ASTIM TANI ve TEDAVİSİ

Dr. Dilşad Mungan

Tanım

Astım hava yollarının kronik inflamatuar bir hastalığıdır, bu inflamatuar süreçte başlıca T lenfositler, eozinofiller ve mast hücreleri olmak üzere birçok hücre rol almaktadır. Sözü edilen inflamasyon hastalarda tekrarlayan ataklar halinde özellikle gece ve/veya sabah hırıltılı solunum, nefes darlığı, göğüste sıkıntı hissi ve öksürük semptomlarının ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Semptomlara kendiliğinden veya tedavi ile düzelen hava yolu obstrüksiyonu eşlik etmektedir. Mevcut inflamasyon nedeniyle çeşitli uyaranlara karşı havayollarında aşırı duyarlılık meydana gelmektedir.

Epidemiyoloji

Astımın görülme sıklığı ülkeden ülkeye hatta aynı ülkede bir bölgeden diğerine göre farklılık göstermektedir. Erişkin yaş grubunda astım sıklığının % 2 (Estonya) ila % 11.9 (Avustralya), çocukluk döneminde hırıltılı solunum (wheezing) sıklığının %2 (Endonezya) ila % 32 (İngiltere) arasında olduğu bildirilmektedir. Dünyada astımın en sık görüldüğü ülkeler; Avustralya, Yeni Zelanda, Kanada, İngiltere olup, düşük oranda rastlandığı toplumlar arasında; Kuzey Amerika kızılderilileri, eskimolar ve Afrikalılar sayılmaktadır. Avrupa ülkelerinde prevelansın % 5-10 arasında, ülkemizde ise çocukluk döneminde % 5-10, yetişkin dönemde % 2-6 arasında olduğu bildirilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre tüm dünyada 100 ila 150 milyon astımlı bulunmaktadır, ülkemizde ise yaklaşık 2.5 – 4 milyon astımlı olduğu tahmin edilmektedir.

Risk faktörleri

Risk faktörleri; kişiyi astıma yatkın kılan kişisel faktörler ve genetik olarak astıma yatkın olanlarda astım gelişimine yol açabilen çevresel faktörler olmak üzere 2 grupta toplanmaktadır:

RİSK FAKTÖRLERİ

KİŞİSEL FAKTÖRLER
- Genetik yatkınlık
- Atopi
- Havayolu aşırı duyarlılığı
- Cinsiyet
- Irk/ Etnik özellikler

ÇEVRESEL FAKTÖRLER
- Allerjenler
- Mesleksel ajanlar
- Hava kirliliği
- Solunum sistemi infeksiyonları
- Paraziter enfestasyonlar
- Sosyoekonomik düzey
- Aile büyüklüğü
- Diyet ve ilaçlar
- Obesite
- Sigara dumanı maruziyeti

Astımın genetik bir hastalık olduğuna dair yeterince veri bulunmaktadır. Ailesel birikim göstermesi, tek yumurta ikizlerinde ikisinde birden astım görülme oranının (konkordans) çift yumurta ikizlerinden daha fazla olması astımın genetik geçişli bir hastalık olduğunu destekleyen bulgulardır. Bu güne kadar astım ve atopi ile ilişkili birçok kromozom ve genetik mutasyon tanımlanmıştır. Ancak tanımlanan bu genlerin hiçbirisi kesin olarak astım ve atopinin patogenezi ile ilişkilendirilememiştir. Halen astım poligenik kompleks bir hastalık olarak ele alınmaktadır.

