

Çocukluk Çağı Astımında İlaç Tedavisi

Yakup Canitez*, Cahide Gider**, Fatih Gök**, Nihat Sapan***

* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji Bilim Dalı, Yrd.Doç.Dr.

** Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Arş.Gör.Dr.

*** Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji Bilim Dalı, Prof.Dr.

Epidemiyolojik çalışmalar son yıllarda astım ve diğer atopik hastalıkların gelişmiş ülkelerde daha belirgin olmak üzere tüm dünyada arttığını göstermektedir (1-3). Atopik hastalıklardaki bu artış oldukça dramattır ve dünyada bir allerji pandemisinin yaşandığını düşündürmektedir (4). Günümüzde astım çocukluk çağıının en sık görülen kronik hastalıkları arasında başta gelmektedir. Bu konuda yapılan çalışmalar astım prevalansındaki artışın özellikle çocuklar arasında olduğunu ortaya koymaktadır. Bu çalışmalardan bir çoğu astım prevalansındaki artışın özellikle son 10 – 20 yılda çok belirgin olduğunu ortaya koymaktadır (3).

Astım tanısı ve tedavisi hakkında hazırlanan uluslararası uzlaşma raporlarında, çocukluk çağıında astım tedavisinin genel olarak amaçları; Astım semptomlarının kontrolü ve kontrolün devamının sağlanması, astım ataklarının önlenmesi, solunum fonksiyonlarının normal veya normale en yakın düzeyde tutulması, egzersiz dahil olmak üzere normal aktivite düzeyinin sağlanması, irreversibl havayolu obstrüksiyonunun önlenmesi, astım mortalitesinin önlenmesi, astım ilaçlarının yan etkilerinin önlenmesi olarak belirlenmektedir (5,6). Astımın tedavi basamakları ise; hastanın ve ailesinin eğitimi, risk faktörlerinden korunma, astım şiddetinin belirlenmesi ve izlemi (semptomlar ve akciğer fonksiyonlarının ölçümü), bireysel uzun dönem (idame) astım tedavi planının belirlenmesi, astım alevlenmelerinin (ataklarının) tedavisi, düzenli izlem başlıkları altında ele alınmaktadır (5,6). Genel olarak tüm dünyada kabul gören konsensus raporlarına dayalı tedavi yaklaşımları ülkelere göre küçük değişikliklerle uygulanmaktadır.

Çocukluk çağı astımı ve erişkin astımının fizyopatolojik mekanizmaları birbirine benzerdir. Bununla birlikte, çocuklarda fiziksel-zihinsel büyüme ve gelişmeden dolayı, astım ve astım tedavisinin etki ve yan etkileri yetişkinlerdekinden farklılıklar göstermektedir. Anatomi, fizyoloji, patoloji ve ilaç metabolizma-

sında yaşa bağlı önemli farklılıklar vardır. Bu nedenle, çocuklarda astımın teşhis ve tedavisi kendi başına ele alınmak zorundadır ve yetişkinlerdeki astım deneyimlerinden ayrı tutulmalıdır. Büyüme ve gelişme dinamik bir olay olduğundan, yan etkiler hemen ortaya çıkmayabilir, fakat gelişmenin daha sonraki evrelerinde görülebilir. Çocukluk çağı kendi içinde ise bebeklik dönemi, okul öncesi dönemi, okul dönemi ve adolesan dönemi olarak çeşitli dönemlerde ele alınmakta olup her dönemde hastalığın bulguları farklılıklar göstermekte ve hastaların ihtiyaçları değişiklikler göstermektedir. Örneğin okul çağı çocuğunun astım atağı nedeniyle okula gidememesi onun eğitiminde geri kalmasına neden olmaktadır. Aileler genellikle okul başlayınca kadar hastalığın kontrol altına alınması için çaba gösterirler. Bir tedavi planı geliştirirken, astımın şiddeti, tedavinin riskleri ve uygulanabilirliği, hastanın sigorta durumu, yaşadığı yer gibi çeşitli faktörler göz önünde bulundurulmalıdır.

Çocuklarda Astım İlaçları ve Uygulama Yolları

Çocukluk astımının tedavisinde kullanılan ilaçlar; kontrol edici ilaçlar ve atak durumunda kullanılan (bronkodilatör; rahatlatıcı) ilaçlar olmak üzere iki ana grupta toplanır. Kontrol edici ilaçlar astımın uzun dönemde kontrolünü sağlamak ve devam ettirmek için günlük olarak alınan ilaçlardır. Akut iyileşmeyi sağlayan (bronkodilatör; rahatlatıcı) ilaçlar ise bronko-konstriksiyonu iyileştirmek üzere hızlı olarak etki ederler ve öksürük, wheezing ve nefes darlığı gibi akut atak semptomlarını tedavi etmek için kullanılırlar.

Astım ilaçları; inhalasyon, oral ve parenteral (subkutan, intramuskuler yada intravenöz) olmak üzere çeşitli yollardan uygulanabilir. İlaçların uygulama yollarının belirlenmesinde ilaçlara ait çeşitli özellikler göz önüne alınmalıdır. Hava yollarına inhalasyon yoluyla verilen ilaçların en büyük avantajları ilacın

hedef organa (hava yollarına) daha etkili olarak ve daha yüksek konsantrasyonlarda ulaşabilmesi ve sistemik yan etkilerinin en aza indirilmesidir. Ayrıca, astımda etkili bazı ilaçlar oral verildiğinde emilmediği için sadece inhalasyon yolu ile kullanılabilirler (örneğin antikolinergikler, kromolinler). Bronkodilatörler inhalasyon yolu ile verildiğinde oral yolla uygulamadan daha hızlı etki gösterirler. İnhalasyon yoluyla ilaç verilirken kullanılacak inhalasyon cihazının seçimi, ilacın dağılım etkinliği, maliyet, güvenlik ve uyuma göre ayarlanmalıdır (7). Doz önerileri kullanılan cihaz ve ilaca bağlı olarak değerlendirilmelidir.

İnhalasyon yolu ile uygulanan ilaçlar; basınçlı ölçülü doz inhaler (sprey), kuru toz inhaler (turbohaler, diskus), kuru toz kapsül inhaler (diskhaler, rotahaler, spinhaler) gibi çeşitli hazır formlarda olabilir. İnhaled glukokortikosteroidler için potansiyel yan etkilerinden dolayı minimal yan etki ile optimum terapötik etkiyi sağlayacak daha dikkatli bir cihaz seçimi gereklidir. İnhalasyon yolu ile uygulanan beta 2 agonistlerin ise potansiyel yan etkileri daha azdır. Spacer (hava kamarası)'lar (volumatic, aerochamber, nebuhaler vb.) basınçlı ölçülü doz inhaler şeklindeki ilaçların (budesonid, flutikazon, beklametazon, flunisolid, triamsinolon gibi) kullanımında yardımcı inhalasyon cihazı olarak ihtiyaç duyulan cihazlardır (şekil 1) (6). Kuru toz inhaler şeklinde ise bir spacer'a ihtiyaç yoktur. İnhalasyon cihazının uygulamasının basit olması özellikle bebeklerin ve okul öncesi çocukların tedavisinde önemlidir.

İdame tedavide, bebekler ve okul öncesi çocuklarda aktif kooperasyon sağlanamayacağından basınçlı ölçülü doz inhalerler kullanılırken bir spacer ile birlikte yüz maskesi seçilecek inhalasyon cihazı olmalıdır. 4-6 yaş civarında ve yeterli kooperasyon sağlanabilen çocuklarda yüz maskesi yerine bir ağızlıklı spacer ile inhalasyon yapılması tercih edilebilir. Altı yaşından sonra kuru toz inhaler yada nefes ile aktive olan ölçülü doz inhalerler seçilebilir (şekil 1) (7,8).

