

BÖLÜM 6.2

ÇOCUKLARDA ASTIM İLAÇLARI VE TEDAVİSİ

Çocukluk çağı astımında tedavinin amacı; semptomların kontrolü ve kontrolün devamının sağlanması, atakların önlenmesi, yaşam kalitesinin bozulmasının önlenmesidir.

ASTIM İLAÇLARI

İnhaler tedaviler tüm yaşlardaki çocuklarda astım tedavisinin temel taşıdır. Tüm çocuklara inhaler tedaviyi etkin bir şekilde uygulamaları öğretilmelidir. İnhalasyon yöntemi seçilirken etkinliği, maliyeti, güvenliği, kullanım kolaylığı, uygunluğu ve hastanın yaşı dikkate alınmalıdır (1-3). Ölçülü doz inhaler (ÖDİ) aracı tüp ile kullanımı daha kolay, ilacın akciğere ulaşımı daha fazla, yan etkileri ve maliyeti daha düşük olduğu için nebulizasyon tedavisine tercih edilmelidir. Çocuklarda inhaler seçimi için genel yaklaşım Tablo 6.2.1’de verilmiştir.

Aracı tüpler normalde orofarenksde birikecek partikülleri tutarak oral ve GIS emilimini azaltarak ilacın istenmeyen sistemik etkilerini engellemektedir. Ticari olarak üretilen ve ilaç çıkış özellikleri iyi tanımlanmış aracı tüpler kullanılmalıdır. Temin edilemediği durumlarda ev yapımı, örn. 500 ml’lik plastik bir içecek şişesinden yapılan bir aracı tüp kullanılabilir (4). Aracı tüp ayda bir deterjanla yıkanarak temizlenmeli ve kendiliğinden kurumaya bırakılmalıdır.

Nebulizerlerin ilettiği doz çok değişken olabilmektedir. Ayrıca hem ilaç hem de cihaz fiyatı yüksektir ve kullanımı zaman alıcıdır. Esas olarak diğer inhaler cihazları kullanamayan çocuklar için uygundur. Hafif-orta atakta aracı tüp ile ÖDİ kullanımı nebulizer kullanımına eşdeğer etkinlikte iken ağır ataklarda nebulizer kullanımı tercih edilmelidir (5).

Kontrol edici ilaçlar

Çocuklarda kullanılan kontrol edici ilaçlar, inhaler ve sistemik steroidler, lökotrien modifiye edici ilaçlar, uzun etkili inhaler β 2-agonistler, teofilin, kromonlar ve yavaş salımlı oral β 2-agonistlerdir.

İnhaler steroidler:

Tedavideki yeri: İnhaler steroidler en etkili kontrol sağlayıcı ilaçlardır, bu nedenle her yaşta astımlı ilk tercih edilmesi önerilen tedavidir. Farklı inhalasyon cihazları aracılığıyla uygulanan çeşitli inhaler steroidlerin yaklaşık eşdeğer dozları Tablo 6.2.2’te gösterilmiştir.

İnhaler steroid tedavisi, hastalarda astım semptomlarını kontrol eder, atak sıklığını ve acil başvurularını azaltır, yaşam kalitesini, solunum fonksiyon testlerini, bronş aşırı duyarlılığını düzeltir (7,8). Semptom kontrolü ve solunum fonksiyonlarındaki düzelmeye 1-2 haftada kısa sürede görülürken, havayolu aşırı duyarlılığının azaltılabilmesi için aylar gerekebilir (8). Tedavi kesildiğinde haftalar, aylar içinde astım kontrolü bozulabilir (8). Hastaların çoğu düşük dozlarla kontrol altına alınabilmektedir (7). Bazı hastalar astım kontrolü ve etkin koruma için 400 mcg gibi daha yüksek dozlar gerekir. Hastaların çok azında yüksek doz inhaler steroide gereksinim duyulur (9,10). Beş yaş altındaki çocuklardaki klinik yanıt daha büyük çocuklardakine benzerdir, ancak doz-yanıt ilişkisi iyi çalışmamıştır. İnhaler

Tablo 6.2.1. Astımlı çocuklarda yaşa göre önerilen inhalasyon yöntemi

Yaş	1. tercih	2. Tercih
0-3	ÖDİ+Yüz maskeli aracı Tüp	Nebülizer
4-6	ÖDİ+Aracı tüp Nebülizer	
6-12	ÖDİ+Aracı tüp veya yapabiliyorsa KTİ	Nebülizer
>12	Kuru toz inhaler (KTİ)	ÖDİ+Aracı tüp