Allerjene maruziyet duyarlılık gelişmesi için çok önemli bir risk faktörü oluşturmaktadır. Kişinin duyarlı olduğu allerjenle karşılaşması astım semptomlarının ortya çıkmasına ve semptomların kalıcı hale gelmesine yol açmaktadır. İç ortam allerjenlerinden ev tozu akarları, hayvansal allerjenler (kedi, köpek), hamam böceği, mantarlar, dış ortam allerjenlerinden polenler ve mantarlar astım için risk faktörü olarak bilinmektedirler. Aktif ve pasif sigara dumanı maruziyeti astım için risk faktörleri arasında sayılmaktadır. Özellikle fetal yaşamda annenin içtiği sigara dumanına maruz kalan ve yaşamının ilk yıllarında evinde sigara içilen çocuklarda astım ve wheezing gelişme riskinin arttığı bildirilmektedir. Ancak pasif sigara maruziyetinin yetişkin dönemde başlayan astım için oluşturduğu risk yeterince bilinmemektedir. Bunların dışında iç ve dış ortam hava kirliliğinin astıma yol açtığına dair kesin veri olmamakla birlikte; sülfür dioksit, ozon, nitrojen oksit ve egsoz gazının bronş spazmını tetiklediği, havayolu aşırı duyarlılığını artırdığı ve allerjik yanıtı indükledikleri gösterilmiştir. Solunum sistemi infeksiyonlarının astımla ilişkileri oldukça kompleks ve hatta çelişkilidir; yaşamın erken döneminde geçirilen infeksiyonların atopi gelişimine karşı koruyucu ve astım riskini azaltıcı etkilerinin yanısıra çocukluk çağında geçirilen viral solunum sistemi infeksiyonları ile ileride astım gelişimi arasında anlamlı bir korelasyon olduğu öne sürülmektedir. Ancak akut viral solunum sistemi infeksiyonları hem çocuk hem de yetişkin yaş grubunda astım semptomlarında artmaya yol açmaktadır.

Patogenez

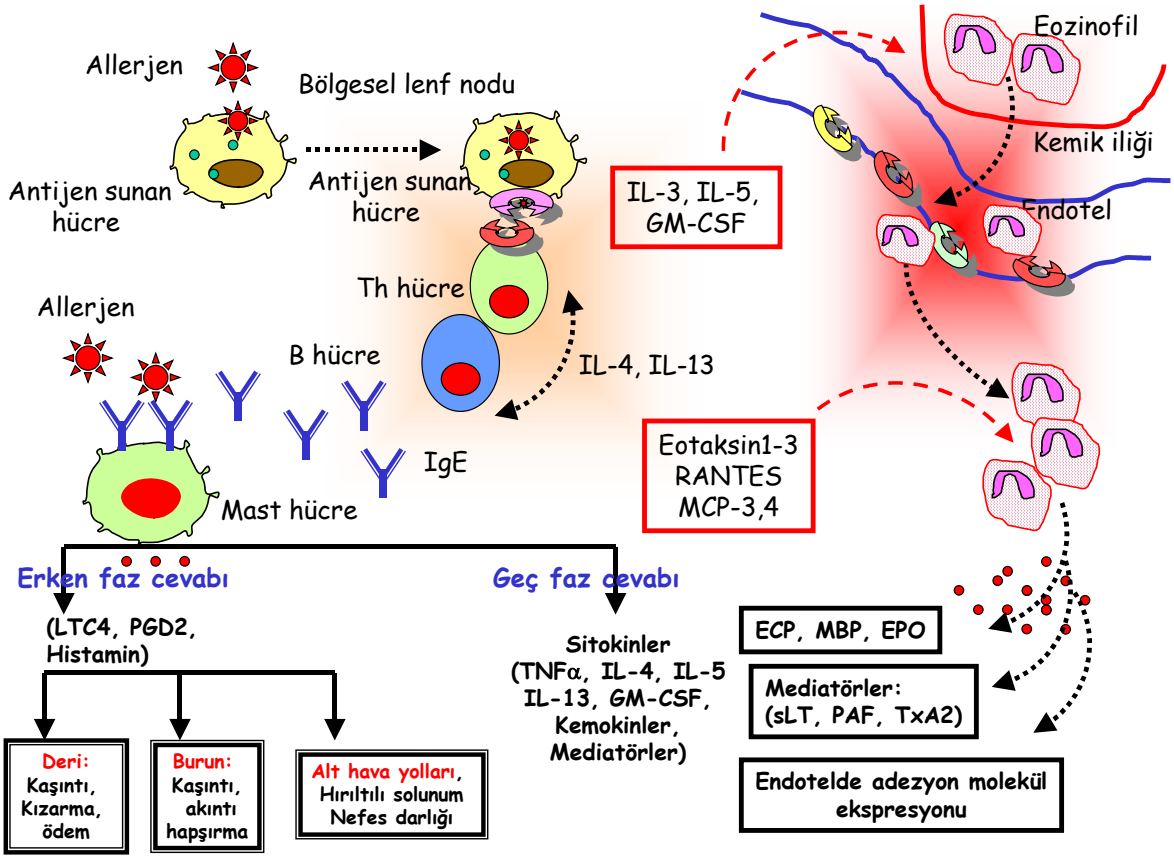
Astım patogenezi oldukça karışık ve henüz yeterince açıklanamamış olmakla birlikte esas mekanizmanın havayolu duvarındaki inflamasyon ve bunun yol açtığı havayolu akımında kısıtlanma ve artmış havayolu duyarlılığı olduğu öne sürülmektedir. Mukozada ve lümende toplanan T lenfositleri, mast hücreleri, eozinofiller ve makrofajlar bu inflamasyonun karakteristik özellikleridir. Yapılan biopsi çalışmaları asemptomatik olgularda bile kronik inflamatuar değişikliklerin olduğunu ve inflamasyonun yoğunluğu ile hastalık şiddetinin korelasyon gösterdiğini ortaya koymuştur. Kronik inflamasyona paralel olarak hasar görmüş epitelden kaynaklanan bir tamir süreci başlamakta ve remodelling olarak bilinen bazı yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin oluşmasına yol açmaktadır. Remodelling tanımlaması altında bazal membran kalınlaşması, goblet hücre hiperplazisi, bronş düz kasında kitlesel artış ve damarlanmada artış gibi değişiklikler yer almaktadır. Astımlı bir olguda altta yatan bu kronik değişiklikler zemininde tetikleyici ajanlarla karşılaşma sonucu akut inflamatuar ataklar yaşanmaktadır. Bu akut dönemlerde hastalarda öksürük, hırıltılı solunum, nefes darlığı gelişmekte ve incelemelerde değişken ve reversibl havayolu obstrüksiyonu gözlenmektedir.