Nebulizörler kullanım açısından elektrik desteği

gerektirmeleri, zaman kaybettirici ve pahalı olmaları nedeniyle idame tedavide sık tercih edilmezler. Bebeklerde ve küçük çocuklarda, diğer inhalasyon cihazlarına uyum sağlanamadığında gevşek yüz maskeleri ile kullanılan jet nebulizörler daha elverişlidir. Bununla birlikte, aileler ölçülü doz inhalerlerin spacer ile uygulanmasının avantajları bakımından bilgilendirilmeli ve kullanımı açısından teşvik edilmelidir. Hafif astım ataklarının tedavisinde de ilaç uygulamasında yardımcı inhalasyon cihazı olarak spacerlar kullanılabilirken, orta ve ağır akut astım ataklarında ise, inhalasyon cihazına aktif kooperasyon sağlanamayacağından, çocuklarda ve bebeklerde nebulizer ile ilaç tedavisi tercih edilir. Bu durumlarda nebulizer ile yüksek dozda ilaç tedavisi uygulanması mümkün olur.

Astım Kontrolünü Sağlayan İlaçlar

İnhaled glukokortikosteroidler, sistemik glukokortikosteroidler, antilökotrienler, sodyum kromoglikat, nedokromil sodyum, metilksantinler, uzun etkili beta 2 agonistler ve uzun etkili oral beta 2 agonistler bu grup içinde yer alırlar. Astım tedavisinde en iyi kontrolü sağlayan ilaçlar inhale glukokortikosteroidlerdir.

İnhale Glukokortikosteroidler

Ülkemizde budesonid, flutikazon dipropiyonat ve beklometazon dipropiyonat basınçlı ölçülü doz inhaler ve kuru toz inhaler formlarında bulunmaktadır. İnhalasyon yolu ile uygulanırlar. Akciğerdeki hava yollarında depolanan inhale glukokortikosteroidlerin çoğu sistemik olarak emilirler, orofarenkste depolandığında yutulur ve gastrointestinal yoldan emilirler. Çocuklarda yetişkinlere göre inhale dozun daha yüksek bir oranı orofarenkste depolanırken, daha düşük bir oranı akciğerlerdeki hava yollarında depolanır (9). Budesonidi çocuklar yetişkinlere göre yaklaşık %40 daha hızlı metabolize ederler (10-11).

İnhale glukokortikosteroidler en etkili antiinflamatuar ilaçlardır ve bu nedenle astım tedavisinde kontrol edici ilaçlar olarak tercih edilirler. Çocuklar-

Çocuklarda inhalasyon cihazı seçimi		
Yaş grubu	Önerilen cihaz	Alternatif cihaz
< 4 yaş	Basınçlı ölçülü dozlu inhaler + maskeli spacer (aerochamber vb.)	Nebulizer (maske ile)
4 – 6 yaş	Basınçlı ölçülü dozlu inhaler + ağızlıklı spacer (aerochamber vb.)	Nebulizer (maske ile)
> 6 yaş	Kuru toz inhaler (turbohaler vb.), veya basınçlı ölçülü dozlu inhaler + ağızlıklı spacer (aerochamber vb.), veya nefes ile harekete geçen (breath actuated) basınçlı ölçülü dozlu inhaler	Nebulizer (ağızlık ile)

Şekil 1: Çocuklar için inhaler cihaz seçimi (ilaç uygulamasının etkinliği, maliyet-yarar oranı, güvenlik marjına ve kullanım uygunluğuna göre düzenlenmiştir) (6).

daki doz-yanıt çalışmaları ve doz-titrasyon çalışmaları inhale glukokortikosteroidlerin düşük dozları ile semptomlarda önemli ve hızlı klinik düzelmenin ve normal akciğer fonksiyonunun sağlandığını göstermektedir (örneğin 100 mikrogram budesonid/gün) (11-14). Bununla birlikte maksimum klinik etkiyi sağlayan inhale glukokortikosteroid dozu; uygulamanın süresi, hastanın astımının ciddiyeti, kullanılan ilaç kombinasyonu, hastanın yaşı ve tedavi başladığı andaki astımın süresi gibi çeşitli faktörlere bağlıdır. Örneğin hafif astımı olanlarda, inhale glukokortikosteroidlerin düşük dozları egzersize bağlı astıma karşı tam bir koruma sağlarken (13), daha ciddi astımı olan çocuklarda maksimum koruma sağlamak için günlük 400 mikrogram budesonid dozunun 4 hafta boyunca kullanımı gerekmektedir. Hafif ve orta astımlı olguların çoğunda 400 mikrogram veya daha düşük budesonid veya benzeri glukokortikosteroid ilacın eşdeğer dozlarında optimal kontrol sağlanabilir.

Çeşitli çalışma sonuçları okul çağı çocuklarında inhale glukokortikosteroidlerle idame tedavisinin; astım semptomlarını kontrol altına aldığını, akut atakların sıklığını ve hastaneye yatışlarını azalttığını, yaşam kalitesini yükselttiğini, akciğer fonksiyonlarını ve bronş hiperreaktivitesi üzerine iyileştirici etkisi olduğunu, egzersizle provoke olan bronkokonstriksiyonu azalttığını göstermektedir (14,15). Orta ve ciddi astımı olan çocuklarda bile, semptom kontrolü ve PEF'te (peak expiratory flow; ekspiratuar zirve akım hızı) düzelmeye düşük dozlarda (örneğin 100 mikrogram/gün budesonid) hızla (1-2 hafta içinde) olmaktadır (11-13). Bununla birlikte bazen egzersiz testi ile değerlendirilen hava yolu hiperreaktivitesinde maksimum düzelmeye sağlamak için yüksek dozlarla (örneğin 400 mikrogram/gün budesonid) uzun dönem (1-3 ay) gerekebilmektedir (16). İn hale glukokortikoid tedavisi kesildiğinde yada yarıda bırakıldığında, genellikle astım kontrolünde bir bozulma olabilir ve tedavi öncesi dönemdeki gibi hava yolu hiperreaktivitesi haftalar veya aylar içerisinde ortaya çıkabilir ve bu nedenle bazı hastalarda glukokortikosteroid tedavisine uzun süre boyunca devam edilmesi gerekebilir (17). Çocukta astım atağı geliştiğinde günlük inhale glukokortikosteroid dozunda 4 kat artış yada oral glukokortikosteroid tedavisi ile atağın ciddiyetinde ve süresinde kısalma olduğu saptanmıştır (18).

0-1 yaş ve 1-6 yaş grubu çocuklarda inhale glukokortikosteroidlerle yapılmış rastgele çift kör kontrollü çalışmalarda gece ve gündüz semptom skorlarında (öksürük, hışıltı, dispne, fiziksel aktivite, rahatlatıcı ilaç kullanımı, acil servis başvurusu) anlamlı düzelmeler olduğunu göstermiştir. Hışıltılı çocuklarda

ayrıca akciğer fonksiyonu ve hava yolu hiperreaktivitesinin de düzeldiği görülmektedir (19). İn hale glukokortikosteroidler bebeklerde ve okul öncesi çağıdaki çocuklarda astım ataklarını azaltmakla birlikte bazı çocuklarda tam olarak kontrolü sağlamayabilir. Bu durum; yetersiz hasta uyumu, ilacın kötü dağılımı, farmakolojik heterojenite, glukokortikosteroidlerin yetersiz dozuna bağlı olabilir.

