte huni şeklinde çiçekleri olan kırmızı işaretlere sahiptir. Safran işaretleri, çeşitli yiyeceklerde (ekmek, çorbalar, soslar ve pilav gibi) lezzetlendirici ve sarı renklendirici olarak yaygın olarak kullanılır (Kataria ve diğerleri, 2011). Safran işaretlerinin temel bileşenleri, renginden sorumlu olan krosin, acı tadından sorumlu olan pikrokrosin ve kokusundan ve aromasından sorumlu olan safranaldır. Ayrıca, safran, 150'den fazla uçucu aroma veren bileşiği ve birçok uçucu olmayan aktif bileşeni içermektedir; bunların birçoğu zeaksantin, likopen ve çeşitli alfa ve beta-karotenler gibi karotenoidlerdir (Srivastava ve diğerleri, 2010).

Safranin mide rahatsızlıkları, kolik, dismenore, astım ve kardiyovasküler rahatsızlıklar üzerindeki tedavi edici etkilerinin, düz kaslar üzerindeki gevşetici etkisine bağlı olduğu düşünülmektedir. Bitki özütünün trakeal düz kas üzerinde güçlü bir gevşetici etkisi, teofilin ile benzer düzeyde ve bileşeni safranalin etkisinden daha büyük olarak gösterilmiştir (Boskabady ve Aslani, 2006). Safran taç yaprakları ekstraktlarının kan basıncı üzerindeki etkileri, *C. sativus*'un sulu ekstresi ve bileşenleri safranal ve krosin'in hipotansif etkisi (Fatehi ve diğerleri, 2003), kronik ve subkronik krosin tedavisinin

hipertansiyon üzerindeki etkileri (Imenshahidi ve diğerleri, 2014; Razavi ve diğerleri, 2013) ve safran çiçek özünün kronik uygulamasının sistolik kan basıncı üzerindeki etkisi gösterilmiştir (Imenshahidi ve diğerleri, 2013). Ayrıca, krosinin reperfüzyon sonrası kalp aritmilerine karşı koruyucu etkisi (Jahanbakhsh ve diğerleri, 2012) ve kalp hızı ve kasılma üzerinde düşürücü etkisinin belgelendiği (Boskabady ve diğerleri, 2008) gösterilmiştir.

2.2.3. Saiboku-to

Astımın tedavisi için bitkisel terapi Japonya'da uzun zaman önce kurulmuştur. Japon Sağlık ve Refah Bakanlığı, geleneksel bitkilerin tıbbi kullanımını resmi olarak onayladığından dolayı, devlet sağlık sigortası bu tür tedavilerin maliyetini karşılar. Şaşırtıcı bir şekilde, bu onay için rastgele çalışmalar yapılmamıştır, ancak Japon hükümeti 161 geleneksel bitki bileşimini yetkilendirmiştir . Japon bitkisel tıbbi "Kampo" olarak adlandırılır ve kökeni antik Çin'e dayanırken, Japon tıbbının tarihinde değiştirilmiş ve sofistike hale gelmiştir. Astımın Yönetimi için Japon Ulusal Rehberlerinde, astım tedavisi için önerilen tedaviler arasında altı çeşit bitkisel kompleks bulunmaktadır. Özellikle "Saiboku-to" (Çince "Chai-pu-tang", TJ-96), astımın uzun süreli tedavisinde en popüler bitkisel komplekslerden biridir. Daha önce yapılan bir çalışmada, TJ-96'nın hassaslaştırılmış kobaylarda bronşiyal hiperreaktiviteyi ve alerjenle indüklenen eozinofilik infiltrasyonu azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir (Urata, vd., 2002).

2.2.4. Flaxseed

Yapılan çalışmaların ön raporlarında; flaxseed içeren omega-3 yağ asitlerinin yetişkin astım semptomlarını azalttığı ve akciğer fonksiyonlarını iyileştirdiği belirtilmiştir (Tokem, 2006).

2.2.5. Fransız Deniz Çamı

Fransız deniz çamının ağaç kabuğundan elde edilmesiyle yapılan çalışmada; inflamasyonu azaltabileceği ve astım hastalarının akciğer fonksiyonlarını düzeltebileceği belirtilmiştir (Tokem, 2006).

2.2.6. Lobelia (Lobelia İnflata)

Lobelia'nın solunum yolunda mukusları temizlemesi sebebiyle, astımın tedavi yöntemleri içerisinde lobelia da dahil edilmiştir (Tokem, 2006).

2.3. GEVŞEME VE ZİHİN-BEDEN TERAPİLERİ

Bir çalışmada kısa süreli de olsa yoga uygulanan astımlı hastaların geçirdikleri ataksayısında azalma, ilaç tedavi skorlarında azalma, tepe akım hızında artma olduğu tespit edilmiştir (Tokem, 2006) .

2.3.1. Buteyko Metodu

Astım ve diğer solunum hastalıklarında kullanılan, bilimsel temele dayandırılmış en etkili ilaçsız bir tedavi çeşididir . Bronkodilatörler yerine Buteyko metodunu yaygınlaştırarak hastaların rahatsızlıklarını (nefes darlığı, “wheezing” gibi) kontrol altına alabilmeleri, semptomların sıklığı ve şiddetinin azaltılması hedeflenmektedir. Bu metodun hayata geçirilmesiyle astımlı hastaların daha az mukus oluşumu, daha az göğüste sıkışma hissi, daha kaliteli uyku deneyimledikleri ve kendilerini daha iyi ve enerjik hissettikleri, daha az ilaç tükettikleri belirtilmiştir (Tokem, 2006).

Buteyko metodu 1994 yılında Mitchell ve Brisbane tarafından yürütülerek, Avustralya’da yapılan çalışmada gösterilerek “Australian Association of Asthma Foundation” tarafından desteklenmiştir. Ayrıca Buteyko metodunu destekleyen Rusya’da yapılmış iki çalışma bulunmaktadır (A.g.e.).

2.4. ASTIM İÇİN MODERN FARMASÖTİK TEDAVİNİN GELİŞİMİ

Kronik astımın çeşitli bronşiyal uyarıcılara yüksek düzeyde hava yolu duyarlılığı ile ilişkili bir inflamatuvar durum olarak karakterize edilmesi, tedavi stratejilerinin geliştirilmesine yol açmıştır. Bu stratejiler, bronkodilatasyon ve hava yolu inflamasyonunun azaltılması üzerine odaklanmıştır (Bjerner, 2001).

2.5. ASTIM TEDAVİ YÖNTEMLERİ

2.5.1. Teofilin

Teofilin, başlangıçta astım tedavisinde kullanılmak üzere kakao'dan izole edilmiştir. Çözünürlüğünün düşük olması ve bulantı yapıcı olması nedeniyle daha çözünür bir türev olan aminofilin geliştirilmiştir. Teofilin ilk olarak 1920'lerde, aminofilin ise 1940'larda astım tedavisinde kullanılmıştır. Teofilin, hava yolu düz kasının nispeten zayıf bir gevşetici etkisine sahiptir. İlaçtaki olumlu etkiler, bir araya geldiğinde

olumlu bir yanıt elde edilmesine yol açan bir dizi küçük faydalı etkiye bağlanmıştır. Bu etkiler arasında diafragmatik kasılma gücünün artması, mukosilyer temizliğin artması ve solunum sürücüsünün merkezi uyarılması bulunmaktadır. Teofilinin önemli bir avantajı, bir kez veya günde iki kez alınabilen, yavaş salımlı bir preparat olarak oral olarak kullanılabilmesidir. Teofilin, daha şiddetli astımı olan hastaların tedavisinde özellikle faydalıdır ve aynı zamanda noktürnal astımın tedavisinde de faydalıdır (Bjermer, 2001).

Teofilinin kullanımı, dar terapötik aralığı ve aşırı doz alındığında olası tehlikeli yan etkileri nedeniyle modern astım yönetiminde sınırlı hale gelmiştir. Aşırı doz alımı bulantı, baş ağrısı ve daha az sıklıkta kalp ritmi bozukluğu ve nöbetlerle ilişkilidir. Bu nedenle, teofilin ucuz olmasına rağmen, plazma düzeyi izlemeye ihtiyaç duyulması hem maliyetli hem de rahatsız edici olabilir (A.g.e.).

2.5.2. İnhalasyon Yoluyla Tedavi

Erken dönem oral terapilerle ilişkili ciddi yan etkilerin yüksek sıklığı, toksisiteyi sınırlamak amacıyla inhalasyon terapilerinin geliştirilmesine yol açmıştır. Bununla birlikte, tedavi hedefi hala aynıydı: hızlı etkili bronkodilatörlerle (öncelikle aerosolize edilmiş b2-agonistlerle) semptomların hafifletilmesi ve hava yolu iltihabının uzun süreli baskılanması. Günümüzdeki astım tedavisi çoğunlukla aerosol terapisi ile sağlanmakta olup, inhalasyon cihazları yıllar içinde geliştirilmiştir. Son on yılda, astım tedavisini değiştirmek yerine geliştirmek için çaba sarf edilmektedir (Bjermer, 2001).

İnhalasyon yoluyla tedavi, astımın modern yönetiminde o kadar temel bir rol oynamaktadır ki, inhalasyon olmadan astımın nasıl yönetildiğini düşünmek zordur. Bununla birlikte, astım için inhalasyon tedavisinin geliştirilmesi, geçtiğimiz yüzyılın ikinci yarısında tıbbi teknolojiye hızlı değişimin bir örneğini oluşturur. Özellikle inhalasyon yoluyla kortikosteroidlerin (ICS) kullanımı, astım tedavisinin temel taşıdır (Crompton, 2006).

Tarihsel olarak, inhalasyon tedavisinin gelişimi, Hindistan'a 4000 yıl kadar uzanan bir sürece dayanabilir. Bununla birlikte, modern inhalasyon tedavisinin öncüleri, 19. yüzyılda elde taşınabilen cam ampül nebulizerininic adıyla başlamıştır. Bronkodilatör tedavinin astımda faydalı olduğuna dair ilk rapor, Edinburgh'lu bir doktor olan James Burnett tarafından 1903 yılında yapılmıştır. Ancak inhalasyon tedavisi, 1950'lerde basınçlı dozlu inhalelerin icadı ve 1956 yılında klinik uygulamaya erken tanıtımı ile devrim yaşamıştır. pMDI fikri, Riker Laboratuvarları'ndaki (3M İlaçları) bir tıbbi danışman olan

George Maison'ın, kızının el ampülü nebulizer kullanımındaki zorlukları gördükten sonra ortaya çıkmıştır (A.g.e.).

2.5.2.1. pMDI ve B-Agonist Tedavisi

pMDI, etkili bronkodilatör tedavisini pratik bir yöntemle sunma imkanı sağladığı için kısa sürede ticari olarak başarılı oldu. Astım hastaları, reçeteyle inhaleleri alabildikleri gibi bir süreliğine reçetesiz olarak da satın alabildikleri için, seçici olmayan beta-agonistler olan adrenalin ve izoprenalinin inhalelerle sağladığı hızlı yanıtı büyük bir memnuniyetle karşıladılar. En popüler pMDI izoprenalin içeriyordu ve bu inhalelerin reçete ve satışı 1959 ile 1965 yılları arasında %600 arttı. Ancak, izoprenalin pMDI'nin etkinliğine duyulan memnuniyet ve güven, 1960'ların başında izoprenalin pMDI satışlarının artışıyla birlikte İngiltere ve Galler'de astım ölümlerinde felaket bir artışa neden olduğu için azalmıştır. Hastaların yaşları göz önüne alındığında, 5-34 yaş arası astım ölümlerinde neredeyse %400 artışın muhtemel sebepleri hakkında birçok tartışma yapıldı ve bu ölümlerin hastalık veya tedavi dışında başka bir şeyden kaynaklanma olasılığı düşük olduğundan, bu durum bilinmeyen bir nedenle meydana gelen bir astım ölümü 'salgın' oluştuyordu. İzoprenalin toksisitesi, çoğu gözlemci tarafından en olası neden olarak düşünülse de, basınçlı aerosol itici gazlarına karşı olumsuz düşünceler ortaya çıktı. İlaç toksisitesine alternatif olarak, birçok astım hastasının nefes darlığı ve hırıltı gibi semptomlarında rahatlama sağlaması nedeniyle pMDI'ya olan bağımlılığı göz önüne alınarak, hastaların inhaleleri sürekli olarak kullanması ve sonunda rahatlama sağlayacağı beklentisiyle tedaviyi geciktirerek ciddi bir astım atağının erken evresinde tıbbi yardım aramamalarına yol açabileceği düşünüldü. Tabii ki, bu durumda aşırı miktarda izoprenalin inhalasyonu gerçekleşmiş olacak ve böylece ilaç toksisitesi daha olası hale gelecekti. Yıllar önce, astımın şiddeti arttıkça inhalasyon yoluyla bronkodilatör tedavisine olan yanıtın azaldığı gösterilmişti ve ciddi akut astımın tek tedavisi olarak bronkodilatör inhalelerin etkinliğine fazlasıyla güvenmek sonucunda ortaya çıkan sonuçlar tahmin edilmeliydi (Crompton, 2006).

1966'da İngiltere İlaç Güvenliği Komitesi (CSM), isoprenalin pMDI'ların aşırı kullanımının tehlikeli olabileceği konusunda tüm kliniklere bir uyarı yayınladı. Bunu takiben, pMDI'ların satışı hızlı bir şekilde azaldı ve astım kaynaklı ölüm oranı salgın öncesi seviyelere döndü. Bu durum, isoprenalinin toksik etkilerinin gerçekten salgının nedeni olduğuna dair güçlü bir kanıt olarak kabul edildi, ancak bu hiçbir zaman

kanıtlanamadı. 1966 CSM uyarısını takiben astım ölüm oranındaki düşüş ve isoprenalin inhalerlerin kullanımındaki azalma, birçok klinisyenin isoprenalin pMDI'ların gerçekten tehlikeli olduğu görüşünü doğruladığı ve desteklediği gibi görünse de, astım mortalitesindeki hızlı düşüş için diğer katkıda bulunan açıklamalar olabilir. CSM uyarısından sonra bir yıl içinde hastaneye yatırılan astımlı hastaların sayısında %100 artış oldu ve kortikosteroidlerin ulusal reçeteleme miktarında da önemli bir artış yaşandı. Sistemik steroidlerin erken kullanımı ve hastaneye yatış, yaşamı tehdit eden astımın başarılı yönetimindeki en önemli olaylardır. Bu nedenle CSM uyarısı, ciddi astımın potansiyel olarak ölümcül bir durum olduğunu tüm klinisyenlere hatırlattığı için, hastalarının erken hastaneye yatışı konusunda daha iyi yönetiminin teşvik edilmesine ve bu uyarıdan sonra sistemik steroidlerin artan kullanımına atfedilebilecek, ölüm oranındaki düşüşün sadece isoprenalin inhalerlerin kullanımındaki azalmadan kaynaklanan bir kısmı bir açıklama olabileceği düşünülebilir (A.g.e.).