Astımda erken tip hipersensitivite reaksiyonun rol oynadığı bir inflamasyon söz konusudur. Alllerjik astımda allerjen bilinirken, nonallerjik astımda inflamasyonu başlatan ana neden bilinmemekte ancak endojen kaynaklı bir antijen olabileceği

düşünülmektedir. Erken tip hipersensitivite reaksiyonunun temelini oluşturan allerjik inflamasyon, erken fazda mediatör salınımının gerçekleştiği, geç fazında ise başlıca T lenfosit ve eozinofiller olmak üzere ortama hücre göçü ve inflamasyonu ile karakterize dual yanıt gösteren bir patolojidir. Organizmaya alınan allerjenin "Antijen sunan hücre" ile karşılaşmasıyla immün yanıt başlamaktadır. Allerjen antijen sunan hücre içinde lizozomal enzimler ile küçük peptid yapılara dönüştürüldükten sonra bölgesel lenf bezlerinde T lenfositlere sunulmaktadır. Antijen sunumu antijen sunan hücre ile CD4+ T helper (Th) hücrelerin karşılıklı olarak bir etkileşime girmeleri ile gerçekleşmektedir._T hücre, kendisine MHC *Class II* molekülü ile birlikte sunulmuş olan allerjeni "T hücre reseptörü" ile tanır. Bu etkileşimin hücre içi sinyal mekanizmalarını uyarması için ayrıca aksesuar moleküllerin de devreye girmesi gerekmektedir. Bu etkileşim sonrası Th0 hücreler IL-2 sentezleyerek aktifleşir ve Th2 tipi sitokin paterni salgılayacak bir yapıya dönüşürler. Th2 dönüşümü geçiren hücreden IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, GM-CSF salınmaktadır. Bu sitokinler allerjik inflamasyonda önemli rol alacak mast hücre, eozinofil, makrofaj, epitel hücresi gibi bir çok hücreyi aktive ederek inflamatuar süreci başlatırlar

Th2 lenfositten salgılanan IL4 ve IL-13 aracılığı ile plazma hücresi B hücresine dönüşerek IgE sentezlemektedir. Sentezlenen IgE bir süre kanda serbest olarak dolaştıktan sonra yüksek afiniteli IgE reseptörü taşıyan (FcεRI) dokudaki mast hücreleri ile dolaşımdaki bazofillere ve düşük afiniteli IgE reseptörü taşıyan (FcεRII-CD23) lenfosit, eozinofil, trombosit ve makrofajlara bağlanmaktadır. IgE'nin kendisi için yüksek afiniteli reseptör taşıyan mast hücresine bağlanması allerjik inflamasyonun ilk klinik bulgusu olan "erken faz reaksiyonun" gözlenmesine neden olmaktadır. Solunum yolu ile tekrar allerjenle karşılaşmada, allerjen mast hücresinin yüzeyindeki IgE molekülü ile bağlanarak "mast hücresinin aktifleşmesine" neden olur. Mast hücre aktivasyonu, hücredeki mevcut ve yeni sentezlenmiş bir takım ürünlerin degranüle olmasına yol açar. Başta histamin olmak üzere LTC_4 ve PGD_2 allerjik inflamasyonun ilk birkaç dakikada oluşan erken faz cevabına yol açarak bronş düz kasında kasılmaya ve damar geçirgenliğinde artışa neden olurlar. Bu olaylar kliniğe nefes darlığı ve hırıltılı solunum şeklinde yansımaktadır.