Tablo 6.2.2. Çocuklarda inhaler steroidlerin tahmini eşdeğer dozları (6)

İlaç	Düşük günlük doz (mcg)	Orta günlük doz (mcg)	Yüksek günlük doz (mcg)
Beklometazon dipropiyonat	100-250	>250-500	>500
Budesonid	100-200	>200-400	>400
Flutikazon propiyonat	50-100	>100-250	>250
Siklesonid	80-160	>160-320	>320

steroidlere yanıt, seçilen inhalere ve çocuğun inhaleri doğru kullanmasına bağlı olarak değişmektedir.

Viral infeksiyonlarla tetiklenen wheezing olan çocuklarda atak döneminde verilen sistemik veya inhaler steroidlerin klinik yararlılığı konusunda çelişkili veriler vardır (11). Geçici erken wheezingin önlenmesinde düşük doz inhaler steroid kullanımını destekleyecek bir kanıt yoktur (11,12).

Yan etkileri: İnhaler steroidlerin sistemik etkilerini değerlendiren çalışmaların çoğunluğu 5 yaşından büyük çocuklarda yapılmıştır.

Büyüme: İnhaler steroidlerin astımlı çocuklarda büyüme üzerine etkilerini değerlendirirken bazı özellikler gözönünde tutulmalıdır. Örneğin, astımlı çocukların çoğunda ilk dekadın sonunda büyüme hızında azalma görülmektedir (13). Büyüme hızındaki bu azalma ergenliğin ortalarına kadar devam etmekte ve ergenliğin başlamasındaki gecikmeyle ilişkili görülmektedir. Ergenlik öncesi büyüme hızındaki azalma büyüme geriliğini taklit eder. Ancak, pubertedeki gecikme iskelet gelişimiyle uyumlu olduğu için çocuğun kemik yaşı boyuyla uyumlu olmaktadır (13,14). Sonunda erişkin boyu azalmamakta, ancak normalden daha geç bu boya ulaşılmaktadır. Astımı kontrol etmek için günde 400 mcg inhaler budesonid kullanımının boy üzerindeki etkisi düşük sosyoekonomik durumdan daha azdır (14). Ayrıca kontrol altında olmayan astımın büyümeyi olumsuz etkilediği de unutulmamalıdır. Günlük olarak 100-200 mcg inhaler steroidle büyüme üzerine olumsuz etki bildirilmemiştir. Büyüme geriliği doza bağımlı olup, çeşitli inhalerler arasında farklılıklar bulunmaktadır. Adölesanlara göre 4-10 yaş grubu çocuklar büyüme geriliğine daha yatkın olup, tedavinin birinci yılındaki etkiler genellikle geçicidir.

Kemikler: İnhaler steroidlerin çocuklar üzerindeki potansiyel yan etkileri osteoporoz ve kırıklardır (7,8,15-17). Uzun dönem çalışmalarında inhaler steroid tedavisinin kemik dansitesine genel olarak olumsuz etkisi bulunmamıştır ve kırık riskini arttırdığı gösterilememiştir. Ancak en az 4 kez oral steroid kürü kullanılan hastalarda kırık riski % 32 artmaktadır.

Hipotalamo-hipofizo-adrenal (HPA) aks: İnhalerler arasında farklılık olmakla beraber 200 mcg ve daha

düşük dozlardaki budesonid ile HPA aks üzerine herhangi bir baskılanma görülmemiştir (8). Daha yüksek dozlarda, HPA aksında küçük değişiklikler saptanmaktadır (17). Klinik çalışmalarda çocuklarda inhaler steroid kullanımı ile hiç adrenal kriz bildirilmemiştir, ancak yüksek dozlarda inhaler steroidlerle tedavi edilen çocuklarda olgu sunumu şeklinde adrenal kriz bildirilmiştir (18).

Obezite: Inhaler steroid kullanımı çocuklarda obeziteye neden olmaz.

Katarakt: Inhaler steroid kullanımı çocuklarda katarakt gelişimine neden olmamaktadır (8).