1960'lardaki İngiltere astım salgını tartışmasının en önemli olumlu etkisi, bir inhaler bronkodilatör ilaca azalan yanıtın, hem hastalar hem de klinisyenler tarafından ciddi bir astım atağının başlangıcını haber veren bir işaret olarak yorumlanması gerektiği ve sadece bir bronkodilatör inhalerini daha sık kullanmaktan başka daha uygun önlemlerin alınması gerektiği konusunda yaygın klinik farkındalık yaratılması oldu. Ancak, en önemli olumsuz etki, hem klinisyenlerin hem de hastaların pMDI'ların tehlikeli olduğunu düşünmeleri ve inhale kortikosteroid tedavisi sunulduğunda bu cihazlara karşı korkunun biraz daha artması oldu. 'Steroid'ile ilişkili korkunun ve pMDI ile ilişkili korkunun üstesinden gelmek on yılı aşkın bir süre aldı. Salbutamol pMDI, İngiliz astım ölümlerinin "salgın" olarak nitelendirildiği dönemde pazarda yerini aldı ve daha selektif bronşiyal düz kas üzerinde etkili olması ve azalmış kardiyak etkileri nedeniyle isoprenalinin yerini hızla aldı; bugün hala en sık reçete edilen kısa etkili beta- agonist (SABA) olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte, SABA'nın güvenliği konusundaki endişeler, 'seçici' bir SABA olan ancak salbutamol kadar seçicilik göstermeyen fenoterol ile astım mortalitesi arasında bir bağlantı olduğunu öne süren bir yayınlara keskin bir şekilde alevlendi. Bu yayın, astımlı hastalarda solunum yolları duyarlılığının artabileceğini öne süren raporlarla önceden gelmişti. Bu raporlar, 1960'lı yıllardaki İngiltere astım salgını tartışmasıyla açıkça benzerlikler taşıdığından endişe yaratmıştır ve 1990'da Sears makalesinin yayınlanmasıyla daha da fazla endişe oluşmuştur. Fenoterol veya beta-agonistlerin bir sınıf olarak ciddi astımda potansiyel olarak tehlikeli olup

olmadığı konusundaki tartışma devam etti ve solunum topluluğunun görüşü bölündü. Sonunda, beta-agonistlerle düzenli tedavi, genel olarak "gerektiğinde" kullanıma bırakıldı. Tartışma birçok yıl boyunca devam etti ve salbutamol ile düzenli tedavi ancak 2000 yılında kabul edilebilir bir hale geldi. Bununla birlikte, tartışma yakın zamanda tekrar alevlenmiş gibi görünüyor, ancak bugünün odak noktası uzun etkili beta-agonistler (LABA'lar) (A.g.e.).

Şekil 2.3: Medihaler İçin Erken Bir Reklam

At Last...
UNIFORM DOSAGE NEBULIZATION
in Asthma

MEDIHALER™
with Your Favorite
Bronchodilator*

- NO RUBBER BULBS TO DETERIORATE
- NO BREAKAGE OF COSTLY GLASS NEBULIZERS
- NO SMILING OF SOLUTION IN POCKET OR PURSE

True nebulization--80% of particles from 1/2 to 4 microns radius. Amount of medication released does not depend on pressure applied—dosage always the same. One application usually sufficient for most patients.

Notably safe for use with children. One application usually aborts attack.

*MEDIHALER-EPI™
0.25% solution of epinephrine
HCl U.S.P.

*MEDIHALER-ISO™
0.25% solution of isoproterenol
HCl U.S.P.

On your prescription be sure to write "Medihaler-iso" (or "Medihaler-Epi") since medication cannot be used without Adapter. Please write the medication only.

Riker

Another First from Riker

İnhalasyon yoluyla ilaç uygulaması, geçmişten bugüne çok tercih edilen ve önemlimesafe kat edilmekle birlikte hala gelişmeye ihtiyaç duyan bir yaklaşımdır. Bu tedavi yönteminde ilaç çok hızlı etki göstermektedir. Bu sebeple solunum sisteminin anatomik, fizyolojik ve kimyasal özelliklerinin bilinmesi; inhale edilen partiküllerin/damlacıkların tutulması, absorbe olması ve solunum sisteminden uzaklaştırılması mekanizmalarının incelenmesi gerekmektedir. İnhaler uygulaması ile ilaç doğrudan etki bölgesine uygulandığı için, tedavi etkinliği artırılırken sistemik yan etkiler de azalmaktadır. Aerosolilaç verme cihazları yaygın olarak üç kategoriye ayrılır: ilacın süspansiyon veya sıvı itici içinde basınç altında çözelti halinde formüle edildiği ve daha sonra cihaz çalıştırıldığında bir delikten bir sprey olarak salınan basınçlı ölçülü doz

inhalatörleri (pMDI'ler); ilacın sıvılaştırılmış ve hastanın kendi inspirasyon çabasıyla aerosol partikülleri olarak sürüklenir; ve ilacın sulu çözelti veya süspansiyon halinde formüle edildiği ve daha sonra birkaç temel işlemde biri yoluyla üretilen damlacıklar halinde atomize edildiği nebulizerler ve stabilitesi en yüksek ve en yüksek miktarda ilaç uygulamayı sağlayan sistemler kuru toz inhalerlerdir (Çaylı, Şahin, & Öner, (2018).

2.5.2.2. Nebülizatör

Bir nebülizatör, diğer inhaler cihazları tarafından verilmek için çok büyük ilaç dozları ve özellikle yaşlılar ve çocuklara yönelik farklı uyumlu ilaçların kombinasyonları dahil olmak üzere geniş bir ilaç yelpazesinin pulmoner yoldan verilmesi için uygun bir yöntem sağlar. Özellikle çeşitli nebülizörler, (örn. geleneksel jet, ultrasonik ve titreşimli gözenekli nebülizörler) klinikte yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu nebülizörler, inhalasyondan sonra solunum sisteminin farklı yerlerinde birikebilen farklı boyutlarda aerosol partikülleri üretebilir. Solunum yolu hastalıkları üzerinde çeşitli terapötik etkilere sahiptir. Bu nedenle nebülizatör cihazı seçimi dikkatle değerlendirilmeli ve bu nebülizörlerin her bir ilaç için inhalasyon performansı belirlenmelidir (Zhang, Cheng, Li, Tao, Liu, Luo, 2019).

Nebülizör, akciğer alveollerinde kan dolaşımına doğrudan emilim sağlar, maksimum penetrasyon sağlar. Farmasötik aerosollerin solunum yoluyla ilaç iletimi, bunlarla sınırlı olmamakla birlikte astım dahil olmak üzere çeşitli akciğer hastalıklarının kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve kistik fibroz tedavisinde yaygın bir uygulamadır (A.g.e.).

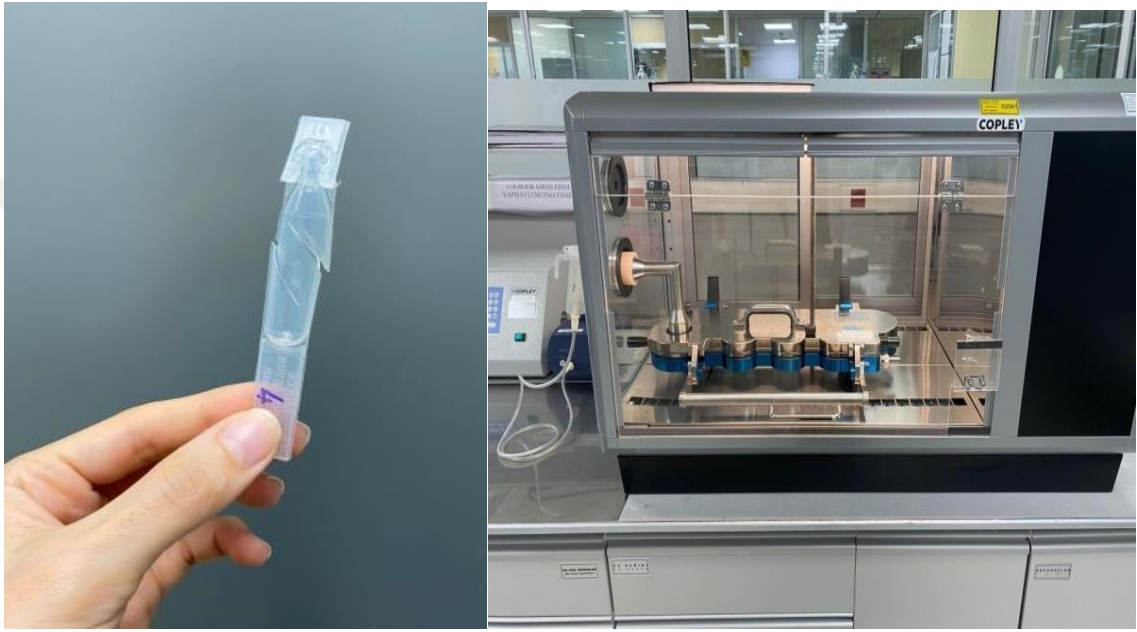
Nebülizatörlerin kullanımı, solunumla ilgili ilaç iletiminde iyice yerleşmiştir. Geleneksel olarak, nebülizörler, öncelikle nebülizasyonu yürütmek için bir sıkıştırılmış gaz veya elektrik gücü kaynağının gerekliliği ve bir dozun uygulanması için gereken süre nedeniyle hastane ve ev veya konut ortamlarında kullanılmıştır. Hem güç gereksinimi hem de uygulama süresi, ÖDİ'ler ve DPI'lar ile karşılaştırıldığında genellikle nebülizörlerin sınırlamaları olarak görülür (Martin, Finlay, 2015).

Bununla birlikte, son yirmi yılda geliştirilen daha yeni nebülizasyon teknolojileri, bazı nebülizörlerin uygulamalarını, uzun süredir ÖDİ'lerin ve DPI'ların tercih edildiği ev dışında taşınabilir kullanıma genişletti. Ek olarak nebülizörler, hastanın solunum modellerini kontrol ederek veya ölçerek ve bunlara uyum sağlayarak ilacın akciğerlere uygulanmasını optimize etmeyi amaçlayan aerosol dağıtım sistemlerine dahil

edilmek için çok uygundur. Yeni nebulizasyon teknolojileri geliştirildikçe, nebulizörlerin solunum yolu ile ilaç dağıtımındaki oranı uyum sağlamaya devam ediyor (A.g.e.).

Son zamanlarda yapılan bazı incelemeler, nebulizerlerin, örneğin kistik fibroz, akut akciğer hasarı, ventilatörle ilişkili pnömoni, nefes darlığı ve akut astım gibi belirli hastalıkları, durumları veya hastalık semptomlarını tedavi etmedeki rolünü incelemektedir (A.g.e.).

Şekil 2.4: Nebül ve Nebül'ün NGI Analizi



2.5.2.3. Ölçülü Doz İnhaler (pMDI)

Kloroflorokarbon (CFC) itici gazları kullanan ilk nesil basınçlı ölçülü doz inhalatörleri (pMDI'ler), inhalasyon tedavisinde bir yenilikti. Cihazların bazı dezavantajları olmasına rağmen, bunların çoğu artık aşılmıştır ve modern ÖDİ'ler öncekilerden daha kullanışlı ve etkilidir. Buna rağmen, ÖDİ'ler bazıları tarafından hala eski moda inhalatörler olarak görülmektedir ve yerini kuru toz inhalerler (DPI'ler) almıştır (Roche, Dekhuijzen, 2016).

Erken CFC-pMDI'lerin teknik zorlukları arasında yüksek püskürtme hızı ve düşükduman sıcaklığını, çoğu hastalar özellikle çocuklar için rahatsız edici buldular. Ayrıca, büyük damlacık boyutu ve yüksek püskürtme hızı, ağızda birikmeyi tercih etti ve akciğerlere ilaç dağıtımını sınırlıyor. Koordinasyon inhaler aktivasyonu ile inspirasyonun bazı hastalar için zor olduğu görülmüştür. İlk cihazlarda ayrıca bir doz sayacı yoktu, bu da ne kadar ilaç kaldığını bilmek için zor (A.g.e.).

Dolayısıyla ÖDİ'ler, düşük verimliliğe sahip oldukları ve kullanımının zor olmasıyla ün kazanmıştır. Bu görüşe rağmen, modern ÖDİ'ler çok sayıda hasta için günlük yaşamın bir parçası olmaya devam etmektedir. 16 Avrupa ülkesinden elde edilen veriler, genel olarak ÖDİ'lerin 2002 ve 2008 yılları arasında tüm perakende eczane satışlarının neredeyse yarısını oluşturduğunu gösterdi. ÖDİ'ler en sık reçete edilen kısa etkili bronkodilatör cihazlardır (A.g.e.).

Şekil 2.5: Ölçülü Doz Aerosol'ün Ortalama Doz Ağırlığı Analizi



2.5.2.4. Kuru Toz İnhalatörleri

Kuru toz inhalatörleri (DPI'ler), solunum yolu hastalıklarının tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Mikronize katkılı veya katkısız aktif madde içeren mikronize partiküller uygun bir cihaza doldurularak doğrudan ve hızlı bir şekilde bronşlara ve alveollere iletilir. Solunan ürünlerin etkinliği ve güvenliği, esas olarak, aktif maddelerin solunum sistemine nereden ve ne kadar ulaştığı da dahil olmak üzere partiküllerin birikme profili tarafından yönetilir. Aerodinamik çap, parçacık akışında karakteristik bir uzunluk ölçeğidir ve belirli bir aerodinamik çaptan daha küçük ince parçacıklar ($5\ \mu\text{m}$) astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalığının tedavisi için uygun kabul edilmektedir. Solunan ürünlerin aerodinamik partikül boyutu dağılımı (APSD), DPI'ların geliştirilmesi ve kalite kontrolü için vazgeçilmez olan birikme profillerinin tahmin edilmesini sağlar (Çaylı, Şahin ve Öner, (2018).

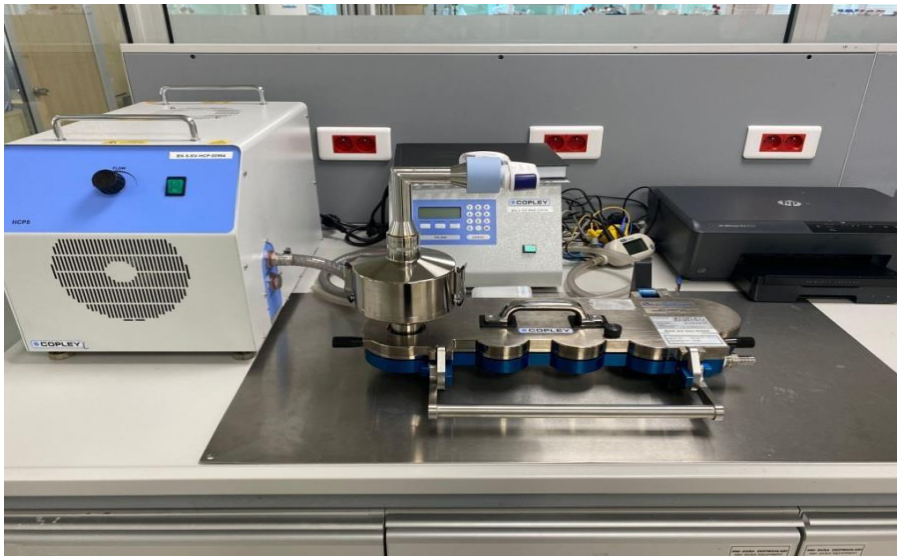
Basınçlı ölçülü doz inhalatörden farklı olarak DPI, inhalasyon sırasında solunumsal birikim için ilaç partiküllerini tam olarak dağıtmak için yeterli bir inspiratuar

akış hızı gerektirir . Yaş, vücut tipi, hastalık durumu ve cihazların alışkanlığı gibi hastanın geçmişine bağlı olarak DPI cihazları yoluyla inspirasyon akış hızlarındaki büyük değişikliklerin belirli formülasyonlarda ince partiküllerin üretim verimliliği üzerindeki etkisi, DPI ürünlerinin geliştirilmesi için önemli bilgilerdir. Bu nedenle, Avrupa İlaç Ajansı kılavuzu ve ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) taslak kılavuzu, markalı ve jenerik KTİ'ler arasındaki terapötik eşdeğerliği göstermek için bir dizi akış hızı için karşılaştırmalı APSD verileri gerektirir. Ek olarak, EP ve USP, APSD'nin cihaz boyunca 4 kPa'lık bir basınç düşüşüne karşılık gelen belirli bir akış hızında değerlendirilmesini gerektirir. Bu nedenle, çok kademeli çarpma tertibatları farmasötik olarak ilgili bir aralıkta çalıştırılan KTİ'lerin APSD'sini değerlendirmek için önemlidir (A.g.e.).

ACI (Andersen Cascade Impactor) ve NGI(Next Generation Imoactor), APSD'nindeğerlendirilmesi için EP ve USP'de açıklanan yaygın olarak kullanılan çok aşamalı impaktörlerdir. ACI, inhalasyon ürünlerinin ölçümü için sekiz toplama plakasına ve bir filtre aşamasına sahipken, NGI'da farklı kesme çaplarına sahip yedi toplama kabı bulunur ve inhalatörlerin APSD'sinin değerlendirilmesi için son yirmi yılda geliştirilmiştir. 30 ila

100 L/dak arasındaki isteğe bağlı akış hızlarında her aşamanın kesme çapı spesifikasyonunu yeniden hesaplayarak analiz yapılmasına izin verir. Yeni Nesil Ayırıştırıcı, Andersen Kademeli Ayırıştırıcıya göre kullanımı daha kolay bir cihazdır ve inhalerlerde kullanım için adapte edilmemiş, araştırmacılar tarafından doğrudan inhalerlerin analizi için tasarlanmıştır (A.g.e.).