Sistemik ve inhale glukokortikosteroidlerin viral enfeksiyonla tetiklenmiş hışıltıda klinik yararları halen tartışmalıdır. Bazı rastgele çift kör kontrollü çalışmalar daha önce sağlıklı olan bebeklerde viral enfeksiyonun tetiklediği hışıltıda akut dönemde sistemik (20,21) yada inhale (22,23) glukokortikosteroid kullanımının uzun yada kısa dönem yararlarının olmadığını göstermiştir. Diğer bazı çalışmalarda ise böyle hastalarda kısa dönem düzelmeler olduğu gösterilmiştir (24).

İnhale glukokortikosteroid tedavisi ile en sık görülen istenmeyen lokal etkiler disfoni ve öksürüktür. Nadiren orofaringeal kandidiyazis görülebilir. Sistemik yan etkileri arasında boy kısalığı, adrenal baskılanma, ciltte incelme ve kolay morarma, osteoporoz bulunmakla birlikte çocuklarda günde 400-600 mcg a kadar dozların güvenilir olduğu kabul edilmektedir. Çocuklarda yıllarca süren inhale glukokortikosteroid tedavisinin astımın kendisinin neden olabileceğinden daha fazla bir boy kısalığına neden olmayacağı belirtilmekle birlikte henüz kesin bir yargıya yeterli, uzun süreli karşılaştırmalı çalışmalar yoktur (25).

Sistemik Glukokortikosteroidler

Sistemik glukokortikosteroidler oral yada parenteral olarak akut astım ataklarının tedavisinde kullanılırlar. Ayrıca oral glukokortikosteroidler, yüksek dozda inhale glukokortikosteroidler ve uzun etkili beta 2 agonist bronkodilatör tedavi ile semptomları kontrol altına alınamayan şiddetli astımlı çocuklarda günlük veya gün aşırı dozlarda tedaviye eklenebilir. Zayıf mineralokortikoid etkili ve kısa yarılanma ömürlü olanları (prednizolon, metilprednizolon, prednizon gibi) tercih edilir.

Antilökotrienler (Lökotrien Düzenleyiciler)

Sisteinil lökotrien 1 (Cys LT1) reseptör antagonistleri olan montelukast, zafirlukast ve pranlukast, 5 lipooksijenaz inhibitörü olan zileuton bu grupta yer alırlar. Oral yolla uygulanırlar. Montelukast ve zafirlukast düşük doz inhale steroidlerle yeterli kontrol sağlanamamış orta yada ağır astımlı çocuklarda tedaviye yardımcı olarak kullanılırlar. Bununla birlikte, ağır ve orta derecede astımı olan hastalarda montelukast tek başına kullanıldığında 6 yaş ve daha büyük çocuklarda akciğer fonksiyonunda orta derecede

düzelme neden olduğu ve 2 yaş ve üstü çocuklarda astım kontrolünü sağladığı gösterilmiştir (26,27). Hafif astımlı çocuklarda tek başına kullanımına dair yeterli veriler henüz yoktur. Bu ilaçlar hafif hastalığı olan hastalarla, inhale tedaviye yeterli uyum gösteremeyen çocuklarda tek ilaç kullanımında alternatif olabilirler. Klinik etkileri uygulamadan sonra birkaç saat ile birkaç gün içinde başladığı için bu ilaçlar kontrolü sağlayıcı olarak düşünülmelidir, atakları tedavi edici olarak kullanılmaları önerilmez.

Montelukast ülkemizde 2 yaş ve üstü çocuklarda kullanıma sunulmuş olan günde 1 kez oral yolla uygulanan bir ilaçtır. Çocuklarda 4 ve 5 mg lık çiğneme tabletleri kullanılır. Çocuklarda biyoyararlanımı erişkinlere benzer şekildedir ve ilacın biyoyararlılığı üzerine gıdaların etkisi yoktur. Bazı ülkelerde 7 yaş ve üstü çocuklarda kullanımına izin verilen zafirlukast günde iki kez uygulanır. Bir çalışmada, hafif ve orta derecedeki astımlı çocukların uzun dönem tedavisinde 10 miligram dozda (günde 2 kez) kullanımının uygun olduğu gösterilmiştir. Gıda ile alındığında biyoyararlılığı %40 oranında azalır. Karaciğerde metabolize olur ve terapötik konsantrasyonları karaciğerdeki sitokrom P450'yi baskılar. Bu etki ilaç etkileşme riskini ortaya çıkarır. Karaciğer enzimlerinde geçici yükselmeler gösterilmiştir (28).

Montelukast yaşları 6-14 arasında değişen orta ve ağır astımlı 336 çocukta plasebo ile karşılaştırılmıştır (27). Çalışma boyunca her iki grupta bulunan çocukların üçte biri inhale steroidlerin sabit dozunu içeren devam tedavisi almışlar ve sonuçlara bakıldığında plasebo alan çocuklarla karşılaştırıldığında montelukast alan çocuklarda anlamlı olarak FEV1 değerlerinin arttığı, günlük beta 2 agonist kullanımının azaldığı görülmüştür. Montelukastın egzersizle tetiklenmiş astımda günlük 400 mikrogram budoniden daha az koruma sağladığı bildirilmiştir (29). Bir çalışmada 3-5 yaş grubu çocuklarda 4 mg/gün montelukastın bronkoprotektif etkisi gösterilmiş olup, bu etkisi birlikte aynı zamanda alınan steroid tedavisinden bağımsız görünmekte ve bu yaş grubunda klinik anlamlı koruma sağladığını desteklemektedir (30).

Kromonlar (Kromolin Sodyum ve Nedokromil sodyum)

Ülkemizde kromolin sodyum ve nedokromil sodyumun basınçlı ölçülü doz inhaler, kromolin sodyumun nebülizer solüsyon ve kuru toz inhaler formları mevcuttur. İnhalasyon yolu ile uygulanırlar ve zayıf anti-inflamatuar ilaçlardır. Mast hücre stabilizasyonu yoluyla eozinofil ve epitel hücrelerinin aktive olmasını ve medyatör salınımını önleyerek etki gösterdikleri düşü-

nülmektedir. Nedokromil sodyumun steroid kullanımında azalma ve daha az astım atağı ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar olmakla birlikte bazı çalışmalarda ise plasebodan farkı gösterilememiştir (31).

6-12 yaş çocuklarda kromolin sodyum inhale glukokortikosteroidlerden daha az etkilidir. Bazı plasebo kontrollü çalışmalar, kromolin sodyumun semptomları azalttığını, akciğer fonksiyonlarını düzelttiğini, bronkodilatör ihtiyacını azalttığını göstermekle birlikte (32), 22 kontrollü klinik çalışmada ise uzun dönem tedavide plasebodan anlamlı bir fark göstermediği bulunmuştur (33).

Nedokromil sodyum, kromolin sodyuma göre daha potent bir ilaç olmakla beraber 12 yaş altında kullanım için yeterli klinik araştırmalar yoktur. Nedokromil sodyumun egzersiz öncesi kullanımının, egzersizle tetiklenmiş bronkokonstriksiyonun ağırlığını ve süresini azalttığı gösterilmiştir (34). Bir uzun süreli plasebo kontrollü çalışmada nedokromil sodyumun (8 mg/gün) astım ataklarının ortaya çıkışı üzerine anlamlı olumlu etkisi saptanmış, ancak diğer parametreler üzerine olumlu etkisi görülmemiştir (31).

Her iki ilacın önemli bir yan etkisi yoktur. Hastaların küçük bir kısmında kromolin sodyum ile öksürük, boğaz irritasyonu ve bronkokonstriksiyon, nebülize sodyum kromoglikatın hipotonisitesine bağlı bronkokonstriksiyon görülebilir (35). Nedokromil ile ağızda kötü tad, baş ağrısı, bulantı görülebilir.