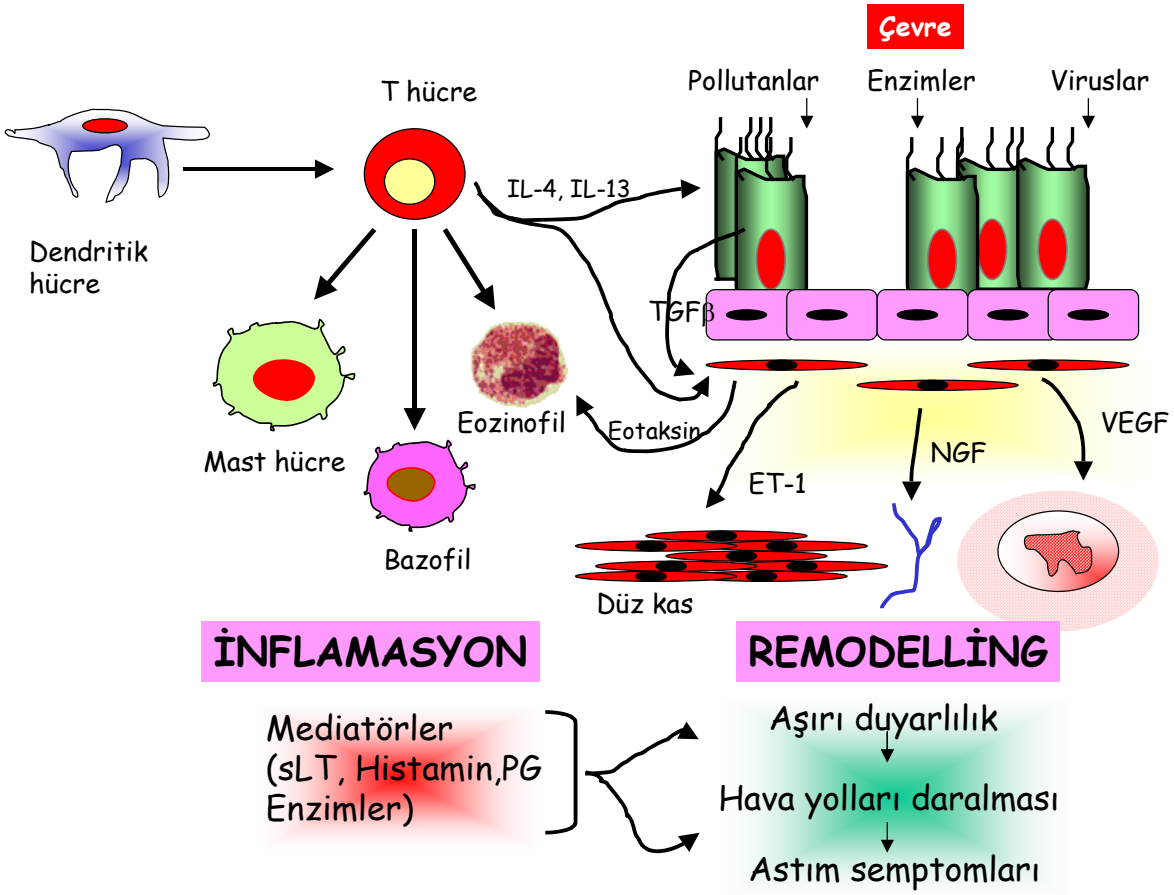
Erken faz cevap asıl olarak mediatörler ile oluşan bir reaksiyon tipi iken genelde 6-8 saat sonra asıl olarak hücresel elemanların rol aldığı geç faz yanıt gözlenmektedir. Mast hücreleri sadece erken faz yanıtında değil geç faz cevabında da önemli rol alan mediatör ve sitokinler sentezleyerek, endotel, eozinofil ve IgE yapımı üzerinde etkili olmaktadırlar. Geç faz yanıt başlıca eozinofilden zengin olmak üzere lenfosit, nötrofil, ve bazofil içeren hücre topluluğunun oluşturduğu bir tablodur. T hücre, mast hücre ve aktif epitel hücresinden salınan IL-3, IL-5 ve GM-CSF kemik iliğinde eozinofil farklılaşmasına, çoğalmasına ve dolaşıma geçmesine neden olurlar. Eozinofillerin hedef dokuda toplanmaları çeşitli sitokinler, adezyon molekülleri ve kemokinlerin etkileşimleri sonucu gerçekleşmektedir. Eozinofiller içerdikleri toksik ürünler nedeniyle inflamasyonun geç fazının effektör hücreleridir. İçerdikleri MBP, ECP, EPO ve eozinofil kökenli nörotoksin özellikle solunum yolu için toksiktir ve epitelde dökülmeye neden olur. Vasküler geçirgenlikte artmaya, düz kas kontraksiyonuna, düz kas hipertrofisine, mukus bezlerde hipertrofiye ve eozinofil göçüne yol açan sisteinil lökotrienlerin de ana kaynağı eozinofillerdir. Eozinofiller ayrıca makrofajlara benzer şekilde ekstrasellüler matriks yıkımına neden olan matriks metalloproteazlarını sentezlerler.