Şekil 2.6: Kuru Toz İnhaler'in NGI Analizi



2.5.3. Antikolinerjik Bronkodilatörler

Antikolinerjik bronkodilatörler, sadece kolinerjik bronkokonstriksiyonu engelledikleri ve etkileri daha yavaş başladığı için astımda b2-agonistlere göre daha az etkilidir (Bjermer, 2001).

2.5.4. Kromonlar

İnhalasyon yoluyla kullanılan kromonlar, astımın semptomlarını kontrol eder ve alerjenler, egzersiz, adenozin ve kükürt dioksit tarafından indüklenen bronkospazmı etkin bir şekilde engeller. Kromolyn sodyum ve nedokromil sodyum iyi tolere edilir ve önemli yan etkilere sahip değildir. Kısa süreli etkileri nedeniyle, kromonlar günde iki ila dört kez inhalasyon yoluyla kullanılmalıdır ve astım için kullanımı rahatsız edici bir rejim olarak kabul edilir. Kromonlar, hafif astımlı hastalarda en etkili gibi görünse de, tüm hastalarda etkili olmayabilir (Bjermer, 2001).

2.5.5. İnhal Kortikosteroid Tedavisi

Glukokortikosteroid (steroid) tedavisi, şu anda astım için mevcut en etkili tedavidir. Kortizon, başlangıçta Mayo Clinic'te Edward Kendal tarafından adrenal korteksten çıkarılan E bileşiği olarak adlandırıldı ve 1936 yılında elde edildi. Kortizonun astımda başarılı bir şekilde kullanımı ilk kez 1950'de bildirildi ve etkinliğinin kontrollü klinik deneme onayı 1956'da geldi. Astımda sistemik steroid tedavisinin etkinliğiyle ilgili ilk raporlardan birkaç yıl sonra prednizolon ve hidrokortizon sentezlendi ve klinik uygulamaya giriş yaptı. Bununla birlikte, uzun süreli sistemik steroid tedavisinin, çok düşük dozda olmadığı sürece hipertansiyon, osteoporoz, diyabet, obezite, yüzde şişkinlik, akne, cilt incilmesi ve morarma gibi ciddi yan etkilerle ilişkili olduğu ortaya çıktı. Daha güvenli bir şekilde kortikosteroidlerin uygulanması üzerine yapılan araştırmalar, 1970'lerde beklometazon dipropionat (BDP) inhalasyonunun geliştirilmesine ve klinik uygulamaya girişine yol açtı. Kontrolsüz çalışmaların ilk raporları heyecan vericiydi ve plasebo kontrollü çalışmalar, bu tedavi yönteminin büyük değerini doğruladı. İnhal kortikosteroid tedavisinin astım hastalarının yönetiminde devrim yarattığı şüphesiz bir gerçektir. Ancak tedavi ilk yıllarda, genel uygulamacıların zihinlerinde sistemik steroidlerin astım ve diğer hastalıklar için kullanılmasıyla yaratılan steroid yan etkileri korkusundan dolayı hastane doktoru tarafından başlatılmıştır (Crompton,2006).

BDP ve diğer inhaler kortikosteroidlerin ilk klinik denemelerinde, günlük dört kez doz kullanım rejimi uygulanmıştır. BDP için doz, 50 g'lık bir inhalasyon aktüasyonu (günde 4 kez 2 püskürtme) sağlayan bir inhaler kullanılarak günde dört kez 100 g olarak belirlenmiştir. İnhaler kortikosteroid tedavisinde dört kez günlük uygulama sıklığı, sadece başlangıç klinik denemeleri için deneysel olarak seçilmiş olsa da, büyük sayıda astım hastasının yönetimini denetleyen klinisyenler için, birçok hastanın dört kez günlük dozaj programına uyum sağlamanın zor olduğu anlaşılmıştır. BDP, günde üç kez (150 g) veya günde iki kez (200 g) tedavi rejimleri benimsenmiş ve hastaların çok daha fazla tercih ettiği günde iki kez tedavi yöntemi ortaya çıkmıştır. Bu rejim, budesonid kullanılarak dört kez günlük tedavi kadar etkili olduğu gösterilmiştir ve bundan sonra iki kez günlük tedavi giderek daha yaygın hale gelmiş ve daha sonra diğer inhaler kortikosteroidler için standart bir rejim haline gelmiştir. 1970'lerde BDP'nin tanıtımı astım tedavisinde önemli bir ilerleme olmasına rağmen, şiddetli kronik astım hastalarının semptomlarını kontrol etmek için günlük 400 g dozun yeterli olmadığı hızla ortaya çıkmıştır. British Thoracic and Tuberculosis Association tarafından 1975 yılında tasarlanan bir çalışmada, ortalama olarak 400 g BDP' nin, astım semptom kontrolü açısından prednizolonun 7 ila 8 mg'ine eşdeğer olduğu gösterilmiştir (A.g.e.).

Bu nedenle, günlük 10 mg veya daha fazla prednizolon gerektiren hastalar, sistemik tedavilerini günlük 400 g BDP ile değiştirememişlerdir. Bu durum, inhalasyon yoluyla steroidlerin yan etkilerinin oral prednizolone göre daha az olacağı varsayımıyla daha yüksek dozlarda BDP kullanılmasına yol açmıştır. Bu görüş, düşük doz BDP ve prednizolon ile tedavi edilen steroid bağımlı birçok hastada oral prednizolonun çekilebileceği, ancak 250 g'lık bir inhaler üzerinden daha yüksek BDP dozları kullanıldığında bildirilince daha da desteklenmiştir. Bununla birlikte, 1983 yılında aynı grup tarafından yayımlanan başka bir çalışma, Royal Brompton Hastanesi'nde yüksek doz inhaler BDP kullanan hastaları incelemiş ve günlük 1.5 mg'dan fazla BDP kullananlarda adrenal baskılama bulguları bulmuştur. Yüksek doz inhaler steroid tedavisi, 1980'lerin sonları ve 1990'ların başlarında yaygınlaşmış olmasına rağmen, yüksek doz tedavinin etkinliği hayal kırıklığı yaratmış ve BDP dozunu 400 g'nin üzerine çıkarmasının klinik faydasının fazla olmadığı veya hiç olmadığı gösterilmiştir. Tabii ki, şu anda mevcut olan bol miktarda kanıt, çoğu vakada BDP veya budesonid dozunu günlük 4-800 mcg veya flutikazonu günlük 2-400 mcg'nin üzerine çıkarmakla herhangi bir klinik fayda elde edilmediğini göstermektedir (A.g.e.).

Salmeterol, ilk uzun etkili beta-agonist (LABA), 1980'lerin sonlarında klinik uygulamaya sunulmuş olup, klinik etkilerinin ilk açıklaması büyük ilgi uyandırdı. İlk olarak klinik uygulamaya sunulduğunda, klinik olarak önemli anti-enflamatuar etkilere sahip olduğu iddia edildi ve aynı zamanda on iki saat kadar süren uzun bir bronkodilatör etkiye sahip olduğu belirtildi. Salmeterol'ün klinik açıdan anlamlı anti-enflamatuar özelliklere sahip olup olmadığı konusu yoğun tartışmalara neden oldu ve bu nedenle birçok ülkede tanıtım materyallerinden bu iddianın çekilmesine yol açtı. Ayrıca, uzun etkili bronkodilatasyon kavramına birçok klinisyenin ilk tepkisi güvenlik konusunda endişe idi. Kısa etkili beta-agonistlerin bazı astım hastalarında ölüm nedeni olarak suçlanmış ve diğerlerinde bronşiyal reaktiviteyi artırdığı düşünüldüğünde, aynı sınıfa ait uzun etkili ilaçların daha uzun süreli advers etkilere yol açma riski taşıyabileceği düşünülmekteydi. Ayrıca, salmeterol kullanımıyla birlikte astım ataklarının şiddetinde bir artış potansiyeli olduğu endişesi vardı. Korku, salmeterolün uzun süreli bronkodilatör etkisinin temeldeki enflamatuvar durumun kötüleşmesini gizleyebileceği ve alerjen veya diğer etkenlerle tetiklenirse daha şiddetli bir astım atağının sonucu olabileceği şeklindeydi. Uzun etkili bir beta-agonistin (LABA), bir SABA'ya kıyasla bronkodilatasyonu aşmak için alerjen yükünün veya diğer bronşiyal tahrişin daha büyük bir şiddetle olması gerektiği varsayılmış ve bu nedenle ortaya çıkan astım semptomlarının daha şiddetli olabileceği düşünülmüştür (A.g.e.).

1994 yılında salmeterol ile ilgili endişeler, kötü kontrol edilen astım hastalarının tedavisine salmeterol eklemenin, inhale steroid dozunu artırmaktan daha iyi olduğu şeklindeki bir raporla biraz azaldı. Bu çalışmanın sonuçları, semptomlar ve PEF değerleri açısından, steroid tedavisine salmeterol eklemenin beklenmedik bir fayda sağladığını açıkça göstermiştir. Ancak bu çalışma, düzenli salmeterol tedavisi sırasında ani kötüleşmelerin daha sık veya daha şiddetli olabileceği sorusunu ele almamıştır. Daha şiddetli hastalığı olan hastalarda farklı dozlarda salmeterol kullanılan benzer bir tasarıma sahip bir çalışma, kötüleşme oranlarının benzer olduğunu göstererek biraz rahatlama sağlamıştır. Ancak, bu çalışmanın kötüleşmelerin şiddetini değerlendirmek için tasarlanmadığı da belirtilmelidir. LABA formoterol ve inhale steroid budesonid (BUD) ile tedavi sırasında kötüleşme oranlarının sayısını ve şiddetini değerlendirmek üzere özel olarak tasarlanmış bir çalışmanın yayınlanmasının ardından, bu konuda çok daha fazla güven sağlanmıştır. Bu çalışmanın yazarları, formoterolün BUD tedavisine eklenmesinin semptomları ve solunum fonksiyonunu (daha önceki çalışmaları doğrulayarak)

iyileştirdiğini ve astımın kontrolünü azaltmadığını sonuçlandırmışlardır. Sonunda, şüphelenenler bronşiyal iltihaplanma üzerinde istenmeyen bir etkiyi maskeleyemeksizin, bir LABA ve inhalesteroid kombinasyonunun etkili ve güvenli bir tedavi olduğuna ikna olmuşlardır. LABA ve steroid kombinasyonlu tedavi, düşük doz inhale steroid yalnızca yeterli bir şekilde kontrol edilmeyen astım semptomları olan hastalar için standart tedavi haline gelmiştir ve bu tedavi, astım tedavisinde önemli bir ilerleme olarak kabul edilmelidir. Astım hastaları için LABA tedavisinin tek başına monoterapi olarak kullanılmasına ilişkin haklı endişeler bulunmaktadır. Bununla birlikte, son bir inceleme inhale steroidlerle birlikte ek tedavi olarak doğru şekilde kullanıldığında, LABA'ların güvenli ve etkili olduğunu doğrulamıştır (A.g.e.).

2.5.6. Sodyum Kromoglikat Tedavisi

Sodyum kromoglikat (SCG), 1967 yılında küçük bir klinik deneyin yayınlanmasının ardından klinik uygulamaya dahil edildi. Klinik etki mekanizması, mast hücrelerinin stabilizasyonuna bağlı olduğu düşünülse de, bu hiçbir zaman kanıtlanmadı veya tam olarak anlaşılmadı. Başlangıçta, etkili bir klinik etki için gereken ilaç miktarı, o dönemde mevcut olan pMDI valf mekanizmalarıyla sağlanabilecek miktarın çok üzerinde olduğu için Spinhaler aracılığıyla bir kapsülden toz olarak inhalasyon yapıldı (astım için geliştirilen ilk kuru toz inhaler). Bu çok güvenli tedavinin başlangıçtaki vaadi hiçbir zaman yerine getirilmedi, ancak güvenlik profili nedeniyle geniş ölçüde reçete edildi. Yetişkinlerde iyi orta ve uzun vadeli klinik deney sonuçları, örneğin 1972'de Medical Research Council tarafından yapılan bir deney, SCG'nin etkinliğinin yalnızca düşük doz inhale steroid tedavisine eşit veya daha az olduğunu gösterdiğinde, SCG 'nin kullanımı neredeyse tamamen çocukların tedavisine sınırlanmış hale geldi, özellikle egzersizle tetiklenen astımı olan çocukların tedavisinde. Sonunda, pediatristler neredeyse kullanımını terk etti ve SCG' nin astım tedavisindeki rolü artık "çok sınırlı" olarak özetlenebilir (Crompton, 2006).



ÜÇÜNCÜ BÖLÜM
21. YÜZYILDA ASTIM

3.1. ORAL/SİSTEMİK TEDAVİNİN YENİDEN CANLANMASI

Geleneksel sistemik ilaçlar, örneğin oral kortikosteroidler, birçok fizyolojik bölgede etki göstererek güçlü ancak spesifik olmayan anti-inflamatuvar ilaçlardır. Bu nedenle, kabul edilemez sistemik yan etkilerden kaçınmak için kortikosteroidler yerel olarak inhalasyon yoluyla verilmelidir. Inhalasyon tedavisinin dezavantajı, tüm akciğer anatomik bölgelerine ulaşmamasıdır. Dozlamanlı inhalelerin çoğu dozu merkezi hava yollarına ulaştırdığından, periferik hava yollarının etkilenmeyeceği muhtemeldir. Anti-enflamatuvar bir ilacın küçük hava yollarına akciğer kan akımı aracılığıyla verilmesi, astım tedavisinde daha iyi bir yaklaşım olabilir çünkü bu yaklaşım sadece hava yolunun epitelyal hücrelerini değil, aynı zamanda düz kas ve diğer adventisyal hücreleri de hedefleyecektir. Bu, inflamasyonun odak noktasının daha büyük hava yollarına kıyasla dokunun daha derinlerine yerleştiği periferik hava yollarında özellikle önemlidir. Ayrıca inhalasyon tedavisi kullanımı, akciğer dışında diğer bölgeleri etkileyen astımın sistemik yönünün tedavi edilmediği anlamına gelir. Uzun süreli tedavi programlarına uyum, özellikle semptomlar kontrol altında olduğunda bilinen bir sorundur. Astım tedavisinde, uyumsuzluk genellikle %10 ila %46 arasında tahmin edilmektedir. Bununla birlikte, çalışmalar, tabletleri inhalelere tercih eden ve basitleştirilmiş bir tedavi programını tercih eden birçok hastada oral tedaviyle daha iyi uyum sağlandığını göstermektedir. Oral ilaçlar ayrıca rinit ve atopik dermatit gibi eş zamanlı alerjik durumları kontrol etmede de avantaj sağlar (Bjermer, 2001).

Lökotrien reseptör antagonistleri, daha hastalık özgül bir etki mekanizmasına sahip sistemik veya oral olarak uygulanan yeni bir ilaç sınıfını temsil eder. Sisteinil lökotrienler (Cys-LT'ler), araşidonik asidin metabolizmasından kaynaklanan lipid mediatörlerdir ve astımın patogenezinde önemli bir rol oynar. Bu rol, astmatik inflamasyon sürecindeki bronkokonstriksiyon, bronşiyal hiperreaktivite, mukus hipersekresyonu ve mukozal ödeme sonuçlanan süreçte yatar. Ayrıca, astımda görülen kronik remodelleme tepkisinin bazı yönlerini tetikleyebilirler. Cys-LT reseptörünün bloke edilmesi sadece hastalığın süreci sırasında üretilen bu mediatörlerin etkilerini engeller ve böylece normal fizyolojik fonksiyonları bozmaz. Yalnızca lökotrienlerin etkileri bloke edilir ve bu nedenle hastalık özgül mediatörler hedef alınır. Bu nedenle, lökotrien reseptör antagonistleri normal fizyolojik fonksiyonları bozmadan sistemik olarak kullanılabilir. Sistemik olarak verildiğinde, lökotrien reseptör antagonisti büyük ve küçük hava yollarına ulaşırken, astımda yer alan diğer sistemik hastalıkla ilişkili bölgelerde de etkili

olur, bunlar burun ve kemik iliğini de içerir. Lökotrien reseptörlerinin, sadece akciğer dokusunda değil, aynı zamanda kemik iliğindeki progenitör kök hücrelerde de ifade edildiği gösterilmiştir. Ayrıca, yetişkinlerde ve çocuklarda küçük hava yol fonksiyonunun klinik belirteçleri üzerinde olumlu etkilere sahip olduğu gösterilmiştir (A.g.e.).