Metilksantinler

Zayıf bronkodilatör etkilidir, son yıllarda anti-inflamatuar etkilerinin de olabileceği bildirilmiştir. Oral yol ile alınırlar. Teofilinin çocuklarda astımın idame tedavisinde rolü sınırlıdır. Hafif astımda devam tedavisinde inhale glukokortikosteroidlere alternatif olarak kullanılabilir yada düşük doz inhale steroidlerle birlikte kullanılabilir. Astımlı çocukların sınırlı bir bölümünde yapılan doz-cevap çalışmalarında, teofilinin egzersizle tetiklenmiş astıma karşı koruma sağladığı (36) ve bronkodilatasyona neden olduğu (37) görülmüştür.

Tedavi edici ile toksik serum seviyeleri birbirine yakın olduğundan doz ayarlamasında dikkatli olunmalıdır. Çocuklarda teofilin hızlı metabolize olduğundan, günde 4-6 kez kullanımı gereklidir. Bu nedenle günde iki kez alımı mümkün olan yavaş salınımlı ürünler idame tedavisinde tercih edilebilir. Gıda ile birlikte alımı emilimini etkileyebilir. Çocuklarda her yaş grubu içinde, teofilinin yarılanma ömründe bireyler arasındaki farklılıklar 10 kat ve üzerinde olabilir. Beta 2 agonistler gibi bazı ilaçlar teofilinin metabolizmasını etkileyebilir (beta 2 agonistler teofilinin atılımını arttırırlar, bu nedenle daha yüksek dozlar

gerekir). Bazı viral enfeksiyonlarda da teofilinin atılım hızı azalabilir. Bu nedenlerle teofilin dozu her hasta için ayrıca değerlendirilmeli, eğer yüksek dozlar kullanıma zorunda kalınırsa bir sonraki dozun alınımından 2 saat önce plazma teofilin düzeyi ölçülmelidir. 6-12 yaş çocuklarda teofilin düşük dozlarda bile plasebo ile karşılaştırıldığında semptomların kontrolünde ve akciğer fonksiyonlarının iyileştirilmesinde anlamlı olarak etkili olduğu görülmüştür (38). Yatmadan önce alınan tek doz 15 mg/kg yavaş salımlı teofilinin nokturnal astım semptomlarını önleyici etkisi vardır (39). Uzun dönem devam tedavisi egzersizle tetiklenmiş astıma karşı önemli koruyucu etki sağlar (37,38). 1-6 yaş çocuklarda teofilin tedavisi bronkodilatasyon sağlayabilir (39). Bununla birlikte küçük çocuklarda uygun dozu belirlemek için daha ileri çalışmalarına ihtiyaç vardır. Teofilinin tedavi dozu aralığı dardır ve yüksek dozlarda öldürücü yan etkiler ortaya çıkabilir, anoreksi, bulantı, kusma ve baş ağrısı en sık görülen yan etkileridir(40). Santral sinir sistemi uyarılması, taşikardi, aritmi, karın ağrısı, diyare ve nadiren mide kanaması olabilir. Bazı çalışmalarda teofilinin kişilik değişikliklerine neden olduğu ve çocuklarda okul performansını bozduğu rapor edilmiştir (41). Bununla birlikte bu bulgular diğer çalışmalarda gösterilememiştir.

Uzun Etkili İnhal Beta 2 Agonistler

Ülkemizde formoterol ve salmeterolün kuru toz inhaler ve basınçlı ölçülü doz inhaler şekilleri mevcuttur. Çocuklarda astımda idame tedavisinde inhale steroidlerle birlikte veya egzersiz öncesi tek doz koruyucu olarak inhalasyon yoluyla kullanılabilirler. İnhal glukokortikosteroid tedaviye rağmen özellikle nokturnal veya sabah erken semptomları kontrol edilemeyen olgularda önerilirler. Akut astım atağının tedavisinde kullanılmaları önerilmez. İnhal formoterolün etkisi -kısa etkili beta 2 agonist salbutamola benzer şekilde- hızla başlar (3dk) ve inhalasyondan sonra etkisi 30-60 dk kadar devam eder (42). İnhal salmeterol ile etki ise göreceli olarak daha yavaş olarak (50 mikrogram doz inhalasyonundan sonra 10-20 dk kadar sonra) başlar ve 30 dk sonra etkisi salbutamola benzer düzeydedir (43). Etkisinin yavaş başlamasından dolayı özellikle salmeterol akut astım semptomlarını (akut astım atağı, egzersizin indüklediği astım veya bulguları hızla kötüleşen astımlılarda) tedavi etmek için kullanılmamalıdır. Astım kontrolü kötü olan çocuklarda uzun etkili beta-2 agonistler ile yapılmış randomize çift kör kontrollü çalışmaların sonuçları tartışmalıdır (44). 6 yaşından büyük çocuklar için önerilen formoterol dozu günde iki kez 4.5 mikrogram'dır. Dört yaşından büyük çocuklarda

önerilen salmeterol dozu günde iki kez 50 mikrogram'dır. Uzun etkili inhale beta 2 agonistler çocuklarda iyi tolere edilirler, yan etkileri kısa etkili beta 2 agonistlere benzerdir.

Uzun Etkili Oral Beta 2 Agonistler

Oral yolla kullanılan salbutamol, terbutalin ve vücutta terbutaline dönüştürülebilir bir prodrug olan bambuterolün yavaş salımlı formları ülkemizde yoktur. Bronkodilatördürler, diğer beta 2 agonistler gibi hava yollarındaki düz kasları gevşetirler, mukosilyer temizlenmeyi artırırlar, damarsal geçirgenliği azaltırlar ve mast hücreleri ve basofillerden mediatör salınımını düzenleyebilirler. Nokturnal astım semptomlarını kontrol altına almada faydalı olabilirler. İnhal steroidlerin standart dozlarıyla nokturnal semptomlar kontrol edilemiyorsa ek olarak birlikte kullanılabilirler (45). Kardiyovasküler stimulasyon, anksiyete, iskelet kaslarında tremor yan etki olarak ortaya çıkabilir.

Akut İyileşmeyi Sağlayan İlaçlar

(Rahatlatıcılar veya Bronkodilatörler)

Kısa etkili beta 2 agonistler (salbutamol ve terbutalin), teofilin, inhale antikolinergikler (ipratropium bromid), oral glukokortikosteroidler bu grupta yer alırlar.

Kısa Etkili Beta 2 Agonistler

Hızlı ve kısa etkili inhale beta 2 agonistler (salbutamol ve terbutalin) astım tedavisinde en etkili bronkodilatörlerdir ve akut astım atağı tedavisinde tercih edilirler. Ülkemizde basınçlı ölçülü doz inhaler, kuru toz inhaler ve oral formları, salbutamolün nebülizer solüsyonu ve intravenöz formu bulunmaktadır. İnhalasyon yolu ile verilen hızlı ve kısa etkili beta 2 agonistlerle oral ve intravenöz uygulamaya göre daha hızlı ve etkili olarak bronkodilatasyon sağlanır. Ayrıca oral ve intravenöz uygulamaya göre daha düşük dozlar kullanılır ve daha az yan etkiler görülür (45). Ayrıca inhalasyon yoluyla kullanımda sistemik yolla kullanımdan farklı olarak egzersizle indüklenen astım ataklarına karşı anlamlı koruma sağlarlar (46). Kısa etkili oral beta 2 agonistlerin sistemik emilimi düşüktür ve gastrointestinal yolda ve karaciğerde yüksek oranda metabolize olurlar, bu nedenle bu ilaçların sistemik biyoyararlılığı %10-15 civarındadır. Ayrıca gıdalarla birlikte alınımı gastrointestinal biyoyararlılığını üçte bir oranda azaltmaktadır (47). Beta 2 agonistlerinin atılımı çocuklarda yetişkinlere göre daha yüksektir (48). Oral tedavide 0.15 mg/kg doz ile başlayarak klinik etki veya sistemik yan etkiler oluşana dek dereceli olarak artırılması önerilebilir. 0.5