Santral sinir sistemi etkileri: Inhaler steroid kullanımında hiperaktif davranış, saldırganlık, uykusuzluk, konsantrasyon bozukluğu görülmüş olmakla beraber, geniş hasta gruplarında yapılan iki uzun dönem çalışmada böyle bir etki gözlenmemiştir (7,8).

Oral kandidiyazis: Nadir görülen bir problemdir. Aracı tüp kullanımı oral kandidiyazisi azaltır (19). Bu yan etki daha çok birlikte antibiyotik kullanımı, yüksek doz veya aracı tüp olmaksızın inhaler steroid kullanımı ile ilişkilidir. Korunmada ağız çalkalamak faydalıdır (20). Budesonid tedavisi sırasında seste kalınlaşma veya değişiklik görülme sıklığı plaseboyla aynıdır (21).

Diş sağlığı: Inhaler steroid tedavisi diş çürüğüne neden olmaz. Ancak, astımlı çocuklarda dental erozyon daha sık görülmektedir, bu durum β_2 -agonist inhalasyonunun neden olduğu oral pH'daki azalmaya bağlı olabilir (22,23).

Lökotrien modifiye edici ilaçlar: 2008 yılı itibarıyla ülkemizde sadece lökotrien reseptör antagonistleri mevcuttur. Lökotrien reseptör antagonistleri beş yaş üstündeki çocuklarda her ağırlık derecesinde klinik yarar sağlamaktadır, ancak bu yarar genel olarak düşük doz inhaler steroidlerden daha azdır (24-26). Lökotrien reseptör antagonistleri, saatler öncesinde alındığında egzersize bağlı bronkokonstrüksiyona karşı kısmi koruma sağlamaktadır. Düşük doz inhaler steroidlerle astımı kontrol edilemeyen çocuklarda lökotrien reseptör antagonistlerinin tedaviye eklenmesi klinik düzelmeyi ve atakların azalmasını sağlamaktadır (27).

Aralıklı astımı olan 2-5 yaş arasındaki çocuklarda lökotrien reseptör antagonistleri viral infeksiyonla tetiklenen astım alevlenmelerini hafif-orta düzeyde azaltabilmektedir (28).

Yan etkileri: Çocuklarda kullanımına ilişkin güvenlik problemi bulunmamaktadır. Ancak özellikle duygulanım değişiklikleri yapabildiğine dair olgu sunumları mevcuttur.

Uzun etkili inhaler β_2 -agonistler

Tedavideki yeri: Uzun etkili inhaler β_2 -agonistler, beş yaş üstündeki astımlı çocuklarda düşük doz inhaler steroidle kontrol sağlanamadığında ek tedavide ilk seçenek olarak kullanılması önerilmektedir. Tedavide tek başına kullanılmamalıdır (29). Birçok çalışmada, solunum fonksiyon testlerinde belirgin düzelme sağladıkları gösterilmiştir (30-32). Ancak semptomlar ve rahatlatıcı ilaç ihtiyacı gibi diğer parametreler üzerindeki etkileri o kadar net değildir. Uzun etkili β_2 -agonistin tedaviye eklendiği hastalarda atak sıklığının azalmadığı bildirilmiştir (33). Tek doz uzun etkili β_2 -agonist inhalasyonu egzersizle indüklenen bronkokonstrüksiyonun birkaç saat engellemektedir (34). Günlük tedaviye geçildiğinde koruma

süresi azalmakta, fakat yine de kısa etkili β_2 -agonistlerden daha uzun olmaktadır (34).

Yan etkiler: Uzun etkili β_2 -agonistler, beş yaşın üstündeki çocuklarda iyi bir şekilde tolere edilir. Uzun etkili β_2 -agonist kullanımının mortalite ve ağır astım ataklarında artışa neden olduğu bildirilmişse de bunun daha çok inhaler steroidlerle birlikte kullanılmamasından kaynaklandığı öne sürülmüştür. Bu nedenle uzun dönemde kullanılacaklarsa mutlaka inhaler steroid ile birlikte kullanılmalıdır.