Astım için yeni terapötik prensiplerin diğer örnekleri, anti-IgE antikorlarının kullanımıdır. Yüksek düzeylerde IgE ile klinik hastalık arasında net bir ilişki bulunmaktadır. Sistemik olarak uygulanan anti-IgE'nin IgE düzeylerini azalttığı ve astımın klinik olarak düzelmesine neden olduğu gösterilmiştir. Serbest IgE ile kompleks oluşturan rekombinant humanize monoklonal bir antikorun, IgE'nin mast hücreleri ve bazofillerle etkileşimini engellediği gösterilmiştir. Erken klinik çalışmalarda, bu antikor, alerjene karşı uyarıya bağlı erken faz ve geç faz hava yolu tıkanıklık yanıtını hafifletmiş ve hava yolunda eozinofil birikimini baskılamıştır. Sonraki değerlendirmeler, orta veya şiddetli alerjik astımı olan hastalara bu preparasyonun düzenli intravenöz uygulamasının plaseboya göre daha iyi semptom kontrolü sağladığını ve oral ve inhalasyon yoluyla alınan kortikosteroid dozunda klinik olarak anlamlı bir azalmaya izin verdiğini göstermiştir. Ayrıca, bu tedavi sistematik olarak verilmesine rağmen, ilacın az sayıda yan etkiyle iyi tolere edildiği görülmüştür (A.g.e.).

Spesifik sitokin antagonistleri, T hücre fonksiyonunu inhibe eden maddeler, seçici uyarılabilir nitrik oksit sentaz inhibitörleri ve hatta DNA aşılari gibi gen yönlendirici stratejiler gibi diğer yöntemler, astımdaki inflamasyonu tedavi etmek için gelişen yeni terapötik yaklaşımların örnekleridir. Astım tedavisinde geleceğin yönü, yan etkisi az olan ve astımın patogeneze özgü olarak hedeflenen sistemik olarak uygulanan ilaçlar olması muhtemeldir. Astım için ideal bir ilaç tedavisi, akciğerin küçük hava yollarına ulaşmanın yanı sıra hastalığa özgü mediatörleri hedeflemelidir. Lökotrien reseptör antagonistleri, bu yeni ilaç sınıfının temsilcileridir ve diğer ilaçların ortaya çıkmasıyla birlikte astım tedavisi için heyecan verici bir gelecek bizi bekliyor olabilir (A.g.e.).

3.2. ASTIM İÇİN KÜRESEL GİRİŞİM (GINA): 25 YIL SONRA

Astım için Küresel Girişim (GINA), astım yönetimi ve önlemleri konusunda küresel bir strateji üretmek amacıyla 1993 yılında ABD Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü, Ulusal Sağlık Enstitüleri ve Dünya Sağlık Örgütü himayesinde başlatılmıştır. Şu anda karamacı gütmeyen bir kuruluş olarak varlığını sürdüren GINA, her yıl hem

yetişkinlerde hem de çocuklarda astımın optimal yönetimiyle ilgili olarak küresel kullanım için en çokalıntı yapılan kanıta dayalı raporu yayınlamaya devam etmektedir. GINA Raporu genellikle astım tedavi kılavuzu olarak görülüp kullanılsa da, farklı ülkeler ve bölgelerde uygulama kılavuzlarının geliştirilmesini destekleyen klinik odaklı bir strateji belgesi olarak tasarlanmıştır. GINA'nın raporunun yanı sıra, cep kılavuzları, öğretim slayt kitleri ve uygulama araçları gibi diğer ürünleri de ücretsiz olarak halkın kullanımına sunulmaktadır. GINA Bilimsel Komitesi, astım hastalarının bakımı ve araştırmasıyla aktif olarak ilgilenen birincil, ikincil ve üçüncül bakım merkezlerinden tanınmış uluslararası uzmanları içermektedir. GINA Birliği, farklı ülkelerde astım bakımını iyileştirmeye yönelik girişimler hakkında bilimsel bilgi ve tartışma paylaşımı için bir forumdur ve uygulama stratejilerine odaklanmaktadır. GINA, astımın tanı ve tedavisi üzerine yapılan araştırmalara şekil verme ve bakım uygulama kılavuzlarının ve karar destek araçlarının geliştirilmesine bilgi sağlama konusunda bir rol oynamaktadır. GINA; astım farkındalığını artırma, tedaviye erişimi ve astım hastalarının bakım kalitesini iyileştirme hedeflerini desteklemekte ve küresel kullanım için sürekli güncellenen kanıta dayalı tedavi yaklaşımlarını sunmak ve teşvik etmektedir (Boulet, Reddel, Bateman, Pedersen, FitzGerald, O'Byrne, 2019).

3.2.1. Son 25 Yılda Global Initiative For Asthma (Gina)'nın Gelişimi

1993: GINA, Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü (NHLBI), Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH), ABD (Dr. Claude Lenfant tarafından temsil edilen) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) (Dr. Nikolai Khaltsev tarafından temsil edilen) himayesi altında başlatılır. Dr. Albert L. Sheffer bu uzman panelinin başkanıydı.

1995: İlk GINA Raporu yayınlandı: "Astım Yönetimi ve Önlenmesi için Küresel Strateji: NHLBI/WHO Atölye Raporu".

2000: İlk büyük revizyonu hazırlamak üzere bir Bilim Komitesi oluşturuldu (2002 yılında yayınlanan). 2002'den bu yana, GINA Raporu her yıl revize edilmektedir.

2001: GINA, astımın yükü hakkında farkındalık yaratmak için yıllık Dünya Astım Günü'nü başlatır.

2002: GINA Raporu, astım hastalarının çoğunda hastalığın kontrolünün sağlanabileceğini ve sağlanması gerektiğini belirtmektedir.

2004: "Yayılma Komitesi" oluşturuldu (İlk Başkan: Dr. Wan-Cheng Tan). Bu Komite birkaç yıl sonra "Yayılma ve Uygulama Komitesi" haline gelecektir (İlk Başkan: Dr. Louis-Philippe Boulet).

2005: GINA, astım yönetimine, astım şiddeti yerine astım kontrolüne dayalı bir yaklaşımın uygulanmasını önermektedir.

2008: Yönetim Kurulu'nun yönlendirmesiyle GINA, kar amacı gütmeyen, vergiden muaf bir kuruluş olarak kaydedildi. 2014 yılında mali bağımsızlık sağlandı.

2014: GINA Raporu'nun önemli bir revizyonu, semptom kontrolü yanında değiştirilebilir risk faktörlerinin değerlendirilmesinin önemini belirleyerek, raporun klinik uygulama için kullanılabilirliğini artırmak amacıyla pratik akış şemaları ve tablolar içermektedir.

2015: Dr. Claude Lenfant ve Dr. Suzanne Hurd GINA'dan emekli oldu. Rebecca Decker GINA Program Direktörü oldu.

2019: GINA Raporu'nun önemli bir revizyonu. En hafif astım formları için bile talep üzerine kısa etkili β_2 -agonistler artık tek başına bir astım tedavisi olarak önerilmemektedir (Boulet, Reddel, Bateman, Pedersen, FitzGerald, O'Byrne, 2019).

Tablo 3.1: Kontrol Edici İlaçlar

İlaçlar	Etki ve Kullanım	Yan Etkiler
Kontrol edici ilaçlar		
<i>İnhale kortikosteroidler (İKS)</i>		
(pMDI'ler veya DPI'ler) örneğin, beklometazon, budesonid, siklesonid, flutikazon propiyonat, flutikazon furoat, mometazon, triamsinolon	İKS astım için en etkili antiinflamatuvar ilaçtır. İKS semptomları azaltır, akciğer fonksiyonunu artırır, yaşam kalitesini iyileştirir ve atak riskinin yanı sıra astım nedeni hastaneye yatış veya ölüm riskini azaltır. İKS'ler etkililikleri ve biyoyararlanımları bakımından farklılık gösterirler; ancak yararın çoğu düşük dozlarda görülmür (farklı İKS'lerin düşük, orta ve yüksek dozları için GINA raporu 3-6 Kutucuklarına bakın).	İKS kullanan çoğu hasta yan etki yaşamamaktadır. Lokal yan etkiler arasında orofaringeal kandidiazis ve disfoni vardır; bu yan etkiler pMDI'lerde ara parça kullanımıyla ve inhalasyonun ardından ağzın çalkalanmasıyla azaltılabilir. Uzun süreli yüksek dozlar osteoporoz, katarakt ve glokom gibi sistemik yan etkilerin riskini artırır.
<i>İKS ve uzun etkili beta-2 agonist bronkodilatörün birlikte kullanımı (İKS-LABA)</i>		
(pMDI'ler veya DPI'ler) örneğin, beklometazon- formoterol, budesonid- formoterol, flutikazon furoat,- vilanterol, flutikazon propiyonat-formoterol, flutikazon propiyonat- salmeterol ve mometazon- formoterol.	Düşük dozda İKS kullanımı astımı hedeflediği gibi kontrol altına alamadığında, İKS'ye ek olarak LABA kullanılması semptomlar ve solunum fonksiyonunu iyileştirir ve atakların azaltılması konusunda, İKS'nin dozunun iki katına çıkartılmasına göre daha fazla hastada daha hızlı bir şekilde işe yarar. İki dozaj seçeneği vardır: idame ve rahatlatıcı tedavileri için beklometazon veya budesonid ile formoterolün düşük doz kombinasyonu ve idame ilacı olarak düşük doz İKS-LABA ile yanında rahatlatıcı olarak SABA	LABA bileşeni taşikardi, baş ağrısı veya kramplarla ilişkilendirilebilir. Astım tedavisinde LABA, İKS olmadan kullanılmamalıdır; ciddi olumsuz sonuçlara yol açma riski vardır.
<i>Lökotrien düzenleyiciler</i>		
(tablet) örneğin, montelukast, pranlukast, zafirlukast, zileuton	Astımdaki inflamatuvar yolağın bir kısmını hedef almaktadır. Özellikle çocuklarda kontrol edici tedavi seçeneği olarak kullanılır. Tek başına kullanıldığında düşük doz İKS'den daha az etkilidirler; İKS'ye eklendiklerinde İKS- LABA'dan daha az etkilidirler.	Zileuton ve zafirlukast ile karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme dışında plasebo kontrollü çalışmalarda birkaç yan etki görülür.
<i>Kromonlar</i>		
(pMDI'ler veya DPI'ler) örneğin, sodyum kromoglikat ve nedokromil sodyum	Uzun süreli astım tedavisinde oldukça kısıtlı rolü vardır. Antiinflamatuvar etkileri zayıftır ve düşük doz İKS'den daha az etkilidir. Titiz inhaler bakımı gerektirir.	Yan etkileri yaygın değildir fakat inhalasyon sırasında öksürük ve faringeal rahatsızlık görülmür.

Tablo 3.2: Ek Kontrol Edici İlaçlar

Ek Kontrol Edici İlaçlar		
Uzun etkili antikolinerjik		
(tiotropium, mist inhaler, 6 yaş veya üstü ¹)	İKS ± LABA kullanımına rağmen atak geçirmiş olan hastalara yönelik olarak 4. veya 5. basamakta mist inhaler aracılığıyla uygulanan ek seçenek	Yan etkiler yaygın değildir; fakat ağız kuruluğu görülür
Anti-IgE		
(omalizumab, subkutan, 6 yaş veya üstü ¹)	Yüksek doz İKS-LABA ile kontrol altına alınamayan ağır alerjik astımı olan hastalar için ek tedavi seçeneği Kendi kendine uygulamaya izin verilebilir ¹	Enjeksiyon bölgesinde reaksiyonlar yaygındır; ama küçük çaplıdır. Anafilaksi nadir görülür.
Anti-IL5/anti-IL5R		
(anti-IL5 mepolizumab [subkutan, 12 yaş veya üstü ¹], reslizumab [intravenöz, 18 yaş veya üstü] ya da anti-IL5 reseptör benralizumab [subkutan, 12 yaş veya üstü])	Yüksek doz İKS-LABA ile kontrol altına alınamayan ağır eozinofilik astımı olan hastalar için ek tedavi seçeneği ¹	Baş ağrısı ve enjeksiyon bölgesinde reaksiyonlar yaygındır; fakat küçük çaplıdır.
Anti-IL4R		
(dupilumab, subkutan, 12 yaş ve üstü ¹)	Yüksek doz İKS-LABA ile kontrol altına alınamayan ağır eozinofilik astımı olan veya idame olarak OKS'ye ihtiyaç duyan hastalar için ek tedavi seçeneği. Aynı zamanda orta-ağır atopik dermatitin tedavisi için de onaylanmıştır. Kendi kendine uygulamaya izin verilebilir. ¹	Enjeksiyon bölgesinde reaksiyonlar yaygındır; fakat küçük çaplıdır. Hastaların %4-13'ünde kan eozinofilisi oluşur.
Sistemik kortikosteroidler		
(tablet, süspansiyon veya intramüsküler ya da intravenöz enjeksiyon) örneğin, prednizon, prednizolon, netilprednizolon, hidrokortizon	Kısa süreli tedavi (yetişkinlerde genellikle 5-7 gün), ağır akut atakların tedavisinde önemlidir; asıl etkileri 4-6 saat sonra görülür. Oral kortikosteroid (OKS) tedavisi, intramüsküler ya da intravenöz tedaviye tercih edilir ve relapsı önlemekte benzer etkilidir. Tedavi 2 haftadan uzun uygulanırsa yavaş yavaş azaltma gerekir. Bazı şiddetli astım hastalarında OKS ile uzun süreli tedavi gerekebilir ama yan etkiler problem yaratır	Kısa süreli kullanım: uyku bozukluğu, GERD, iştah artması, hiperglisemi ve ruh halinde ani değişimler gibi bazı yan etkiler. Uzun süreli kullanım: katarakt, glokom, yüksek tansiyon, diyabet, adrenal supresyon ve osteoporoz gibi önemli sistemik yan etkiler tarafından kısıtlanır. OKS risklerine karşı değerlendirme yapın ve uygun şekilde tedavi edin.

Tablo 3.3: Rahatlatıcı İlaçlar

Rahatlatıcı İlaçlar		
<i>Kısa etkili inhale beta-2 agonist bronkodilatörler (SABA)</i>		
(pMDI'ler, DPI'ler ve nadir olarak nebülizasyon solüsyonu veya enjeksiyon) örneğin salbutamol (albuterol), terbutalin.	İnhale SABA'lar, akut ataklarda ve egzersizin indüklediği bronkokonstriksiyon tedavisi öncesinde de olmak üzere semptomları ve bronkokonstriksiyonu hızlıca rahatlatır. SABA'lar yalnızca gerekli olduğunda en düşük dozda ve gerekli sıklıkta kullanılmalıdır.	Tremor ve taşikardi, SABA'nın ilk kullanımında yaygın olarak bildirilen rahatsızlıklardır. Düzenli kullanıma tolerans hızla gelişir. Aşırı kullanım veya kötü yanıt astım kontrolünün kötü olduğunu gösterir.
<i>Düşük doz İKS-formoterol</i>		
(beklometazon-formoterol veya budesonid- formoterol)	Bu, idame ve rahatlatıcı tedavisi verilen hastalarda kullanılan rahatlatıcı ilaçtır. İhtiyaç halinde SABA kullanımına kıyasla atak riskini azaltır ve aynı ölçüde semptom kontrolü sağlar.	Yukarıda İKS-LABA için belirtilenler
<i>Kısa etkili antikolinerjikler</i>		
(pMDI'ler veya DPI'ler) örneğin, ipratropium bromide, oxitropium bromide. SABA'larla birlikte kullanılabilir.	Uzun süreli kullanım: İpratropium, SABA'lara göre daha az etkili bir rahatlatıcı ilaçtır. Akut astımda kısa süreli kullanımı: SABA'ya eklenen inhale ipratropium hastaneye yatma riskini azaltır	Ağız kuruluğu veya acı tat.