Şekil 1 : Astımda allerjik inflamasyonun gelişimi

Astımda inflamasyona paralel seyreden ve hastalık semptomlarında önemli rol oynayan bir diğer özel durum "remodelling"dir. "ekstrasellüler matriksin yeniden yapılanması" olarak da adlandırılan bu durum patolojik olarak bazal membranda kalınlaşma, düz kas hipertrofisi, yeni vasküler yapılar ve sinir yapılarının oluşması ve goblet hücre hiperplazisi ile karakterizedir. Remodelling hava yollarının yapısal elemanlarının geçirdiği değişiklikler sonucu meydana gelir. Astımda remodelling ve inflamasyonun hangi aşamalarda ortaya çıktığı açık değildir. Birbirine parallel seyredebileceği gibi remodelling'in hastalığın erken aşamalarında hatta asemptomatik bireylerde dahi gözlendiği bildirilmiştir. Öte yandan remodelling aslında inflamasyonun gelişmesi için uygun bir mikroortam yaratmaktadır. Bu patolojinin gelişiminde rol alan başlıca hücreler epitel hücresi, fibroblast ve hava yolu düz kası iken, mast hücre, eozinofil ve makrofajların da önemli katkıları vardır.

İnflamasyon gelişiminde çeşitli mediatörler ve sitokinlerin etkileşimi ile havayolu yapısal özellikleri değişmektedir. İnflamasyonun erken aşamasında kolinerjik ve duyusal liflerin uyarılması sonucu "düz kas kontraksiyonu" oluşmakta, ardından mast hücre degranülasyonu olmakta, bu da vazodilatasyon, mukus hipersekresyonu ve vasküler sızıntıya yol açmaktadır. Geç fazdaki değişiklikler başlıca hava yolu epitelindeki hasarlanma ve bununla paralel olarak düz kas hipertrofisi, bazal membranda kalınlaşma, ekstrasellüler matriksin yapısındaki değişmeler ile seyretmektedir.



Şekil 2 : Astımda remodeling gelişimi ve inflamasyonla etkileşimi

Tanı

Astım tanısı öncelikle anamneze dayanmaktadır. Yakınmaların ataklar halinde gelmesi, arada normal dönemlerin olması, tetikleyici faktörlere maruz kalmakla semptomların ortaya çıkması, gece veya sabaha karşı yakınmaların daha belirgin olması, kendiliğinden veya ilaçlarla düzelme olması astımın belirgin özellikleridir. Astımlı olgularda yakınmaların artmasına neden olan bazı tetikleyici faktörler vardır:

1. Solunum yolu viral infeksiyonları
2. Sigara dumanı maruziyeti
3. İç ve dış ortam hava kirliliği
4. Egzersiz
5. Soğuk hava

6. Allerjen teması
7. Besinler ve katkı maddeleri
8. İlaçlar: beta bloker içeren antihipertansifler ve göz damlaları, ACE inhibitörleri, aspirin ve diğer nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar gibi
9. Emosyonel faktörler

Ayrıca sıklıkla astıma eşlik eden rinit, sinüzit, polip, analjezik intoleransı, atopi gibi durumların varlığı da tanıya yardımcı olmaktadır.

Astımlı olgularda solunum sisteminin fizik muayenesi normal olabilir. Semptomatik olgularda ekspiryum uzaması ve ronküsler saptanabilmektedir. Ancak normal dinleme bulguları saptanmasına karşın ciddi havayolu obstrüksiyonu olan olgulara rastlanabileceği de hatırda tutulmalıdır.