mg/kg civarındaki oral dozlar sıklıkla klinik etkiyi oluşturur (49,50). Tüm yaşlardaki çocuklarda hızlı etkili inhale beta 2 etkili agonistlerinin akut astım ataklarının tedavisinde diğer ilaçlara üstünlüğü kanıtlanmıştır (50-53). Ayrıca bu ilaçların egzersiz öncesi alınan tek bir dozu egzersizin indüklediği astımı etkili olarak baskılar (46). Hızlı etkili inhale beta 2 agonistlerinin tek bir dozu ile sağlanan bronkodilatasyonun normal süresi çocuklarda 1-5 saattir. İskelet kasında tremor, baş ağrısı, çarpıntı ve ajitasyon yüksek dozlar kullanıldığında en sık karşılaşılan yan etkilerdir. Yan etkileri tedavi kesildiğinde kaybolmaktadır. Sistemik uygulamada bu yan etkiler bronkodilatör doz- cevap eğrisinin üstündeki dozlarda görülmektedir.

Antikolinergik İlaçlar

Inhalasyon yolu ile uygulanırlar. İpratropium bromid postgangliyonik efferent uyarıyı bloke ederek bronkodilatasyona neden olur. Antikolinergikler çocuklarda astım tedavisinde sınırlı role sahiptirler. Hızlı ve kısa etkili beta 2 agonistlere göre daha az etkilidirler. Beta 2 agonistlere bağlı yan etkiler görüldüğünde kullanılabilirler. Farklı çalışmalarda 250 mikrogram üzerindeki dozlarda ekstra bronkodilatasyon (54) yada egzersizin indüklediği astıma karşı koruma (55) sağlanmadığı gösterilmiştir. 6-12 yaş grubu çocuklarda ipratropium bromid bronkodilatör yanıtı oldukça değişkendir, fakat bu yanıt inhale beta 2 agoniste olan bronkodilatör yanıtından hemen her zaman daha azdır. Ayrıca idame tedavisinde antikolinergikleri beta 2 agonistlere eklemenin bir faydası olmadığı bildirilmiştir (56). 1-6 grubu çocuklarda bronkodilatasyon ipratropium bromid'in tek bir inhalasyon dozu ile sağlanabilir (57). Bununla birlikte bir çalışmada günde 3 kez 250 mikrogram dozda uygulanan düzenli ipratropium bromide tedavisinin astımın kontrolünde plaseboya üstünlüğü olmadığı gösterilmiştir (58). Bebeklerde bir çalışmada 25 mikrogram/kg/doz uygulamasının yararlı etkiyi sağladığı gösterilmiş (52) olmakla birlikte bebeklerde uygun doz sıklığı bilinmemektedir ve wheezing ataklarının tedavisinde kullanımının etkili olduğuna dair yeterli kanıtlar yoktur. Bazı hastalarda inhalasyondan sonra paradoksik bronkokonstrüksiyon ve ağız kuruluğu gibi yan etkiler görülebilir (59).

Basamak Tedavisi

İdame tedavisinde ilaç seçimi, hastalığın şiddeti, hastanın mevcut tedavisi, ilacın farmakolojik özellikleri, değişik astım ilaçlarının ulaşılabilirliği ve hastanın ekonomik durumuna göre yapılmalıdır. Astımın kronik bir hastalık olması yanında zaman içinde de-

ğişkenlik gösterebileceği göz önünde bulundurularak tedavi planlaması yapılmalıdır. Herhangi bir tedavi planı için temel yaklaşım, tedavinin etkisinin monitorizasyonu (akciğer fonksiyonları ve semptomları da dahil olacak şekilde) ve tedavinin astımın değişkenliğine uyumu şeklinde olmalıdır. Astımın şiddetine paralel düzenlenen basamak tedavisi yaklaşımı böyle bir esnekliği sağlamaktadır. Astımın şiddetinin sınıflandırılması ise hastanın semptomları, öyküsü, klinik muayenesi ve mümkünse akciğer fonksiyonlarının değerlendirilmesine dayanarak yapılmalıdır (Şekil 2 ve 3) (6).

Astım tedavisinde astımın şiddeti arttıkça ilaç türü, sayısı ve dozunun artırılmasını önerilir. Amaç mümkün olan en az ilaçla tedavi hedefine ulaşmaktır. Astım tedavisi planlamasında, doktor ya başlangıçta maksimum tedavi dozunu seçip (oral glukokortikosteroidleride içeren yüksek doz tedavi ile astımı mümkün olan en kısa sürede kontrol altına alarak) daha

1.BASAMAK: İntermittan

Semptomlar haftada bir veya daha az
Ataklar arası asemptomatik ve solunum fonksiyonları normal
Ataklar kısa süreli (bir kaç saatten bir kaç güne dek)
Nokturnal semptomlar ayda birden daha az

- FEV1 veya PEF \geq %80
- FEV1 veya PEF değişkenliği $<$ %20

2.BASAMAK: Haff-Persistan

Semptomlar haftada birden daha fazla ama her gün değil
Ataklar aktivite ve uykuyu etkileyebilir
Nokturnal semptomlar ayda birden daha fazla ama haftada birden az

- FEV1 veya PEF \geq %60-80
- FEV1 veya PEF değişkenliği = %20-30

3.BASAMAK: Orta-Persistan

Semptomlar her gün
Ataklar aktivite ve uykuyu etkileyebilir
Nokturnal semptomlar haftada birden daha fazla
Her gün kısa etkili inhale beta 2 agonist kullanım ihtiyacı

- FEV1 veya PEF $>$ %60 $<$ %80
- FEV1 veya PEF değişkenliği $>$ %30

4.BASAMAK: Şiddetli-Persistan

Semptomlar her gün
Sık tekrarlayan ataklar
Sık tekrarlayan nokturnal astım semptomları
Fiziksel aktivitede kısıtlılık

- FEV1 veya PEF \leq %60-80
- FEV1 veya PEF değişkenliği $>$ %30

Şekil 2: Astım'ın şiddetinin tedavi öncesi klinik özelliklerine göre sınıflandırılması (5,6).

sonra tedavi dozunu azaltmak yada başlangıçta astım atağının şiddetini gözönüne alarak tedaviyi düzenleyip, daha sonra gerekirse basamak basamak arttırmak konusunda bir karar vermelidir. Astımın kontrolü 3 ay sağlandıktan sonra tedavide dikkatli bir şekilde doz azaltması yapılabilir. Bu azaltma, gereken minimum tedaviyi belirleyebilmek için gereklidir (6).