3.3. ASTIMIN ÖNLENMESİ: 21. YÜZYILDA NEREDEYİZ?

Astım, çocukluk çağının en yaygın kronik hastalığı olup, 20. yüzyılın sonlarında salgın boyutlarına ulaşmıştır. Astımın gen-çevre etkileşimleri sonucunda ortaya çıktığı genel bir inanıştır. Gebelik ve erken yaşta çevresel faktörlerin gelişimini etkileyebileceği bir "fırsat penceresi" olduğu konusunda uzlaşma vardır. Astımın gelişiminde önemli olabilecek çoklu çevresel, biyolojik ve sosyolojik faktörler gözden geçirildiğinde; çalışmaların meta-analizleri, astım önlenmesi için çok yönlü müdahalelere ihtiyaç duyulduğunu göstermiştir. Çok yönlü alerjen azaltma çalışmaları klinik faydaları ortaya koymuştur. Astım, genlerimizle ve maruz kaldıkları çevreyle, özellikle fetal ve erken bebeklik dönemindeki etkileşimlerin işlevsel bir şekilde birleşmesini temsil eder. Astımın artan yaygınlığı aynı zamanda diğer kronik bulaşıcı olmayan otoimmün hastalıkların gelişimi için artmış bir nüfus riski olduğunun bir göstergesi olabilir. Burada astımın birincil önlenmesinde önemli olabilecek faktörlere değinilecektir (Propp, Becker, 2013).

Astım genel olarak gen-çevre etkileşimlerinin etkisiyle başlayan ve süregelen bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Bu etkileşimlerin en önemlileri erken yaşta hatta

rahim içinde bile gerçekleşebilir. Son dönem Genom Çapında İlişki Araştırmaları (GWAS) astım için epitelyal tehlike sinyalizasyonu ve doğal bağışıklık yanıtı ile ilişkili genlerin yanı sıra klasik alerji ile ilişkili durumların da önemli olduğunu ortaya koymuştur. Astım gelişimi için çevresel risk faktörlerinin rolünü destekleyen veriler, beslenme, alerjenler (inhale edilen ve tüketilen), kirleticiler (özellikle çevresel tütün dumanı), mikroplar ve psikososyal faktörler üzerinde odaklanır. Düşünülmesi gereken birkaç önleme türü bulunmaktadır: birincil, ikincil ve üçüncül önleme. Klinik uygulamalarda yapılan üçüncül önleme, belirli hastalığı etkileyen faktörleri değiştirmeye çalışmaktır. Örneğin, bir çocuğun duyarlı olduğu alerjenlerden kaçınma veya farmakoterapi uygulama gibi. İkincil önleme, daha sonraki sonuçları olan bir hastalık sürecinin ilerlemesini önlemeye yönelik müdahalelere odaklanır. Örneğin, atopik dermatiti olan çocukların %40'ının sonradan astım geliştireceğini bilerek, Erken Tedavi Edilen Atopik Çocuk (ETAC) çalışması, atopik dermatiti olan bebeklerde astımı önlemek için farmakolojik tedaviye yönelik bir randomize kontrollü çalışmasıydı. Birincil önleme, herhangi bir belirgin hastalıktan önce müdahale etme girişimidir (A.g.e.).

3.4. KANADA ASTIM BİRİNCİL ÖNLEME ÇALIŞMASI

Mevcut en iyi kanıtlara dayanarak 1994 yılında, doğrudan aile geçmişine dayanarak çocuğun astım geliştirme riskinin yüksek olduğu durumlarda, gebeliğin son üç ayında çok yönlü bir astım birincil önleme çalışması başlatıldı. Sigara içme ve evde ETS'ye maruz kalmanın önlenmesine odaklanılarak, anne beslenmesini düzenleyerek ilk yıl boyunca büyük gıda alerjenlerine (özellikle yer fıstığına) maruziyeti azaltıldı ve ev toz akarları veevcil hayvanların çevresel kontrolü sağlandı. İlk yıl boyunca emzirme teşvik edildi veya emzirme mümkün değilse modifiye formül kullanımı önerildi ve katı gıdalara 6 aydan sonra başlama konusunda gecikme yapılmasını önerildi (Propp, Becker, 2013).

Ayrıca, çok sayıda çocuğun bulunduğu çocuk bakım ortamlarından kaçınmaları da teşvik edildi. Önlemler, herhangi bir olumsuz etki riski olabileceği endişesi olmaksızın uygulandı. Ancak çalışmaya başladıktan birkaç ay sonra, bu çocuklar için zararlı olabilecek bir ortam oluşturulduğu konusunda endişe duyuldu. Neyse ki, 7 yaşına geldiklerinde, çok yönlü müdahale programı astım insidansında büyük ölçüde anlamlı bir azalmayla ilişkili bulundu (A.g.e.).

3.4.1. Emzirme

Erken dönem çalışmalarının çoğu, emzirmenin astım riskini %20-25 azalttığını göstermiştir. Oddy'nin çalışmasında, doğumdan sonraki ilk 4 ayda yalnızca anne sütüyle beslenme (veya daha spesifik olarak, inek sütünün geciktirilmesi) çocukluk çağı astım riskini 6 yaşına kadar düşürmüştür. Diğer çalışmalar, uzun süreli emzirmenin ilk iki yaş boyunca astım üzerinde koruyucu bir etkisi olduğunu göstermiştir ve emzirmenin astım riskini azaltma etkisi 4, 5 ve 8 yaşlarında özellikle astım ailesi öyküsü olan çocuklar için belirgin hale gelmiştir. 4 ay veya daha uzun süre emzirme, daha kısa bir emzirme süresine kıyasla ileriki dönemde astım karşı koruyucu olabilir. Bir çalışmada her ay için tamamen emzirme, 15 aya kadar olan süre boyunca 6 yaşına kadar olan çocuklarda mevcut astım riskini azaltmıştır, ancak koruyucu etkiler zamanla zayıflamıştır (Propp, Becker, 2013).

Öncelikle belirtmek gerekir ki, astımın gelişimi için emzirmenin faydaları hakkındaki tartışma vardır. İki ileriye dönük doğum kohortunda, emzirme ile astım arasında artan bir risk bildirilmiştir. Tucson Çocuk Solunum Çalışması'nda, Wright ve meslektaşları, 6 yaşında alerjik olan çocuklarda, astımlı bir annenin emzirmesi durumunda astım riskinde belirgin bir artış gözlemlemişlerdir. Dunedin doğum kohortunda, Sears ve meslektaşları, 4 haftadan fazla süren emzirmenin, 9 yaşında astım gelişiminde bir artışla ilişkili olduğunu göstermiştir. Ayrıca başka bir kohort çalışmasında, toplam emzirme süresinin 10 aydan daha kısa olması, özellikle alerjik olmayan astım riskinde artışla ilişkilendirilmiştir (A.g.e.).

Ancak, emzirmenin faydalı etkisini değiştiren birden fazla değişken bulunmaktadır. Manitoba, Kanada'daki 1995 doğumlu çocuklardan oluşan Astım Genleri ve Çevre Çalışması (SAGE), sadece anne sütüyle beslenme, fazla kilolu olma ve astım arasında etkileşim olduğunu göstermiştir. Çalışmada, 12 haftadan daha kısa süreyle emzirme, 9 yaşında fazla kilolu olma ile ilişkilendirilmiş ve 12 haftadan daha kısa süreyle emzirme ve fazla kilolu olma durumunda astım riskinde artış gözlenmiştir (A.g.e.).

Emzirmenin erken yaşta hırıltı nöbetlerini azalttığı genel olarak kabul edilmektedir; ancak önemli olan sorun emzirmenin kalıcı astım gelişimini önleyip önlemediğidir. Oddy ve arkadaşları, anne sütündeki yağ asidi bileşiminin alerji ve astım gelişimini etkilediğini bulmuşlardır, bu muhtemelen omega-3 (n-3) yağ asitleri ile ilişkili anti-enflamatuar ve bağışıklık düzenleyici etkilerden kaynaklanmaktadır. Ayrıca, emzirme çocuklarda hava kirliliğinin etkisini azaltabilir. Emzirmenin erken çocukluk çağında hırıltı ve sonrasında astım gelişimi için koruyucu olduğu varsayılmıştır (A.g.e.).

Bununla birlikte, son çalışmalar bu varsayımı sorguladığından, ailelere emzirmenin astım gelişimini önleyeceği konusunda tavsiyede bulunulmamalıdır. Astım gelişimi üzerindeki etkisine bakılmaksızın, emzirme diğer olumlu faydaları için teşvik edilmelidir,örneğin yüksek besin içeriği, anne antikorlerinin transferine katkı sağlaması ve enfeksiyon hastalıklarına karşı koruyucu rolü (A.g.e.).

3.4.2. Beslenme Faktörleri

3.4.2.1. Besinler

Astımın başlangıcında rol oynadıkları açısından çeşitli besin maddeleri incelenmiştir. 20. yüzyılın son çeyreğinde astım prevalansının artması, gebelikte folik asit kullanımının artması ve gıdaların folat ile güçlendirilmesi ile paralel olarak gerçekleşmiştir. Yapılan çalışmalar, gebelikte anne folat alımının çocuklarda astım riskini artırdığını göstermiştir. Bu ilişki, sentetik folik asit takviyeleri için daha güçlü olabilir, çünkü bunlar diyet folatından daha güçlü metil vericiler içerir. Metil vericilerin, astımın daha olası gelişimi için bazı bağışıklık düzenleyici genlerin DNA metilasyonunu artırarak hastalık ifadesinde epigenetik etkilere yol açabileceği hipotezi ileri sürülebilir. Bununla birlikte, bu konuyu daha iyi tanımlamak için çalışmalara ihtiyaç vardır (Propp, Becker, 2013).

Pro-veya anti-enflamatuar veya antioksidan etkilerle ilişkili bir dizi faktör incelenmiştir. Örneğin, daha yüksek n-6 poli doymamış yağ asitlerinin (PUFA'lar) daha fazla pro-enflamatuar etkiye sahip olduğu, gıdalardaki bu yağ asitlerinin artmış solunan nitrik oksit düzeyleri ve astım semptomlarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, toplam yağ alımı, doymuş yağ asitleri, tekli doymamış yağ asitleri ve kolesterolün hırıltı üzerinde herhangi bir etkisi olmadığı bulunmuştur. Hodge ve arkadaşları, n-3 yağ asitleri açısından zengin soğuk su balığı düzenli tüketimi ile astım arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir (A.g.e.).

3.4.2.2. D Vitamini

D vitamini alımı beslenme yoluyla, güneş ışığına maruz kalmayla veya takviye ile gerçekleştirilebilir ve çocukluk çağı astımının önlenmesinde faydalı olabilir. Şu anda, D vitamini takviyesinin sonraki astım üzerindeki etkileri üzerine klinik deneyler yapılmaktadır. Bu çalışmalar, Weiss ve Litonjua'nın bulgularından kaynaklanmakta olup,

D vitamini alımının astım ve akciğer fonksiyonu gelişiminde rolü olabileceğini öne sürmektedir. Benzer şekilde, Erkkola, Kaila ve Nwaru, gebelik sırasında annenin D vitamini düzeylerinin, 5 yaşındaki çocuklarda astım ve alerjik rinit riskinin azaldığıyla ilişkili olduğunu bulmuşlardır. D vitamini konusunda yapılan araştırmalar astım önlemede olumlu bir etki gösterse de, konu hala tartışmalıdır. Örneğin, Gale ve arkadaşları gebelik sırasında annenin daha yüksek D vitamini konsantrasyonlarına maruz kalmasının, 9 yaşındaki çocuklarda astım riskinin artmasıyla ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Nurmatov, Devereux ve Sheikh'in yakın tarihli bir sistemik incelemesi, annenin D ve E vitamini alımının, çocuklarda hırıltılı hastalıkların gelişimi için koruyucu olduğunu sonuçlandırmıştır. Bu konuyla ilgili araştırmalar hala erken aşamadır, ancak çalışmalar D vitamini'nin kromatin değişiklik enzimlerinin düzenlenmesi yoluyla bebekleri astımdan koruyabileceğini önermektedir (Propp, Becker, 2013).

Çocukluk çağı astımı, annenin düşük vitamin E alımı ile ilişkilendirilmiştir, ancak Allen, Britton ve Leonardi-Bee'nin yaptığı bir meta-analiz, E vitamini alımının astım üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı sonucuna varmıştır. Gebelerdeki göbek kordonukanda yüksek seviyelerde bulunan selenyum ve demir, çocuklarında sürekli ve geç başlangıçlı hırıltı prevalansının daha düşük olduğu ile ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle, gebelikte selenyum eksiklikleri, çocuklarda sürekli astım riskinin artmasına neden olmuştur (A.g.e.).

3.4.2.3. 'Alerjenik' Gıdaların Tanıtımı

1990'ların başından itibaren birçok ulusal pediatrik kuruluş ve toplum, alerji gelişimi riski yüksek olan çocuklarda katı gıda tanıtımının geciktirilmesini önerdi. Bu öneriler, gıda alerjisi riskini azaltacağına inanılarak geniş ölçüde benimsendi. Bağışıklık sisteminin henüz olgunlaşmadığı ve gastro intestinal sistem geçirgenliğinin ilk yaşta daha yüksek olduğu teorisi, bu önerilerin gerekçesi gibi görünüyordu. Bizim SAGE 1995 eyalet doğum kohortundan elde edilen veriler, prematürite veya düşük doğum ağırlığı ile gıda alerjisi gelişimi arasında bir ilişki olmadığını göstermiştir ve gıda kısıtlamasının çocukluk çağı astım insidansı üzerinde koruyucu bir etkisinin olmadığını gösteren veriler vardır. Aslında fıstık tanıtımının geciktirildiği çocuklarda fıstık alerjisinin çok daha yüksek prevalansının olduğunu gösteren erken ve gecikmiş fıstık tanıtımını karşılaştıran yeni veriler bulunmaktadır. Öte yandan belirli gıdaların tüketimi önleyici bir rol oynayabilir. Nagel ve arkadaşları yeşil sebzeler, meyve ve balık tüketiminin alerjik astım

karşısında koruyucu olduğunu bulmuşlardır. Akdeniz diyetleri yüksek sebze ve meyve içeriğine sahiptir ve astıma karşı potansiyel bir koruyucu faktör sağlar (Propp, Becker, 2013).

Sinbiyotiklerin (prebiyotikler+ probiyotikler) bir karışımını içeren yoğun hidrolizlibir formül, atopik dermatiti olan bebeklerde astım benzeri semptom riskini plasebo alan bebeklere göre düşürdüğü gösterilmiştir. Bununla birlikte, araştırmacılar probiyotiklerinastım gelişimindeki rolü konusunda belirsiz ve hatta şüphecidir. Aslında, Osborn ve Sinn'in yaptığı bir meta-analiz, probiyotiklerin herhangi bir alerjik hastalığın (astım, rinit, egzama veya gıda alerjisi) önlenmesi için yetersiz kanıt sunduğunu gösterdi (A.g.e.).