Astım tanısında bazı yardımcı laboratuvar testleri de kullanılmaktadır, bunların başında solunum fonksiyon testleri gelmektedir. Burada zorlu vital kapasite (FVC), birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim (FEV1) ve bunların birbirine oranına bakılmaktadır. Hava yolu obstrüksiyonunun geriye döndürülebilir olması astım için tipik bir özelliktir. Buna dayanılarak havayolu obstrüksiyonu saptanan bir olguda reversibilite testlerine başvurulmaktadır:

i) Erken reversibilite testi: bazal FEV1 veya PEF ölçümlerinden sonra hastaya kısa etkili beta2 agonist inhale ettirilir, 15 dk sonra tekrarlanan ölçümde bazal değere göre FEV1'de %12 veya mutlak 200 ml, PEF'te %15 artış olması pozitif yanıt olarak kabul edilir ve astım lehine bir bulgu olarak değerlendirilir.

ii) Geç reversibilite testi: erken reversibilite göstermeyen hastalara 2-6 hafta steroid tedavisi (inhaler veya sistemik) uygulanır, tedavi sonunda FEV1'de %15, PEF'te %20 artış pozitif olarak değerlendirilir.

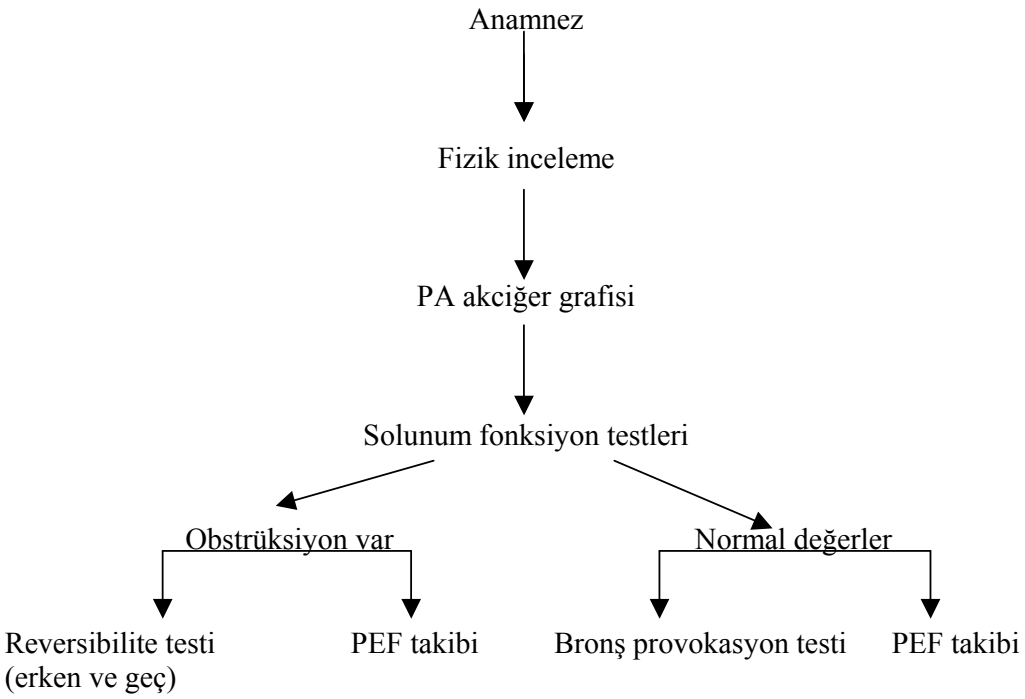
Havayolu obstrüksiyonu saptanmayan olgularda PEF takibi ve bronş provokasyon testine başvurmak gerekmektedir. PEF izlemi astımdaki havayolu obstrüksiyonunun gün içinde değişkenlik göstermesini esas alan ve sabah-akşam değerleri arasındaki farkın ortaya konmaya çalışıldığı bir testtir. Onbeş gün süre ile sabah ve akşam ölçümleri kaydedilmektedir.

$$\text{PEF değişkenliği} = \frac{\text{En yüksek PEF değeri} - \text{En düşük PEF değeri}}{(\text{en yüksek PEF} + \text{en düşük PEF})/2} \times 2$$

Yukarıdaki formüle göre hesaplanan PEF değişkenliği %20'nin üzerinde ise astım lehinde bir bulgu olarak kabul edilmektedir.