Şekil 4'de çocuklarda astımın tedavisi için basamak tedavisi yaklaşımını ve astımın her basamağını tedavi için tavsiye edilebilecek ilaçları göstermektedir (6). Değişik şiddetteki astım hastaları için tedavi seçenekleri belirlenirken klinik şiddetle ilişkili bir veya daha fazla özelliğin bulunması hastayı ilgili basamağa yerleştirmemizi sağlar (Şekil 2). Ayrıca varolan tedavi hastalığın şiddetinin değerlendirilmesine eklenebilir (Şekil 3). Basamak tedavisinde, ilaçların planlanması, astım önleyici ilaçlarının temin edilebilme durumu, tedavi sisteminin koşulları ve hastanın kişisel durumuna göre hekim tarafından değiştirilip düzenlenebilir. Hastanın ilaçları doğru kullandığından kesin emin olduğumuz durumlarda kontrolün sağlanamaması veya kaybı durumlarında bir üst tedavi ba-

samağına geçiş gerekir (Şekil 4). Öksürük, wheezing ve dispne gibi semptomların sık tekrarı (örneğin haftada üçten fazla), hızlı etkili bronkodilatörlerin kullanımında artış bize astım tedavimizin yetersizliğini işaret eder. Bronkodilatör (rahatlatıcı) ilaçların günde 4 defadan fazla kullanılması hastanın astımının tam olarak düzeltilemediği, ve tedavinin şiddetinin artırılması gerektiğini işaret eder. Semptomların gece veya sabahın erken saatlerinde görülmesi çok kullanışlı bir belirtedir. PEF ölçümü ve değişkenliği astımın şiddetinin başlangıçta değerlendirilmesinde, başlangıç tedavisinin monitörizasyonunda, şiddetteki değişikliğin değerlendirilmesinde ve tedavi dozunu azaltmaya hazırlıkta oldukça kullanışlıdır.

Astım değişken bir hastalıktır ve şiddetinde spontan veya tedaviye bağlı değişiklikler görülebilir. İnhaler glukokortikosteroidler uzun dönemde astımın şiddetini azaltırlar. Astımın kontrolü kesin olarak en az üç ay süresince sağlandıktan sonra, atağın ortaya çıkmasını engellemek için gereken minimum tedavi dozunu belirlemek amacıyla idame tedavisinde basamaklı azaltılma yapılabilir. Böylece yan etkilerin orta-

İntermittan	Tedavi Basamakları		
	1.BASAMAK: Hafif-Persistan	2.BASAMAK: Orta-Persistan	3.BASAMAK:
Alınmakta olan tedavi esnasında hastanın semptomları ve akciğer fonksiyonları	Hastalığın Şiddeti		
1.BASAMAK: İntermittan Semptomlar haftada bir veya daha az Ataklar kısa süreli Nokturnal semptomlar ayda birden daha az Ataklar arasında akciğer fonksiyonları normal	İntermittan	Hafif-Persistan	Orta-Persistan
2.BASAMAK: Hafif-Persistan Semptomlar haftada birden daha fazla ama her gün değil Nokturnal semptomlar ayda birden daha fazla ama haftada birden az Ataklar arasında akciğer fonksiyonları normal	Hafif-Persistan	Orta-Persistan	Şiddetli-Persistan
3.BASAMAK: Orta-Persistan Semptomlar her gün Ataklar aktivite ve uyku'yu etkileyebilir Nokturnal semptomlar haftada birden daha fazla %60 < FEV1 < %80 %60 < PEF < %80 (Kişinin en iyi performansında)	Orta-Persistan	Şiddetli-Persistan	Şiddetli-Persistan
4.BASAMAK: Şiddetli-Persistan Semptomlar her gün Sık tekrarlayan ataklar Sık tekrarlayan nokturnal astım semptomları Fiziksel aktivitede kısıtlılık FEV1 < %60 PEF < %60 (Kişinin en iyi performansında)	Şiddetli-Persistan	Şiddetli-Persistan	Şiddetli-Persistan

Şekil 3: Astımın şiddetinin günlük tedavi rejimi ve tedaviye cevaba göre sınıflandırılması (6).

ya çıkma riski azaltılarak hastanın tedavi planına uyumu arttırılacaktır. Tedavi dozlarının azaltılması için semptomların, klinik bulguların ve mümkünse akciğer fonksiyonlarının gözlenmesi gereklidir. Kombinasyon tedavisi alan hastalarda doz azaltma inhale glukokortikosteroidlerin dozunu 3 aylık aralarla %25 azaltma şeklinde ayarlanmalıdır. İn hale glukokortikosteroidlerin günlük dozu (<800 µg budesonide veya eşdeğeri) azaltıldığında idame tedavide kullanılan diğer ilaç kesilebilir. Hastaların idame tedavisi boyunca 3 aylık aralarla takip edilmesi tavsiye edilir (6).

1. Basamak: İntermittan Astım: Genellikle viral enfeksiyonlar veya duyarlı oldukları allerjenler ile karşılaştıklarında yakınmaları ortaya çıkan bu olgularda hızlı etkili inhale beta 2 agonistler rahatlatıcı (bronkodilatör) ilaç olarak kullanılabilir. Yine de, bazı ge-

rekli durumlarda, fiziksel olarak aktif ve yaşına göre uygun bir egzersiz programına uymakta güçlük çeken çocuklarda olduğu gibi tedavi yetersiz kalabilir. Bu çocuklarda kontrol tedavisi (özellikle inhale glukokortikosteroidler) düşünülebilir. İntermittan astımlı olgularda da ağır astım atakları görülebilir ve ataklar şiddetlerine göre tedavi edilirler.

2. Basamak: Hafif-Persistan Astım: Her gün düzenli olarak antiinflamatuvar tedavi gereksinimi mevcuttur ve idame tedavisi için inhale glukokortikosteroidler (<100-400 µg budesonid veya eşdeğeri) tavsiye edilir. Glukokortikosteroidler dışındaki ilaçlar inflamatuvar süreci kontrol edememektedir. Uzun etkili inhale beta 2 agonistler'le yapılan bir çalışmada çocuklar tedaviden yarar görmesine rağmen sonuçlar yeterli değildir. Biraz daha şiddetli hastalığı bulunan hastalarda lökot-

BASAMAK TEDAVİSİ; Çocuklarda Astımın Şiddetine Göre Önerilen İlaçlar

Not: Bütün basamaklarda günlük kontrol tedavisine ek olarak, semptomları geriletmek için hızlı etkili inhale beta 2 agonist'ler*in alınması gereklidir, ancak günde 3-4 defadan fazla alınmamalıdır

Siddetin Derecesi**	Günlük kontrol ilaçları	Diğer tedavi seçenekleri
1.BASAMAK: İntermittan Astım***	• Gerekli Değil	
2.BASAMAK: Hafif-Persistan Astım (100-400 µg budesonid veya eşdeğeri)	• İn hale glukokortikosteroidler	-Lökotrien düzenleyici , veya -Devamlı-salınımlı teofilin, veya -Kromon
3.BASAMAK: Orta-Persistan Astım	• İn hale glukokortikosteroidler (400-800 µg budesonid veya eşdeğeri)	• İn hale glukokortikosteroidler (<800 µg budesonid veya eşdeğeri) + Uzun etkili inhale beta 2 agonist veya • İn hale glukokortikosteroidler (>800 µg budesonid veya eşdeğeri) veya • İn hale glukokortikosteroidler (<800 µg budesonid veya eşdeğeri) + Lökotrien düzenleyici veya • İn hale glukokortikosteroidler (<800 µg budesonid veya eşdeğeri) + Yavaş salınımlı teofilin
4.BASAMAK: Şiddetli-Persistan Astım	• İn hale glukokortikosteroidler (>800 µg budesonid veya eşdeğeri) ve ihtiyaç halinde beraberinde aşağıdakilerden biri veya birkaçı -Yavaş salınımlı teofilin -Uzun etkili inhale beta 2 agonist -Lökotrien düzenleyici -Oral glukokortikosteroid	

Bütün Basamaklar: Astımın kontrolü bir kez en az üç ay süresince sağlandıktan sonra, kontrol için gereken minimum tedaviyi ortaya koymak için idame tedavisinde basamaklı azaltılma yapılabilir.

* Tedavi için diğer seçenekler (maliyet sırasına göre) inhale antikolinerjik, kısa etkili oral beta 2 agonist, kısa-etkili teofilin.