3.4.3. İlaç

Antibiyotik kullanımının yaşamın ilerleyen dönemlerinde astım gelişimiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Kozyrskyj ve meslektaşları, Manitoba'da 116 çocuk üzerinde yaptıkları bir kohort çalışmasında, ilk yaşında geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ile 7 yaşında astım arasında bir ilişki bulmuşlardır. Bu çalışmada, dört veya daha fazla doz antibiyotik alan çocukların, 7 yaşında astım geliştirme riski daha da yüksekti. Astım riski, solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisinde antibiyotik kullanıldığında iki katına çıkmaktaydı. Sonuçlar, sağlık hizmeti kullanımı yanlılığı ve astım için iyi bilinen birçok risk faktörüne göre ayarlandıktan sonra bile belirgin hale gelmiştir. Marra ve arkadaşları, ilk yılda kullanılan amoksisilin, penisilin, sefalosporin, sülfonamid, makrolid ve diğer antibiyotikler ile erken çocukluk çağında astım gelişimi arasındaki ilişkiye benzer sonuçlar bulmuşlardır. Sülfonamid hariç test edilen tüm antibiyotikler, artan antibiyotik kürleri ile artan risk ilişkili bulunmuştur. Bu sonuçlar, Stensballe ve meslektaşları tarafından tekrarlanmıştır, ancak Celedo'n ve meslektaşları herhangi bir ilişki bulamamışlardır. Hafif bir ağrı kesici olan parasetamolün kullanımı, çocuklarda ve yetişkinlerde astım ile ilişkili olabilir. Hamile kadınların sık parasetamol kullanımı, çocuklarında astımı ile ilişkilendirilmiştir (Propp, Becker, 2013).

3.4.4. Uçucu Alerjenler

Ev içi inhalan alerjenlere karşı duyarlanma, astımın varlığı veya gelişimi açısından açık hava alerjenlerine duyarlanmadan daha önemlidir. Veriler, artan ev tozu akarı konsantrasyonuna maruziyet, duyarlanma ve astım gelişimi arasında doğrudan bir

ilişki olduğunu göstermektedir. Bir bebeğin inhalan alerjenlere duyarlanması aslında gebelik sırasında başlayabilir. Bununla birlikte, çalışmalar gebelik sırasında maruziyet ile ev tozu akarı gibi yaygın bir alerjene göbek kordonu kanının tepkisine ilişki gösterememiştir (Propp, Becker, 2013).

Ev tozu akarına maruziyet ve duyarlanma arasında doğrusal bir ilişki olduğu görünse de, hayvan alerjenine maruziyet basit olarak algılanmamaktadır. Bazı çalışmalar, artan maruziyetle birlikte özellikle kedi alerjenine karşı alerji gelişme riskinde azalma olduğunu göstermiştir. Avrupa'da 11 doğum kohortundan 22.000'den fazla okul çağı çocuğunu kapsayan yakın tarihli bir incelemede, evde evcil hayvan bulunması ile erken dönemde astım arasında bir artış veya azalma gözlenmemiştir. Bununla birlikte, evcil hayvanlara maruziyetin sonuçları çelişkilidir, çünkü evcil hayvan alerjenlerine duyarlanma riskinin arttığını, astım ve hırıltı riskinin arttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Şu anda, duyarlanmanın sonraki astım gelişimi ile ilişkili olduğu yaygın alerjenlere karşı gebelik veya erken dönemde maruziyeti azaltma veya artırma girişimlerini teşvik etmek veya önlemek için yeterli veriye sahip değiliz (A.g.e.).

3.4.5. Kirleticiler

ETS, doğum öncesi ve doğumdan sonra tütün dumanına maruz kalmanın, ölçülebilir zararlı etkilerle ilişkili olduğunu gösteren birçok çalışmanın odak noktası olmuştur. Bu etkiler arasında erken çocukluk döneminde astım belirtilerinin daha yüksek riski bulunmaktadır. Ayrıca, fetal hava yolunun gelişimi üzerindeki etkileri ve sonraki çocukluk dönemlerinde akciğer fonksiyonunda azalmalar, solunum yolu enfeksiyonları ve hırıltılı solunum, egzersize bağlı hırıltılı solunum, gece öksürüğü, doktor tarafından teşhis edilen astım ve alerjik duyarlılık riskinde artış gibi ölçülebilir etkiler bulunmaktadır. Sigara içen annelere kıyasla sigara içmeyen annelerin çocukları arasında doğan ve 4 haftalık bebekler arasında akciğer fonksiyonunda önemli farklar gösterilmiştir. Sigara içen annelere sahip olanlar, yaşamın ilk yılında hırıltılı hastalıklara yönelik önemli bir risk altındadır (Propp, Becker, 2013).

Gebelik sırasında annenin sigara içmesi, prenatal pasif sigara dumanına maruz kalmanın en doğrudan yolu olarak kabul edilmektedir ve bir sistemik inceleme ve meta-analiz, prenatal sigaranın etkisinin daha düşük yaşlarda en güçlü olduğunu ve doğum sonrası annenin sigara içmesinin yalnızca daha büyük çocuklar için önemli olduğunu sonuçlandırmıştır. Prenatal sigara içmenin hırıltı ile olan ilişkisi tüm yaşlarda pozitifken,

prenatal annenin sigara içmesi ile astım arasındaki ilişki yaşla birlikte zayıflamaktadır. Astım ile pasif sigara içme arasındaki ilişki hırıltıdan daha zayıftır. Gilliland ve ark., ETS maruziyetinin çocuğun glutatyon-S-transferaz (GSTM1) genotipi tarafından değiştirildiğini bulmuşlardır, ancak bu sadece bebeklerdeki akciğer fonksiyonunun etkilerini değiştirebilir. Sonraki çocukluk çağı astımını etkilemeyebilir (A.g.e.).

Annelerin, babaların ve büyükannenin sigara içmelerinin hepsi zararlı olarak kabul edilmiştir. ETS maruziyetinin astım gelişimi üzerindeki riski, özellikle büyükannenin sigara içmesi yoluyla iki nesil boyunca aktarılabilir. Sadece annenin hamilelik döneminde büyükannenin sigara içmesi, annenin sigara içmesinden bağımsız olarak torun astımı için bir risk faktörü olmuştur. Ancak bir çocuğun astım gelişimi en yüksek riski taşıırken, hem büyükannenin hem de annenin hamilelik döneminde sigara içmesi durumunda ortaya çıkmıştır (A.g.e.).

Astım önlenmesi açısından özellikle ilgi çeken üç hava kirleticisi; parçacık madde, ozon ve azot oksitleridir. Dizel partiküllerinin astım gelişimi için yardımcı etkisi olabilir. Sosyoekonomik durum (SED) ve maruz kalma miktarı, trafik kaynaklı kirleticilerin etkisini de etkileyebilecek karıştırıcı faktörlerdir. Daha sıkı, kirlilik alanlarına yakın yaşayan düşük gelirli azınlık çocukları, astım riski yüksek gibi görünmektedir. Prenatal yerleşim yerindeki yol yoğunluğu ve otoyola yakınlık da astımı etkileyebilir. Patel ve ark., bireyin otoyola olan mevcut yakınlığı ile sadece prenatal veya erken çocukluk dönemindeki yakınlığı arasında daha güçlü bir ilişki olduğunu gözlemlemişlerdir. Bu, astım üzerindeki birikmiş kirlenici maruziyetinin önemini göstermektedir (A.g.e.).

Trafik kaynaklı hava kirleticileri de yoğun bir şekilde araştırılmıştır. Yoğun trafikli yolların yakınında yaşayan çocuklarda astım hastanelere yatışları artmış, akciğer fonksiyonu azalmış ve hırıltılı solunum ve alerjik rinitin yaygınlığı ve şiddeti artmıştır. Birçok çalışmada trafik kaynaklı kirlilik ile okul çağındaki çocuklarda doktor tarafından teşhis edilen astım arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur. Son bir çalışma, açık havadaki kirlenicilere maruz kalmanın, sadece anne karnında ve bebeklik döneminde ETS'ye maruz kalan çocuklar için önemli olabileceğini öne sürmektedir (A.g.e.).

3.4.6. Mikrobiyal Etkiler

Virüs enfeksiyonları: Erken yaşta solunum yolu viral hastalıkları, astım olasılığının artmasıyla ilişkilendirilmiştir. Özellikle solunum sinsityal virüsü (RSV) ve

insan rinovirüsü(HRV), astım gelişiminde potansiyel önemli faktörler olarak gösterilmiştir. Tucson Çocukların Solunum Yolu Çalışması, çocukluk çağında hırıltı ile ilişkili birkaç potansiyel risk faktörünü tanımlamıştır. Aile büyüklüğü, doğum sırası ve çocuk bakımı katılımı, viral enfeksiyonlara maruziyeti etkileyebilir ve erken yaşta hırıltı riskini artırabilir. Ancak okul çağında kalıcı astım olasılığını azaltabilir (Propp, Becker, 2013).

Son zamanlarda, insan rinovirüsü (HRV) ile ilişkili hırıltı ataklarının, RSV'ye bağlıhırıltıdan daha güçlü bir okul çağı astım belirleyici olduğu bulunmuştur. Astımın Çocukluk Kökenleri Çalışması (COAST) yüksek riskli çocukların incelendiği bir çalışmada, HRV ile ilişkili hırıltı nöbetleri bebeklik dönemindeki katılımcıların ilk 3 yaşında ve 6 yaşında astım için en önemli belirleyiciler olduğu bulunmuştur. Ayrıca Çalışkan ve meslektaşları HRV hırıltı nöbetleriyle ilişkili bir gen-çevre etkileşimi tespit edebilmiştir (A.g.e.).

3.4.7. Mikrobiyota

"Temizlik hipotezi" ve daha yakın zamanda ortaya atılan "mikroflora hipotezi", mikrobiyota ile etkileşimin aslında astımın önlenmesi açısından faydalı olabileceğini öne sürmektedir. Çalışmalar, ahırlara maruz kaldıkları ve çiğ süt tükettikleri çiftliklerde büyüyen çocuklarda astım ve alerji riskinin daha düşük olduğunu göstermiştir.

Yatak odalarında bakteri kaynaklı lipopolisakkarit endotoksininin yüksek seviyelerine sahip olduğu yerlerde daha düşük astım insidansı gözlenmiştir. Anne yatağında daha fazla toz, hücre dışı polisakkaritler ve endotoksinin bulunması, daha düşük astım insidansı ile ilişkilendirilmiştir. Çiftçiler, tarım topluluğunda daha yaygın olan çiftlik hayvanlarının çiğ süt tüketimi gibi diğer yollarla astım koruyucu mikrobiyota ile temas edebilirler. Benzer şekilde, özellikle köpeklerin bulunduğu evlerde endotoksin seviyeleri daha yüksektir ve bu evlerdeki çocuklarda daha az alerji görülür (Propp, Becker, 2013).

3.4.8. Psikososyal Faktörler

Bir çocuğun maruz kaldığı sosyal çevre, astımın gelişimine ve şiddetine katkıda bulunabilir. Daha düşük sosyoekonomik durumun, yüksek astım prevalans oranları ve hastaneyeyatışlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Henüz cevaplanması gereken soru ise erken yaşamda dahadüşük sosyoekonomik durumun ileriki yaşlarda astım için daha fazla

hassasiyet oluşturup oluşturmadıdır. Konuyla ilgili yapılan çoğu çalışma kesitsel niteliktedir ve mevcut sosyoekonomik durum ile ocuk sağlığı üzerinde birçok ilişki bulunmuştur. Düşük sosyoekonomik düzeyle ilişkili olarak daha yüksek ebeveyn stres düzeyleri, bebeklerde hırıltı riskinde artışla ilişkili olabilir. Prenatal annelerin stresinin, yüksek kordon kanı IgE düzeyi ile ilişkili olduğu ve çocukluk ağı hırıltısı, astım, egzama ve alerjik rinit ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca doğumdan erken okul çağına kadar devam eden anne kaynaklı sıkıntının, çocukta astım riskinin artmasıyla ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu ilişkiler, çocuktaki stres düzeyindeki artışla açıklanamaz, bu da Wright ve arkadaşları tarafından fetal immün gelişimsel süreçler üzerinde hipotalamus-hipofiz-böbrek üstü bezi ekseninin önerilmesine yol açmıştır. Bu doğrultuda, erken yaşta sürekli annelerin stresine maruz kalmış olan astımlı okul çağındaki çocuklarda daha düşük kortizol yanıtı gösterildiği belirtilmiştir (Propp, Becker, 2013).

Psikolojik stres, astım ataklarının neden oluşumunda önemli bir rol oynadığı uzun zamandır düşünölmekte olup, astımlı hastaların %35'inde tetikleyici bir faktör olduğuna inanılmaktadır. Yirminci yüzyılın ilk yarısında, astımlı hastaları dinlenme tedavisi için dağlara veya deniz kenarına göndermek yaygındı. Ancak son bir sistemik inceleme, psikolojik faktörlerin şiddetli veya ölümcöl astım atakları riskini artırdığına dair sağlam kanıtlar bulamamıştır. Bununla birlikte; fare çalışmaları, kısa süreli stresin bronşiyal enflamasyonu azalttığını, ancak kronik stresin bunu artırdığını göstermiştir (A.g.e.).

3.5. ASTIMIN BİRİNCİL ÖNLENMESİ MÜMKÜN MÜ?

Van Schayck ve diğerlerinin yaptığı bir meta-analiz, tek bir maruziyete (mono-alerjen) odaklanan müdahale çalışmalarının astım gelişimini anlamlı şekilde etkilemediğini ancak çok yönlü müdahalelerin astım önlemede kanıtlar olduğunu göstermiştir. 5 yaşın altındaki çok yönlü alerjen azaltma çalışmaları göz önüne alındığında, Isleof Wight alışması, Kanada astım birincil önleme alışması (CAPPS) ve Hollanda'daki ocuklarda Astımın Önlenmesi (PREVASC) alışması astım önlemedeki etkisi anlamlıydı. İki çok yönlü çalışmanın 5 yaşın üstündeki çocuklarla ilgili yayınlanmış verileri vardı. 5 yaşından küçük ve 5 yaşından büyük çocuklar için önemli bir etki gösterdiler.

Isleof Wight alışması, erken yaşam müdahalesinin 18 yaşına kadar süren olumlu faydalarını göstermiştir. Bununla birlikte, müdahalenin hangi bileşenlerinin önemli olduğu ve hangi özel mekanistik değişikliklerin ortaya çıktığı tam olarak

belirsizliğini korumaktadır. Genetik ve çevresel faktörlerin birçok yönünü değerlendiren Kanada sağlıklı bebek gelişim (CHILd) çalışması gibi büyük popülasyon temelli çalışmalar, gelecekteki önleme denemelerine daha iyi bilgi sağlamak için kritik olacaktır. Özellikle Global Allerji ve Astım Avrupa Ağı (GA2 LEN) girişimi tarafından gösterilen etkili bir yaklaşım, bir dizi Avrupa doğum kohortunu bir araya getirerek çalışma tasarımlarını, maruziyetleri ve sonuçları karşılaştırarak bireysel doğum kohortlarının gücünü artırmaktır (Propp, Becker, 2013).

3.6. ASTIM TANISI

3.6.1. Skorlama Sistemleri ve Tanı Kriterleri

Son 2 yıl içinde astım tanısını kolaylaştırmak ve sağlık sağlayıcılara astım şiddetini ölçmelerine yardımcı olmak için yeni skorlama sistemleri ve araçların geliştirilmesinde önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Örneğin, Biagini Myers ve arkadaşları, Pediatrik Astım Risk Skoru kullanarak genç çocuklarda astım gelişimini öngörmek için nicel bir araç geliştirdi. Genel olarak Pediatrik Astım Risk Skoru, hafif ila orta şiddette astımı olan çocuklarda astım prediktif indeksinden daha iyi performans gösterdi. Fitzpatrick ve arkadaşları, astım kontrolünün 4 alanını kullanarak ergenler ve yetişkinler için astım şiddetinin sürekli bir ölçüsü olan Astım Şiddet Skorlama Sistemi'ni oluşturdu. Bu aracın kabul edilebilir ölçme özelliklerine ve astım yaşam kalitesindeki değişikliklere yanıt verebilme yeteneğine sahip olduğu bulundu. Visness ve arkadaşları, astım tanımları için konsensüs yönergelerine olan ihtiyacı vurguladı. Çocukların Solunum ve Çevre Çalışma Grubu'ndan alınan verilerle 4 farklı astım tanımını karşılaştırdıkları uygulamada, yalnızca klinik temele dayalı olarak yapılan astım tanısında önemli farklılıklar bulunduğunu ve bu durumun yanıltıcı olabileceğini gösterdiler (Miller, Grayson, Strothman, 2021).