Öykü ile astım düşünülen ancak solunum fonksiyon testlerinde havayolu obstrüksiyonu gösterilemeyen olgularda, laboratuvar ortamında havayolu aşırı duyarlılığını saptamak amacıyla bronş provokasyon testleri uygulanmaktadır. En sık kullanılan ajanlar metakolin ve histamindir. FEV1'de % 20 düşmeye neden olan konsantrasyon temel alınmakta ve test sonucu PC20 değerine göre yorumlanmaktadır. Eğer test sonlandığında hala %20 düşme olmadıysa test negatif olarak kabul edilmektedir.

Astım tanısında izlenmesi gereken algoritma:



TEDAVİ

Astım sadece hasta olan kişiyi değil, hastaların ailelerini ve tüm toplumu etkileyen kronik bir hastalıktır. Günümüzde uygulanan tedavi yöntemleri ile astım tamamen ortadan kaldırılamamakla birlikte uygun ve etkin tedavi ile hastalığın kontrol altına alınması mümkündür.

Astımlı bir hastada tedavi hedefleri şunlar olmalıdır :

1. Hastanın şikayetlerini düzeltmek
2. Solunum fonksiyonlarını normal veya normale yakın tutmaya çalışmak
3. Hastanın günlük aktivitelerini rahat yapabilmesini sağlamak
4. Astım ataklarını önlemek
5. İlaçlara ait yan etkileri engellemek
6. İrreversibl havayolu obstrüksiyonunun gelişmesini önlemeye çalışmak
7. Astım mortalitesini engellemek

Astımlı bir hastanın tedavisi planlanırken sadece farmakolojik tedavi düşünülmemeli, hastalığı kontrol altına almak için hastanın eğitimi, tetikleyici faktörlerden uzak durması gibi diğer kontrol yöntemlerinin de uygulanması gerekmektedir. Bu nedenle astımlı bir olduda tedavi yaklaşımları şu şekilde olmalıdır :

1. Hasta eğitimi

2. Astımın klinik şiddetinin belirlenmesi
3. Tetikleyen faktörlerin tanımlanması ve olabildiğince kaçınılması
4. Olgu bazında ilaçların seçilerek uzun dönemli ilaç tedavisi planının yapılması
5. Hastanın atak konusunda aydınlatılması ve bu durumda neler yapacağı konusunda bilgilendirilmesi
6. Düzenli takip

Hastalığın klinik şiddetinin belirlenmesi
İlaç seçimi ve doz ayarlaması yapılabilmesi için öncelikle hastalık şiddetinin belirlenmesi gerekmektedir. Hastalık şiddeti yakınmaların sıklığına, gece semptomlarının varlığına, semptomların günlük aktiviteler üzerindeki etkilerine, FEV1 ve PEF değerlerine göre belirlenmektedir.

Buna göre astım 4 basamakta ele alınmaktadır :

Hafif intermittan astım
- Yakınmalar haftada birden daha seyrek
- Ataklar kısa süreli
- Noktürnal şikayetler ayda 2'den daha az
- FEV1≥%80 (beklenen değere gore) veya PEF≥%80 (hastanın en iyi değerine göre)
- PEF değişkenliği <%20

Hafif persistan astım
- Yakınmalar haftada 2'den fazla ancak hergün değil
- Ataklar uykuyu veya aktiviteyi etkileyebilir
- Noktürnal yakınmalar ayda 2'den fazla
- FEV1≥%80 (beklenen değere gore) veya PEF≥%80 (hastanın en iyi değerine göre)
- PEF değişkenliği %20-30

Orta persistan astım
- Yakınmalar hergün
- Ataklar aktiviteyi ve uykuyu etkileyebilir
- Noktürnal yakınmalar haftada birden fazla
- Günlük kısa etkili inhaler β2 gereksinimi var
- FEV1=%60-80 (beklenen değere gore) veya PEF=%60-80 (hastanın en iyi değerine göre)
- PEF değişkenliği >%30

Ağır persistan astım
- Yakınmalar hergün
- Sık atak
- Sık noktürnal yakınma
- Aktivitede önemli ölçüde kısıtlanma
- FEV1≤%60 (beklenen değere gore) veya PEF≤%60 (hastanın en iyi değerine göre)
- PEF değişkenliği >%30

İlaç tedavisi

İlaç tedavisi ile kronik inflamasyonun kontrol altına alınması ve bronş düz kas spazmının düzeltilmesi hedeflenmiştir. Bu amaçla havayolu inflamasyonunu baskılamak için kullanılan ilaçlar "kontrol ediciler", bronkospazmı gidermek için kullanılanlara ise "semptom gidericiler" olarak adlandırılmaktadırlar. Aşağıda astım tedavisinde kullanılan ilaçların buna göre sınıflandırılmaları mevcuttur.