** Sınıflama için şekil 2 ve 3'e bakınız.

*** İntermittan astımı ancak şiddetli alevlenmeleri olan çocuklar orta-persistan astım gibi tedavi edilebilir.

Şekil 4: Çocuklarda astımın şiddetine göre idame tedavide tavsiye edilen ilaçlar (basamak tedavisi) (6) (GINA 2002 uzlaşma raporundan uyarlanmıştır).

rien düzenleyicilerinin ılımlı etkileri gösterilmiştir ve bu nedenle bu ilaç grubu bazı hastalarda alternatif kontrol tedavisinde düşünülebilir. Hafif-persistan astımda değişik alternatif ilaçların etkilerini karşılaştıracak uzun dönemli çalışmalara ihtiyaç vardır.

3. Basamak: Orta-Persistan Astım: Kontrol tedavisi için daha yüksek doz inhale glukokortikosteroidler (400-800 µg budesonide veya eşdeğeri) tavsiye edilir. Günlük 800 µg'a kadar düzenli tedaviye rağmen sık tekrarlayan astım semptomları devam eden çocuklarda daha yüksek doz düşünülmelidir. Ancak glukokortikosteroidlerin dozunu arttırmak yerine diğer bir ilaç eklemek daha tercih edilebilir bir seçenektir. Bu konuda uzun etkili inhale beta 2 agonistler ve lökotrien düzenleyicileri en çok çalışılmış ilaçlardır. Bu farklı ilaçlara cevap hastadan hastaya değişir ve bu nedenle ek tedavi kişisel olarak düzenlenmelidir. Orta-persistan astımda değişik ilaçların etkilerini karşılaştıracak uzun dönemli çalışmalara ihtiyaç vardır.

4. Basamak: Şiddetli-Persistan Astım: Kontrol tedavisi için yüksek doz inhale glukokortikosteroidler (>800 µg budesonide veya eşdeğeri) tavsiye edilir. Hastanın astımının kontrolü sağlanamazsa diğer grup bir ilaç eklenmesi düşünülebilir. uzun etkili inhale beta 2 agonistler ek tedavi için en çok çalışılmış ve tercih edilen ilaçtır. Alternatif olarak yavaş salınımlı teofilin, lökotrien düzenleyiciler sayılabilir. Eğer uzun süreli yüksek doz oral glukokortikosteroid kullanımı gerekirse bu ilaçlar mümkün olan en düşük dozda verilmelidir. Sistemik yan etkileri minimize etmek için tek sabah dozu şeklinde verilebilir. Hastalar oral glukokortikosteroidden yüksek doz inhale glukokortikosteroidlere geçerken adrenal yetmezlik açısından monitorize edilmelidir. Sonra yeniden hastanın değişik tedavi seçeneklerine cevabı gözlenerek kişisel tedavi seçimi yapılmalıdır (5,6).

Hafif persistan astımda 3 yaş altı çocuklarda inhale glukokortikosteroidler veya ikinci seçenek olarak kromolin sodyum ile tedaviye başlanabilir. Budesonid, flutikazon dipropiyonat ve kromolin sodyumun nebülizer solüsyonları ülkemizde mevcuttur. Bu yaş grubunda her basamak için uygun astım tedavisine yönelik kanıtlar ortaya koyan klinik çalışmalar bulunmamasına rağmen, bu çocukların daha küçük olduğunu ve rahatlatıcı (bronkodilatör) ilaç ihtiyacını ve miktarını saptamanın daha zor olduğu göz önünde bulundurularak bazı düzenlemeler yapılabilir. Bu nedenle gerekli durumlarda tedaviden daha çok kontrol tedavisi yapılması daha faydalıdır (6). Ayrıca 3 yaş altı çocuklarda astım tanısı konulmasındaki güçlükler ve inhalasyon tedavilerinin uygulanmasında karşılaşılan zorluklar düzenli bir tedaviyi uygulamayı güçleştirebilir.

Kaynaklar

1. Asher MI, Weiland SK. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). ISAAC Steering Committee. *Clin Exp Allergy* 1998; 28(suppl. 5): 52-66.
2. Wolcock AJ, Peat JK. Evidence for the increase in asthma worldwide. *Ciba Found Symp* 1997;206:122-34.
3. Wahn U, von Mutius E. Childhood risk factors for atopy and the importance of early intervention. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:567-74.
4. Eichenfield LF, Hanefin JM, Back LA, et al. Atopic dermatitis and asthma: parallels in the evolution in treatment. *Pediatrics* 2003; 111:608-16.
5. Expert Panel Report 2, Guidelines for the diagnosis and management of asthma, NIH Pub.No:97-4051,1997.
6. GINA (Global Initiative for Asthma) 2002 Workshop report, Global strategy for asthma management and prevention, April 2002, (Scientific information and recommendations for asthma programs. NIH Publication No. 02-3659).
7. Bisgaard H. Delivery of inhaled medication to children. *J Asthma* 1997;34:443-67.
8. Pedersen S. Inhalers and nebulizers: which to choose and why. *Respir Med* 1996;90:69-77.
9. Oj JA, Thorsson L, Bisgaard H. Lung deposition of inhaled drugs increases with age. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1819-22.
10. Agertoft L, Andersen A, Weibull E, Pedersen S. Systemic availability and pharmacokinetics of nebulised budesonide in preschool children. *Arch Dis Child* 1999;80:241-7.
11. Shapiro G, Bronsky EA, LaForce CF, Mendelson L, Pearlman D, Schwartz RH, et al. Dose-related efficacy of budesonide administered via a dry powder inhaler in the treatment of children with moderate to severe persistent asthma. *J Pediatr* 1998;132:976-82.
12. Pedersen S, Hansen OR. Budesonide treatment of moderate and severe asthma in children: a dose response study. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:29-33.
13. Jonasson G, Carlsen KH, Blomqvist P. Clinical efficacy of low-dose inhaled budesonide once or twice daily in children with mild asthma not previously treated with steroids. *Eur Respir J* 1998;12:1099-104.
14. Agertoft L, Pedersen S. A randomized, double-blind dose reduction study to compare the minimal effective dose of budesonide Turbuhaler and fluticasone propionate Diskhaler. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:773-80.
15. Meltzer EO, Orgel HA, Ellis EF, Eigen HN, Hemstreet MP. Long-term comparison of three combinations of albuterol, theophylline, and beclomethasone in children with chronic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:2-11.
16. Henriksen JM. Effect of inhalation of corticosteroids on exercise induced asthma: randomised double blind crossover study of budesonide in asthmatic children. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;291:248-9.
17. Waalkens HJ, Van Essen-Zandvliet EE, Hughes MD, Gerritsen J, Duiverman EJ, Knol K, et al. Cessation of long-term treatment with inhaled corticosteroid (budesonide) in children with asthma results in deterioration. The Dutch CNSLD Study Group. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1252-7.
18. Foresi A, Morelli MC, Catena E. Low-dose budesonide with the addition of an increased dose during exacerbations is effective in long-term asthma control. On behalf of the Italian Study Group. *Chest* 2000;117:440-6.
19. Nielsen KG, Bisgaard H. The effect of inhaled budesonide on symptoms, lung function, and cold air and methacholine responsiveness in 2- to 5-year-old asthmatic children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1500-6.
20. Roosevelt G, Sheehan K, Grupp-Phelan J, Tanz RR, Lister-