3.6.2. Hava Yolu Fizyolojisi ve İnflamasyon Ölçümleri

Son 2 yıl hava yolu fizyolojisinin yeni ölçümlerinin geliştirilmesine de yol açmıştır. Bunlar arasında elektronik burun soluk izlerinin kullanımı da bulunmaktadır. Abdel-Aziz ve arkadaşları, non-invaziv elektronik burun teknolojisinin astımlı hastalarda atopiyi tespit etme yeteneğini araştırdı. 4 bağımsız astım kohortu kullanarak, soluk verilen uçucu organik bileşiklerin sinyallerinin astımlı hastaları atopiye göre uygun bir şekilde

sınıflandırabildiğini buldular. Brinkman ve arkadaşları, ağır astım fenotiplerini tespit etmeyi amaçladı ve ağır astımlı yetişkinlerden alınan soluk örneklerini ve elektronik burun teknolojisini kullandı. Örnekler, sistemik inflamatuvar belirteçler ve anti-inflamatuvar ilaç kullanımı desenleri açısından farklılık gösteren 3 ağır astım fenotipi ortaya koydu. Akciğer ventilasyonu anlayışımız, Bell ve arkadaşları tarafından da genişletildi. Çalışmada, erişkin astımlı hastalar ve sağlıklı gönüllülerde küçük hava yolundaki ventilasyon heterojenite belirleyicileri R5-R20 ve Sacin'in mekansal belirleyicilerini anlamak için ilk kantitatif fonksiyonel bilgisayarlı tomografi görüntüleme çalışması yapıldı. Normal olmayan küçük hava yolundaki ventilasyon heterojenite ölçümleri gösteren astımlı hastalar, küçük hava yolu hastalığı ve akciğerin alt bölgelerinde azalmış ventilasyon gösterdi ve bunun inhale edilen tedavilerin etkinliğini etkilemesi bekleniyordu (Miller, Grayson, Strothman, 2021).

3.6.3. Genomik, Transkriptomik, Metilomik, Proteomik Ve Metabolomik Profil Oluşturma

Son 2 yıl genetik alanında önemli ilerlemeler getirmiştir, özellikle belirli lokuslarla ilgili olanlar. Çocuklarda Çocuk Solunum ve Çevre Çalışma Grubu konsorsiyumundan Ober ve arkadaşları, çocukluk çağı astımıyla ilişkili en yaygın lokusu, 17q12-21'i ayrıntılı bir şekilde haritalandırmayı amaçlayan bir genetik ilişki çalışması gerçekleştirdi; hava yolu epitelindeki Gasdermin B ifadesini düzenleyen SNP'lerin çocukluk çağı astımında önemli olabileceğini bildirdiler, ancak 17q12-21 genetik varyantlarının çocukluk çağı hırıltı fenotipleriyle ilişkili olup olmadığı daha az araştırılmıştı. Hallmark ve arkadaşları, 7 Amerikan doğum kohortundan elde edilen verileri kullanarak 17q12-21'in bir "hırıltı lokusu" olduğunu gösterdi ve bu ilişkinin tüm hırıltı yapan çocuklarda yaygın olan solunum yolu enfeksiyonlarına erken yaşta duyarlılığı yansıtabileceğini ortaya koydu. IL-33 SNP'leri de astımla tutarlı bir şekilde ilişkilendirilmiştir, ancak işlevleri hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır. Ketelaar ve arkadaşları, regresyon modellemesi kullanarak IL-33 lokusundaki genetik sinyallerin genel nüfusta kan eosinofil sayılarıyla ve eozinofilik astma fenotipiyle ilişkili olduğunu buldular. Bu sinyaller, hava yolu epitelindeki IL-33 seviyelerini etkiliyordu (Miller, Grayson, Strothman, 2021).

Vince ve arkadaşları, HLADRB1*09:01'in daha yüksek toplam IgE seviyeleriyle ilişkili olduğunu buldular. Bu, astımlı Afrika kökenli bireylerde bir HLA alelinin toplam

IgE seviyeleriyle ilişkilendirildiği ilk kez gösterilen bir durumdur. Astım için ICS tedavisinin kullanımı uzun süredir tedavinin temel taşı olarak kabul edilmiştir. Levin ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışma, çeşitli nüfus gruplarında ICS yanıtını tahmin eden genetik belirleyicileri belirlemeyi amaçladı. Çoklu nüfus gruplarında ICS tedavisine yanıtı etkileyen rs3827907 adlı bir varyant tespit ettiler ve bu etkinin muhtemelen eozinofil üzerinden gerçekleştiğini düşündüler. Genom çapında ilişki çalışmalarında başka genetik çığır açmalar da yaşandı. Shrine ve arkadaşları, orta ila şiddetli astım ile ilişkili 24 genomik sinyal tespit ettiler ve mukus üretimini düzenleyen 3 yeni sinyal buldular. Pividori ve arkadaşları, hem çocukluk çağı hem de yetişkin başlangıçlı astımın ilk büyük ölçekli genom çapında ilişki çalışmasını bildirdi. 61 bağımsız astım lokusu tespit ettiler, bunların 23'ü çocukluk başlangıçlı, 1'i yetişkin başlangıçlı ve 37'si paylaşılan lokuslardı ve çocukluk başlangıçlı astım için etki büyüklüğü daha fazlaydı (A.g.e.).

Son 2 yıl, transkriptomik alanında da ilerlemeler getirmiştir ve burun ve hava yoluepitel hücreleri hakkında yeni bilgiler elde edilmiştir. Kicic ve arkadaşları, üst ve alt havayolu epitel hücrelerinde RNA dizilemesi yapmış ve transkripsiyonel bileşimin büyük ölçüde korunduğunu göstermişlerdir, bu da birleşik bir hava yolunun varlığını desteklemektedir. Korde ve arkadaşları, alerjik hava yolu inflamasyonunda endotel mikroRNA-1'in rolünü belirlemeye çalışmışlardır. Astımlı hastalarda serum mikroRNA-1 seviyelerinin balgam eosinofili, hava yolu tıkanıklığı ve hastaneye yatış sayısı ile ters orantılı olduğunu bulmuşlar ve mikroRNA-1'in astımlı hastalarda terapötik potansiyele sahip olabileceğini öne sürmüşlerdir. DNA metilasyon profillemesinde de ilerlemeler yaşanmıştır. Qi ve arkadaşları, astım ve rinitis biyobelirteçleri olarak hizmet edebilecek tekrarlanabilir DNA metilasyon siteleri belirlemişlerdir. Belirli bir CpG sitesinin metilasyonunun okul sırasında evcil hayvan maruziyetiyle pozitif bir ilişkisi bulunmuştur. Chen ve arkadaşları, erken yaşamda yetersiz beslenmenin CD41 T hücrelerinde rapamisin 1'ye bağımlı glikoliz artışı ve TH2 sitokin lokusu hipometilasyonu yoluyla TH2 eğiliminde artışa neden olarak astıma duyarlılığı artırdığını göstermişlerdir (A.g.e.).

Reese ve arkadaşları, Pregnancy And Childhood Epigenetics konsorsiyumundan potansiyel olarak yeni biyobelirteçler keşfetmişlerdir. Yeni doğanlarda, prospektif analizlerde veya okul çağı çocuklarında çapraz kesit olarak, kandan CpG metilasyonu ile ilişkili okul çağı astımının epigenom geniş kapsamlı metaanalizleri belirlenmiştir. Yol analizleri, astım ile ilişkili bağışıklık süreçleri için zenginleşme ve yeni doğanlarda ve çocuklarda zenginleşen yollarda örtüşme bulmuşlardır. Son olarak hava yolu proteomik

imzaların kullanışlılığının değerlendirilmesinde ilerleme kaydedilmiştir. Bu ilerleme sputum supernatanlarından ölçülenler de dahil olmak üzere, UBIOPRED çalışma grubu tarafından astımlı hastaları 10 küme veya proteotip ile sınıflandıran proteomik ölçümleri içermektedir. Bunlar, farklı şekilde aktive olan temel mekanizmaları keşfetmek için transkriptomik işaretleyicilerle eşleştirilmiştir. Lee Sarwar ve arkadaşları, daha bütünleştirici bir yaklaşım kullanmışlar ve dışkı ve kan örneklerinin metabolomik profillemesini ve 16S rRNA dizilemesi kullanarak bağırsak mikrobiyom ölçümlerini içirmiştir. 3 yaşında astım ile çoklu doymamış yağ asitleri ve diğer lipitler arasında ters bir ilişki bulmuşlardır. Astım ile ilişkili bakteriyel taksonlar, plazma metabolitleri ve emzirmeme ve et tüketimi gibi beslenme faktörleri, astım ile ilişkili metabolitlerle ilişkilendirilmiştir (A.g.e.).

3.6.4. Tedavi

Son 2 yıl astım kılavuzlarının ve hastaların farmakolojik yönetiminin güncellenmesini getirdi . Aralık 2020'de güncellenen Ulusal Astım Eğitim ve Önleme Programı (NAEPP) kılavuzları yayınlandı ve aralıklı kortikosteroid (ICS) kullanımı ve ihtiyaç duyulan anında budesonid-formoterol (yani tek doz bakım ve rahatlatıcı tedavi) kullanımı konusunda öneriler getirdi. Kılavuzlar, daha önce uzun vadeli etkinlik ve güvenlikleri bilinmeyen bronş termoplasti gözden geçirildi. Ancak daha yeni bir çalışma, bronş termoplastisinin etkinliğinin 10 yıl veya daha fazla süreyle sürdüğünü ve hastalar için kabul edilebilir bir güvenlik profiline sahip olduğunu bulmuştur. Son 2 yıl, ICS ve uzun etkili beta-agonist (LABA) tedavilerinin benzersiz rollerine dair heyecan verici bilgileri de getirmiştir. Örneğin, African American ergenler ve yetişkinlerin bir LABA eklenmesine üstün bir yanıt göstermesine karşın, Wechsler ve arkadaşları, kötü kontrol edilen astımı olan African American çocukların neredeyse yarısının ICS dozunun artırılmasına üstün bir yanıt gösterdiğini bulmuşlardır. O'Byrne ve arkadaşları, ihtiyaç duyulan budesonid-formoterol kullanımını (yani tek doz bakım ve rahatlatıcı tedavi) incelemişler ve hafif astımda ihtiyaç duyulan budesonid-formoterolün tek bir gün daha yüksek kullanım sonrası ciddi kötüleşmelerin kısa süreli riskini azalttığını bulmuşlardır. Weinstein ve arkadaşları, formoterolün mometazon furoat bakım tedavisine eklenmesinin ciddi astımla ilişkili olay riskini artırmadığını ve astım kötüleşmeleri riskini azalttığını bulmuşlardır (Miller, Grayson, Strothman, 2021).

Palladium çalışması, bir kez günlük ICS ve LABA dozunun, ICS monoterapisiyle karşılaştırıldığında hafta 26'da akciğer fonksiyonunu iyileştirdiğini gösterdi; yüksek doz bir kez günlük ICS-LABA dozunun, çukur FEV1 iyileştirmesi açısından geleneksel iki kez günlük ICS-LABA dozundan aşağı kalır yanı olmadığını buldu. Ayrıca, biyolojik tedavi alanında da birçok ilerleme kaydedilmiştir. Busse ve arkadaşları, 2 yıl boyunca uygulanan benralizumabın, Efficacy and Safety Study of Benralizumab Added to High- dose Inhaled Corticosteroid Plus LABA in Patients with Uncontrolled Asthma ve Efficacy and Safety Study of Benralizumab in Adults and Adolescents Inadequately Controlled on Inhaled Corticosteroid Plus Long-acting b2 Agonist çalışmalarında 1 yıl boyunca gözlemlenen güvenlik ve tolerabilite profiline benzer bir profili olduğunu göstermiştir. Ayrıca, benralizumab tarafından uzun süreli eozinofil depletionu yeni olumsuz sonuçlara yol açmamıştır. Daha önceki ana randomize kontrollü çalışmalarda gösterilen etkinlik ölçümlerinde (kötüleşme oranı, akciğer fonksiyonu ve astım semptomları) iyileştirmeler sürdürülmüştür. Benralizumabın 3 yıl boyunca 4 veya 8 haftada bir 30 mg dozunda kullanılması, İnhal Kortikosteroid Plus LABA Alan Astımlı Yetişkin ve Ergenlerde Benralizumabın Güvenlik ve Tolerabilitesini Değerlendirmek İçin Uzun Süreli Güvenlik Uzantı Çalışması (BORA) çalışmasında 86 ergen hastada astımın tedavisinde güvenli ve etkili olmuştur. Şiddetli eozinofilik astımı olan hastalarda mepolizumabın uzun vadeli güvenlik ve etkinliği Khatri ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir. Mepolizumab, olumsuz etkisi oluşturacak antikörlerin oluşumu olmadan klinik etkinliği korumuştur. Birkaç biyolojik ürünün FDA onayı almış ve şu anda klinik kullanımda olduğu bilinmesine rağmen, diğer potansiyel yeni tedaviler için araştırmalar devam etmektedir (A.g.e.).

Örneğin, son 2 yıl timik stromal lenfopoietini bloke eden bir insan mAb olan tezepelumabın kullanımı hakkında yeni bilgiler getirmiştir. Menzies-Gow ve arkadaşları, şiddetli kontrolsüz astımı olan hastalara tezepelumab uygulananların, plasebo alanlara göre daha az kötüleşme, daha iyi akciğer fonksiyonu, astım kontrolü ve yaşam kalitesine sahip olduğunu bulmuşlardır. Brightling ve arkadaşları, prostaglandin D2 reseptör antagonist olan fevipiprant ile tedavinin, astım hastalarının faz 2 denemelerinde sputum eozinofillerini azalttığını ve akciğer fonksiyonunu iyileştirdiğini göstermişlerdir. Her iki çalışma da çoklu test düzeltmeleri yapıldıktan sonra astım kötüleşmelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma göstermemiş, ancak istikrarlı bir şekilde kötüleşme oranlarında mütevazı azalmalar göstermiştir. Son olarak, alerji ve immünoloji alanı,

şiddetli astım tedavisi için FDA tarafından onaylanan ilk biyolojik ürün olan omalizumab hakkında ek veriler toplamaya devam etmektedir. Namazy ve arkadaşları, Xolair (omalizumab) Kullanımı ve Güvenliği Gözlem Çalışması'ndan (EXPECT) elde edilen sonuçları karşılaştırdı. Bu gebelik kayıt defterinde, omalizumab ile tedavi edilenler, omalizumab ile tedavi edilmeyen gebelerin hastalık açısından eşleştirilmiş bir nüfusuyla karşılaştırıldı ve omalizumab ile maruz kalan gebeler arasında büyük doğuştan anomalilerin artmış riskine dair kanıt bulunmadı (A.g.e.).

3.7. ANA (ÖNEMLİ) KONULAR/ İLERLEMELER

- Astım, çocukluk çağıının en yaygın kronik hastalığı haline gelmiş ve son birkaç on yılda epidemik boyutlara ulaşmıştır.
- 'Hijyen hipotezi', erken yaşta mikrobiyotaya maruz kalmanın astım gelişimi karşısında faydalı olabileceğini öne sürmektedir.
- Bununla birlikte, erken yaşta bazı solunum yolu viral enfeksiyonları astım olasılığının artmasıyla ilişkilendirilmiştir. Son zamanlarda, solunum sinsityalvirüs yerine insan rinovirüs ile gelişen hırıltılı atakların sürekli astım ile yüksek derecede ilişkili olduğu gösterilmiştir.
- Özellikle tütün dumanı gibi kirlleticiler, astım riskinde artışla ilişkilidir.
- Astım önlemede emzirmenin faydalı etkisi tartışmalıdır ve emzirme ile astımın önlenmesi konusunda ailelere tavsiyede bulunurken dikkatli olunmalıdır. Bununla birlikte, emzirme diğer faydaları için teşvik edilmelidir.
- Katı gıdalara geçişi 4-6 aydan daha uzun süre geciktirmek için bir neden yoktur ve bazı katı gıdaların erken tanıtılması alerji riskini önleyebilir.
- Erken yaşta evcil hayvanlarla temas astım prevalansı ile ilişkilendirilmemiştir. Aslında, evde köpek bulundurma ile astım ile daha az ilişkili olabileceği gözlenmiştir.
- İlk yaşta antibiyotik kullanımı ve parasetamol alımı astım riski ile ilişkili olabilir.
- Erken yaşta stres daha fazla astım ile ilişkilendirilmiştir.
- Astımın önlenmesinde çok yönlü müdahaleler etkili olmuştur, oysa tek bir müdahale (örneğin, toz akarı maruziyetinin ortadan kaldırılması) işe

yaramamıştır.