Kontrol ediciler	**Semptom gidericiler**
İnhaler kortikosteroidler	Hızlı etkili inhaler β2 agonistler
Antilökotrienler	Antikolinerjikler
Sistemik kortikosteroidler	Metilksantinler
Kromonlar	Kısa etkili oral β2 agonistler
Metilksantinler	
Uzun etkili inhaler β2 agonistler	
Uzun etkili oral β2 agonistler	

Kronik astım tedavisi (basamak tedavisi)

Tedaviye hastalık şiddetine göre başlanmakta, hastalığın ağırlığı arttıkça kullanılan ilaç sayısı ve dozları artırılıp, semptomlar kontrol altına alındıkça azaltılmaktadır. Bu şekilde uygulanan yöntem astımda basamak tedavisi olarak adlandırılmaktadır. Hastalık şiddetine göre uygun dozda tedavisi başlanan hastalar 1-3 ay ara ile değerlendirilmektedir. Eğer hasta haftada 3'ten fazla semptomatik dönem tanımlıyorsa, kullandığı ilaçlara rağmen günde 4'ten fazla β2 agonist gereksinimi oluyorsa hastalığın kontrol altında olmadığı düşünülerek bir üst basamağa geçilmektedir. Bir basamakta astım 3 ay süre ile kontrol altındaysa bir basamak aşağı inilmektedir. Amaç en düşük ilaç dozlarıyla en iyi kontrolu sağlamak olmalıdır. Bu prensipler çerçevisinde hazırlanan uluslararası ve ulusal astım tanı ve tedavi rehberleri bulunmaktadır. Ulusal rehberler uluslararası önerileri kendi ülkelerindeki hastaların özelliklerine, ülkenin ekonomik koşullarına, sosyal güvenlik sistemlerine göre uyarlamak amacıyla hazırlanmaktadırlar.

Basamak tedavisinde önerilen ilaçlar ve dozları:

Hastalık şiddeti	**Kontrol edici ilaç**	**Alternatifler**
Hafif intermittan	Gerekli değil	
Hafif persistan	Düşük doz inhaler steroid ≤500µg BDP veya eşdeğeri	Yavaş salınan teofilin *veya* Lökotrien reseptör antagonisti *veya* Kromonlar
Orta persistan	Düşük–orta doz inhaler steroid (200-1000µg BDP veya eşdeğeri) +inhaler uzun etkili β2 agonist	İnhaler steroid (500-1000µg BDP veya eşdeğeri) + yavaş salınımlı teofilin *veya* İnhaler steroid (500-1000µg BDP veya eşdeğeri) + oral uzun etkili β2 agonist *veya* Yüksek doz inhaler steroid (>1000µg BDP veya eşdeğeri) *veya* İnhaler steroid (500-1000µg BDP veya eşdeğeri) + Lökotrien reseptör antagonisti
Ağır persistan	Yüksek doz inhaler steroid (>1000µg BDP veya eşdeğeri) + inhaler uzun etkili β2 agonist + gereğinde aşağıdakilerden bir veya daha fazlası Yavaş salınan teofilin veya Lökotrien reseptör antagonisti Uzun etkili oral β2 agonist Sistemik steroid	

*BDP Beklametazon dipropiyonat

Her basamakta semptom giderici olarak hızlı etkili inhaler β2 agonist gerek olduğunda kullanılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Ulusal Astım Tanı ve Tedavi rehberi. Toraks Dergisi 2000 ; 1: ek 1.
2. Global strategy for asthma management and prevention. National Instututes of Health publication. No:02-3659, 2002.
3. Chung F, Fabbri LM Asthma in European Respiratory Monograph, 2003: 8(23).
4. Dahl R, Bjermer L. Nordic consensus report on asthma management. Respir Med 2000; 94:299-327.
5. Kay AB. Allergy and allergic diseases. N Engl J Med 2001; 344: 30-37.
6. Türktaş H. Türktaş İ. Astma. Bozkır Matbacılık Ankara 1998.

6. Çelik G. Astım tedavisinde güncel yaklaşımlar. Bilimsel Tıp YayıneviGüncel Akciğer Hastalıkları Serisi: 2, Ankara 2002.