- nick R. Dexamethasone in bronchiolitis: a randomised controlled trial. *Lancet* 1996;348:292-5.
21. Klassen TP, Sutcliffe T, Watters LK, Wells GA, Allen UD, Li MM. Dexamethasone in salbutamol-treated inpatients with acute bronchiolitis: a randomized, controlled trial. *J Pediatr* 1997;130:191-6.
 22. Springer C, Bar-Yishay E, Uwayyed K, Avital A, Vilozni D, Godfrey S. Corticosteroids do not affect the clinical or physiological status of infants with bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 1990;9:181-5.
 23. Cade A, Brownlee KG, Conway SP, Haigh D, Short A, Brown J, et al. Randomised placebo controlled trial of nebulised corticosteroids in acute respiratory syncytial viral bronchiolitis. *Arch Dis Child* 2000;82:126-30.
 24. Daugbjerg P, Brenoe E, Forchhammer H, Frederiksen B, Glazowski MJ, Ibsen KK, et al. A comparison between nebulized terbutaline, nebulized corticosteroid and systemic corticosteroid for acute wheezing in children up to 18 months of age. *Acta Paediatr* 1993;82:547-51.
 25. Şekerel BE, Kalaycı CÖ. Çocukluk çağında kronik astma tedavisi. In: Kalyoncu AF (ed.). *Bronş Astması ve Allerjik Hastalıklar*. Ankara: Güneş Kitabevi; 1999. p.42-55.
 26. Kemp JP, Dockhorn RJ, Shapiro GG, Nguyen HH, Reiss TF, Seidenberg BC, et al. Montelukast once daily inhibits exercise-induced bronchoconstriction in 6- to 14-year-old children with asthma. *J Pediatr* 1998;133:424-8.
 27. Knorr B, Matz J, Bernstein JA, Nguyen H, Seidenberg BC, Reiss TF, et al. Montelukast for chronic asthma in 6- to 14-year-old children: a randomized, double-blind trial. *Pediatric Montelukast Study Group. JAMA* 1998;279:1181-6.
 28. Adkins JC, Brogden RN. Zafirlukast. A review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of asthma. *Drugs* 1998;55:121-44.
 29. Vidal C, Fernandez-Ovide E, Pineiro J, Nunez R, Gonzalez-Quintela A. Comparison of montelukast versus budesonide in the treatment of exercise-induced bronchoconstriction. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;86:655-8.
 30. Bisgaard H, Nielsen KG. Bronchoprotection with a leukotriene receptor antagonist in asthmatic preschool children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:187-90.
 31. The Childhood Asthma Management Program Research Group. Long term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med* 2000;343:1054-63.
 32. Eigen H, Reid JJ, Dahl R, Del Bufalo C, Fasano L, Gunella G, et al. Evaluation of the addition of cromolyn sodium to bronchodilator maintenance therapy in the long-term management of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1987;80:612-21.
 33. Tasche MJ, Uijen JH, Bernsen RM, de Jongste JC, van Der Wouden JC. Inhaled disodium cromoglycate (DSCG) as maintenance therapy in children with asthma: a systematic review. *Thorax* 2000;55:913-20.
 34. Spooner CH, Saunders LD, Rowe BH. Nedocromil sodium for preventing exercise-induced bronchoconstriction. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2.
 35. Rachelefsky GS, Shapiro G, Eigen H, Taussig L. Detrimental effects of hypotonic cromolyn sodium. *J Pediatr* 1992;121:992-3.
 36. Mitenko PA, Ogilvie RI. Rational intravenous doses of theophylline. *N Engl J Med* 1973;289:600-3.
 37. Magnussen H, Reuss G, Jorres R. Methylxanthines inhibit exercise-induced bronchoconstriction at low serum theophylline concentration and in a dosedependent fashion. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81:531-7.
 38. Pedersen S. Treatment of nocturnal asthma in children with a single dose of sustained-release theophylline taken after supper. *Clin Allergy* 1985;15:79-85.
 39. Stratton D, Carswell F, Hughes AO, Fysh WJ, Robinson P. Double-blind comparisons of slowrelease theophylline, ketotifen and placebo for prophylaxis of asthma in young children. *Br J Dis Chest* 1984;78:163-7.
 40. Hendeles L, Weinberger M, Szeffler S, Ellis E. Safety and efficacy of theophylline in children with asthma. *J Pediatr* 1992;120:177-83.
 41. Furukawa CT, Shapiro GG, DuHamel T, Weimer L, Pierson WE, Bierman CW. Learning and behaviour problems associated with theophylline therapy. *Lancet* 1984;1:621.
 42. Graff-Lonnevig V, Browaldh L. Twelve hours' bronchodilating effect of inhaled formoterol in children with asthma: a double-blind cross-over study versus salbutamol. *Clin Exp Allergy* 1990;20:429-32.
 43. Barbato A, Cracco A, Tormena F, Novello A Jr. The first 20 minutes after a single dose of inhaled salmeterol in asthmatic children. *Allergy* 1995;50:506-10.
 44. Meijer GG, Postma DS, Mulder PG, van Aalderen WM. Long-term circadian effects of salmeterol in asthmatic children treated with inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1887-92.
 45. Zarkovic JP, Marenk M, Valovirta E, Kuusela AL, Sandahl G, Persson B, et al. One-year safety study with bambuterol once daily and terbutaline three times daily in 2-12-year-old children with asthma. The Bambuterol Multicentre Study Group. *Pediatr Pulmonol* 2000;29:424-9.
 46. Henriksen JM, Agertoft L, Pedersen S. Protective effect and duration of action of inhaled formoterol and salbutamol on exercise-induced asthma in children. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89:1176-82.
 47. Nyberg L, Kennedy BM. Pharmacokinetics of terbutaline given in slow-release tablets. *Eur J Respir Dis* 1984;134 Suppl:119-39.
 48. Morgan DJ. Clinical pharmacokinetics of beta agonists. *Clin Pharmacokinet* 1990;18:270-94.
 49. Fuglsang G, Hertz B, Holm EB. No protection by oral terbutaline against exercise-induced asthma in children: a dose-response study. *Eur Respir J* 1993;6:527-30.
 50. Lonnerholm G, Foucard T, Lindstrom B. Oral terbutaline in chronic childhood asthma; effects related to plasma concentrations. *Eur J Respir Dis* 1984;134 Suppl: 205-10.
 51. Pedersen S. Aerosol treatment of bronchoconstriction in children, with or without a tube spacer. *N Engl J Med* 1983;308:1328-30.
 52. Wilkie RA, Bryan MH. Effect of bronchodilators on airway resistance in ventilator-dependent neonates with chronic lung disease. *J Pediatr* 1987;111:278 - 82.
 53. Prendiville A, Green S, Silverman M. Airway responsiveness in wheezy infants: evidence for functional beta adrenergic receptors. *Thorax* 1987;42:100-4.
 54. Davis A, Vickerson F, Worsley G, Mindorff C, Kazim F, Levison H. Determination of dose-response relationship for nebulized ipratropium in asthmatic children. *J Pediatr* 1984;105:1002-5.
 55. Boner AL, Vallone G, De Stefano G. Effect of inhaled ipratropium bromide on methacholine and exercise provocation in asthmatic children. *Pediatr Pulmonol* 1989;6:81-5.
 56. Bratteby LE, Foucard T, Lonnerholm G. Combined treatment with ipratropium bromide and beta-2- adrenoceptor agonists in childhood asthma. *Eur J Respir Dis* 1986;68:239-47.
 57. Groggins RC, Milner AD, Stokes GM. Bronchodilator effects of clemastine, ipratropium bromide, and salbutamol in preschool children with asthma. *Arch Dis Child* 1981;56:342-4.
 58. Duchame FM, Davis GM. Randomized controlled trial of ipratropium bromide and frequent low doses of salbutamol in the management of mild and moderate acute pediatric asthma. *J Pediatr* 1998;133:479-85.
 59. Beasley CR, Rafferty P, Holgate ST. Bronchoconstrictor properties of preservatives in ipratropium bromide (Atrivent) nebuliser solution. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987;294:1197-8.