- Astmada cinsiyet farklılıkları, ergen erkeklerde azalma ve ergen kızlarda nispeten sabitkalma oranlarına yol açmıştır. 18 ila 23 yaş arasındaki çocuklarda astım remisyonunun öngörücüleri, FEV1/zorlu vitalkapasite bozukluğu düzeyi, daha düşük hava yolu duyarlılığı ve başlangıçtaki serum eozinofil sayısıdır.
- Solunum yolu viral enfeksiyonları, astımın gelişimi, fenotipi ve alevlenmesini etkilerken, ILC2'lerle yeni bağlantılar ortaya çıkmıştır ve hava yolu epiteli, virüslerin ve allerjenlerin etkileşimine ve stresin nasıl sürükleyebileceğine ilişkin bağışıklık süreçlerinin bir yeri olarak önem kazanmıştır.
- Yeni puanlama sistemleri ve araçlar, astımın tanısını kolaylaştırabilir ve sağlayıcıların astım şiddetini ölçmesine ve hava yolu fizyolojisini değerlendirmesine yardımcı olabilir.
- Hassas tanımlar, genomik, transkriptomik, metilomik, proteomik ve metabolomik profillemenin ilerlemelerini içeren özellikler sunmaktadır.
- NAEPP astım kılavuzlarındaki güncellemeler ve ek çalışmalar, hastaların yeni farmakolojik tedavisini desteklemektedir (Propp, Becker, 2013).

SONUÇ VE TARTIŞMA

Astımın bir iltihabi bozukluk olduğu uzun yıllardır bilinmektedir, ancak artık küçük hava yollarındaki iltihaplanma ve diğer patofizyolojik değişikliklerin astımın tüm evrelerinde önemli olduğuna dair birikmekte olan kanıtlar bulunmaktadır. Bu nedenle, akciğerin hem büyük hem de küçük hava yollarındaki iltihabın baskılanması için tedavi yönlendirilmelidir. Küçük hava yollarındaki iltihabın kontrolü, astımın erken evrelerinde özellikle önemlidir. Pulmoner fonksiyon testlerinin spesifiklik, duyarlılık ve tutarlılık eksikliği nedeniyle küçük hava yollarındaki değişiklikleri ölçme zorluğu, bu hava yollarının astımdaki rolünün önemli ölçüde hafife alınmasına neden olmuştur. Yeni HRCT teknikleri, küçük hava yollarındaki anormallikleri değerlendirmek için ilerlemelere yol açmış olsa da, hala yeterince küçük hava yolu fonksiyonunu ölçen tek bir yöntem bulunmamaktadır. Bu nedenle, klinisyenler hastalarının durumunu değerlendirirken objektif ölçümlerle klinik korelasyonları birleştirmeyi düşünmelidir. Günümüzdeki anlayış astımı bir inflamatuvar hastalık olarak tanımlar. Ancak, son kanıtlar inflamatuvar sürecin akciğerin en uç bölgelerine ve hatta ötesine, burun ve kemik iliği gibi sistemik bileşenleri içeren alanlara kadar uzandığını göstermektedir (Bjermer, 2001)

1956'da pMDI'nin tanıtılmasının ardından son 50 yılda astım için farklı türde inhalettedavilerin gelişimini vurgulamıştır. İlk olarak non-selektif beta-agonistler olan adrenalini ve izoprenalini, erken 1970'lerde seçici kısa etkili beta-agonist (SABA) salbutamol ve inhale kortikosteroidler (ICS) takip etmiştir; ICS ve gerektiğinde SABA'larla tedavi, hala bugün astım yönetiminin temelidir. Sodyum kromoglikat, 1960'ların sonlarında kuru toz inhaler olarak kullanıma sunuldu, ancak zayıf anti inflamatuvar etkisi nedeniyle kullanımı şu anda çok sınırlıdır. Uzun etkili beta-agonistlerin (LABA'lar) ortaya çıkması 1990'larda gerçekleşti (Crompton, 2006)

Son 2 yılda astımın doğal seyri, risk faktörleri, mekanizmaları ve optimal tedavisi konusunda birçok ilerleme kaydedilmiştir. Yukarıda belirtildiği gibi, birçok bulgu hastalık ilerlemesinin ve müdahalelerin tahmininde yeni olanaklar açmıştır. Mekanistik çalışmalar alanı standart TH2 paradigmasından daha da uzaklaştırmış ve "astım" olarak adlandırdığımız hastalığın karmaşıklığını ortaya koymuştur. Gelecekteki mekanistik araştırmalar, standart TH2 paradigmasının ötesindeki bu yollar ve hücreler üzerinde odaklanmaya devam etmelidir. Bu yaklaşım, bu hastalığın temelindeki klinik, immün ve çokomik yanıtın değişkenliğini daha iyi anlamamıza yol açacaktır. Son 2 yılda yapılan çalışmalar arasında, triptaz veya galectin-10'e karşı antikör tedavileri, ILC

hücrelerinin hava yollarına yönelik toplanmasını veya metabolizmalarını etkileyen ajanlar ve epitelyalşeker bileşiklerini düzenleyen çalışmalar gibi, astımın tedavi ve önlenmesinde değişiklik yapma potansiyeline sahip olan spesifik örnekler bulunmaktadır. Bu ilerlemelerin birçoğu hayvan modellerinde yapılmış olsa da, insanlara olan ilişkisini göstermek için ek araştırmaların önemli olduğunu belirtmek gerekir. Ayrıca, yeni terapötiklere verilen yanıtların ve yanıtı kalmanın mekanizmalarını ve astım fenotipleri arasındaki farklılıkları daha iyi anlamak da faydalı olacaktır. Yine de, sadece son 2 yılda kaydedilenlerle büyük ve etkili olmuştur (Miller, Grayson, Strothman, 2021).

Astımın sistemik bir bozukluk olduğu görüşü, astım için sistemik tedavilerin kullanımını desteklemektedir. Astımın tedavisine yönelik ilk yaklaşım sistemik olarak olmuş olsa da, erken dönem oral tedaviler ciddi yan etki profilleri ile ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle, sistemik yan etkileri azaltmak amacıyla inhalasyon tedavileri geliştirilmiştir. Bununla birlikte, kortikosteroidler gibi inhalasyon tedavileri, akciğer dışında birçok organı etkileyebilen spesifik olmayan bir anti-inflamatuar etkiye sahiptir. Bu etkiler, inhalasyon yoluyla alınan ilacın gastrointestinal ve pulmoner emilimi sonucunda ortaya çıkar. İnhalasyon tedavileri, büyük hava yollarındaki iltihabı azaltırken küçük hava yollarındaki iltihabı tedavi etmede o kadar etkili olmayabilir. İnhalasyon yapılan dozun çoğunluğu merkezi hava yollarına yerleşirken, sadece küçük bir kısmı periferik hava yollarına ulaşır. Ayrıca, inhalasyon tedavileri astımın sistemik yönünü tedavi etmez. Astımın artık hem sistemik hem de küçük hava yolu hastalığı olduğu anlaşıldığına göre, sistemik veya oral olarak uygulanabilen, küçük hava yollarına ulaşabilen ve hastalığa özgü mediatörleri hedefleyen bir tedaviye ihtiyaç vardır, hem akciğerde hem de sistemik olarak normal fizyolojik fonksiyonları etkilemeden. Lökotrien reseptör antagonistleri, bu yeni yaklaşımı sunan astım tedavisinde yeni bir ilaç sınıfının temsilcileridir. Anti-IgE ve sitokin antagonistleri buna başka örneklerdir ve diğer yeni tedavi stratejilerinin gelmesi beklenmektedir. Astım tedavisi için gelecek, astımda optimal hastalık sonuçlarını elde etmek için hastalığa özgü mediatörlerin kombinasyonunu hedeflemeye odaklanacaktır (Bjermer, 2001).

KAYNAKÇA

- Adams, A., & Saglani, S. (2013). Difficult-to-treat asthma in childhood. *Pediatric Drugs*, 15(3), 171-179.
- Agache, I., Akdis, C., Jutel, M., & Virchow, J. C. (2012). Untangling asthma phenotypes and endotypes. *Allergy*, 67(7), 835-846.
- Anonim, (2022, 15 Mart). *Astım: Türleri, nedenleri, belirtileri, tanı ve tedavisi*. Erişim Adresi: <https://www.anadolusaglik.org/blog/astim-turleri-nedenleri-belirtileri-tani-ve-tedavisi>.
- Barnthouse, M., & Jones, B. L. (2019). The impact of environmental chronic and toxic stress on asthma. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 57(3), 427-438.
- Bernstein, D. I. (2000). The natural history of adult asthma: What do we know?. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 5(84), 469-470.
- Bjermer, L. (2001). History and future perspectives of treating asthma as a systemic and small airways disease. *Respiratory Medicine*, 95(9), 703-719.
- Boulet, L. P., & O'Byrne, P. M. (2015). Asthma and exercise-induced bronchoconstriction in athletes. *New England Journal of Medicine*, 372(7), 641-648.
- Boulet, L. P., Reddel, H. K., Bateman, E., Pedersen, S., Fitz Gerald, J. M., & O'Byrne, P. M. (2019). The global initiative for asthma (GINA): 25 years later. *European Respiratory Journal*, 54(2), 1-9.
- Chipps, B. E. (2008). Asthma in infants and children. *Clinical Cornerstone*, 8(4), 44-61.
- Crompton, G. (2006). A brief history of inhaled asthma therapy over the last fifty years. *Primary Care Respiratory Journal*, 15(6), 326-331.
- Çaylı, Y. A., Şahin, S. ve Öner, L. (2018). kuru toz inhalerler: Formülasyonlar ve aerodinamik davranışlar. *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy*, 38(1), 39-52.
- Dow, A. (1998). Asthma in older people. *Clinical & Experimental Allergy*, 28(5), 195-202.
- Finkas, L. K., & Martin, R. (2016). Role of small airways in asthma. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, 36(3), 473-482.

- Fouladi, S., Masjedi, M., Hakemi, M. G., & Eskandari, N. (2019). The review of in vitro and in vivo studies over the glycyrrhizic acid as natural remedy option for treatment of allergic asthma. *Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology*, 18(1), 1-11.
- Gandler, A., Schulman, E. S., & Yoo, E. J. (2023). Improving asthma outcomes during pregnancy in underserved communities. *Immunology and Allergy Clinics*, 43(1) 199-208.
- Global Initiative for Asthma. (2019, 15 Mayıs), *Tedavisi zor ve ağır astım ergen ve yetişkin hastalarda tanı ve tedavi*. Erişim Adresi: www.ginasthma.org.
- Gordon, B. R. (2008). Asthma history and presentation. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 41(2), 375-385.
- Humbert, M., Holgate, S., Boulet, L.-P., & Bousquet, J. (2007). Asthma control or severity: That is the question. *Allergy*, 62(2), 95-101.
- Jones, T. L., Neville, D. M., & Chauhan, A. J. (2018). Diagnosis and treatment of severe asthma: A phenotype-based approach. *Clinical Medicine*, 18(2), 1-5.
- Kaufman, G. (2011). Asthma: Pathophysiology, diagnosis and management. *Nursing Standard*, 26(5), 48–57.
- Kwah, J. H., & Peters, A. T. (2019). Asthma in adults: Principles of treatment. *Allergy and Asthma Proceedings*, 40(6), 396–402.
- Martin, A. R., & Finlay, W. H. (2015). Nebulizers for drug delivery to the lungs. *Expert opinion on Drug Delivery*, 12(6), 889-900.
- McFadden, E. R., & Gilbert, I. A. (1994). Exercise-Induced asthma. *New England Journal of Medicine*, 330(19), 1362–1367.
- Miller, R. L., Grayson, M. H., & Strothman, K. (2021). Advances in asthma: New understandings of asthma's natural history, risk factors, underlying mechanisms, and clinical management. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 148(6), 1430-1441.
- Mokhtari-Zaer, A., Khazdair, M. R., & Boskabady, M. H. (2015). Smooth muscle relaxant activity of *Crocus sativus* (saffron) and its constituents: possible mechanisms. *Avicenna Journal of Phytomedicine*, 5(5), 365-375.

- Nair, P., Dasgupta, A., Brightling, C. E., & Chung, K. F. (2012). How to diagnose and phenotype asthma. *Clinics in Chest Medicine*, 33(3), 445–457.
- Propp, P., & Becker, A. (2013). Prevention of asthma: Where are we in the 21st century?. *Expert Review of Clinical Immunology*, 9(12), 1267-1278.
- Rahman, M. M., Bibi, S., Rahaman, M. S., Rahman, F., Islam, F., Khan, M. S., ... & Kamal, M. A. (2022). Natural therapeutics and nutraceuticals for lung diseases: traditional significance, phytochemistry, and pharmacology. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 150, 113-141.
- Roche, N., & Dekhuijzen, P. R. (2016). The evolution of pressurized metered-dose inhalers from early to modern devices. *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery*, 29(4), 311-327.
- Shepherd, J. M., Duddleston, D. N., Hicks, G. S., Low, A. K., Russell, L. D., & Brown, C. A. (2002). Asthma: A brief overview. *The American Journal of The Medical Sciences*, 324(4), 174-179.
- Sly, R. M. (1986). History of exercise-induced asthma. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 18(3), 314-317.
- Styger, G., Aboyade, O. M., Gibson, D., & Hughes, G. (2016). Tulbaghia—A Southern African phytomedicine. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 22(4), 255-261.
- Taghizadieh, A., Mohammadinasab, R., Ghazi-Sha'rbaf, J., & Safiri, S. (2020). The first description of asthma due to heart conditions in the history of medicine. *Chest*, 158(2), 461-463.
- The Lancet. (2015, 20 March). *Asthma—hope for the future?*. Retrieved from: https://www.haemochromatosis.org.uk/News/lancet-article-provokes-widespread-community-dismay?gad=1&gclid=EAIaIQobChMImISwq_y6gAMVNEtBAh2wugYQEAA YASAAEgLUZPD_BwE.
- Thorax. (1993, 10 December). *Nocturnal asthma*. Retrieved from: <https://thorax.bmj.com/content/thoraxjnl/48/2/100.full.pdf>.
- Tokem, Y. (2006). The use of complementary and alternative treatment in patients with asthma. *Tuberkuloz ve Toraks*, 54(2), 189-196.

- Urata, Y., Yoshida, S., Irie, Y., Tanigawa, T., Amayasu, H., Nakabayashi, M., & Akahori, K. (2002). Treatment of asthma patients with herbal medicine TJ-96: A randomized controlled trial. *Respiratory Medicine*, 96(6), 469-474.
- Yang, K. D. (2005). Asthma management issues in infancy and childhood. *Treatments in Respiratory Medicine*, 4(1), 9-20.
- Zhang, Y., Cheng, B. C. Y., Li, C., Tao, Y., Yu, C., Liu, X., ... & Luo, G. (2019). Characterization and comparison of Re-Du-Ning aerosol particles generated by different jet nebulizers. *RSC Advances*, 9(52), 30292-30301.



DİZİN**-A-**

Alerjenler, v, x, 52

Astım, 4, 5, v, 7, viii, xii, xiii, xiv, 1, 3, 4, 5, 7, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 23, 24, 27, 29, 39, 41, 42, 43, 45, 47, 49, 50, 52, 54, 57, 59, 60, 62, 65, 66

-B-

Beslenme, ix, x, 19, 50

-H-

Hırıltı, viii, 8, 9

-İ-

İlaç, x, xiii, 24, 29, 35, 52

İnhalasyon Yoluyla Tedavi, v, ix, 28

-K-

Kirleticiler, x, 53

-M-

Mikrobiyata, v

-N-

Nebül, xii, 33

-S-

Stres Önleme, v