Teofilin:

Tedavideki Yeri: Beş yaşından büyük çocuklarda teofilinin tek başına ve inhaler steroidlere ek olarak etkili olduğu gösterilmiştir. Semptomların kontrolü ve solunum fonksiyon testlerinin düzelmesinde plaseboda daha etkilidir (35). Sürekli tedavi egzersize bağlı bronkokonstrüksiyona karşı ancak sınırdaki bir koruyucu etki sağlamaktadır (36). Ağır astımlı ve inhaler steroid ile tedavi edilen hastalarda teofilin eklenmesi astım kontrolünü arttırmakta ve steroid ihtiyacını azaltmaktadır (37). Beş yaş ve daha küçük çocuklardaki birkaç çalışmada teofilinin bazı klinik etkileri gösterilmiştir. Ancak teofilinin etkinliği düşük doz inhaler steroidlerden daha azdır ve yan etkilerinden dolayı kullanımı sınırlıdır.

Çocuklarda teofilin kullanımının etkinliğini gösteren çalışmalarda plazma teofilin seviyeleri 55-110 mmol/L'lik terapötik aralıkta seyretmiştir. Ancak daha düşük seviyelerde de etkili olabileceğini gösteren çalışmalar vardır (10 mg/kg/günlük dozlarda). Uzun dönem tedavide yavaş salınımlı preparatlar, günde iki dozda verilebildikleri için tercih edilir. Gıda alımından bağımsız olarak güvenilir emilim profili ve tam biyoyararlanımı olan ürünler önerilir.

Teofilin metabolizmasında kişiler arasında on katı varan farklılıklar bulunmaktadır. Günlük dozların 10 mg/kg'ın altında olduğu hastalarda plazma teofilin seviyesinin izlenmesine gerek yoktur. Daha yüksek dozlar kullanıldığında veya teofilinle etkileşen ilaçların birlikte kullanımında, üç günden sonra sabit duruma gelinceye dek plazma teofilin seviyeleri bir sonraki dozdan iki saat önce bakılmalıdır.

Yan etkileri: Teofilini en sık yan etkileri, iştahsızlık, bulantı, kusma ve başağrısıdır (38). Ayrıca hafif merkezi sinir sistemi stimülasyonu, çarpıntılar, taşikardi, aritmiler, karın ağrısı, ishal ve nadiren mide kanaması da görülebilir. Bu yan etkiler genellikle 10 mg/kg/günün üstündeki dozlarda görülür. Tedaviye 5 mg/kg/g ile başlayıp yavaşça 10 mg/kg/g'e çıktığında yan etki riski azalmaktadır. Yüksek doz alımında teofilin ölümüne neden olabilmektedir.

Diğer kontrol sağlayıcı ilaçlar: Yavaş salınımlı oral β_2 -agonistlerin kullanımı gece semptomlarını azaltmıştır (39). Ancak kardiyovasküler stimülasyon, anksiyete ve iskelet kası tremoru gibi potansiyel yan etkiler nedeniyle kullanımları önerilmez, çocuklarda güvenliğine dair yeterli veri yoktur.

Sodyum kromoglikat ve nedokromilin kullanımına ilişkin az sayıda çalışma vardır ve sonuçlar genellikle zayıf etkili olduğunu göstermektedir, günde 3-4 sefer kullanım gerekliliği ve ülkemizde bulunmaması kullanımını sınırlandırmaktadır.

Oral steroidler ise uzun dönem kullanımındaki yan etkilerden dolayı sadece ağır hastaların tedavisinde ve şiddetli akut alevlenmeler (virüslere ya da diğer nedenlere bağlı) ile sınırlandırılmalıdır.

Rahatlatıcı ilaçlar**Kısa etkili inhaler β_2 -agonistler**

Tedavideki yeri: Kısa etkili inhaler β_2 -agonistler en etkili bronkodilatörlerdir ve bu nedenle tüm yaş gruplarındaki çocuklar için akut astımın tedavisinde tercih edilen tedavi yöntemidir. İnhaler yolla alındığında oral veya intravenöz alıma göre daha düşük dozlarda daha hızlı şekilde etki eder (40). Ayrıca inhaler yolla alındığında egzersize bağlı bronkokonstriksiyona karşı 0.5-2 saat korurken, sistemik yolla bu etki görülmez (41). Oral tedavi sadece inhaler tedavi alamayan küçük çocuklarda denenebilir.

Yan etkileri: İskelet kasında tremor, baş ağrısı, taşikardi, hipokalemi ve ajitasyon yüksek doz β_2 -agonist kullanımında karşılaşılabilecek şikayetlerdir.

Uzun etkili β_2 -agonistler: Etkisi hızlı başladığı için formoterolün erişkinlerde rahatlatıcı olarak kullanılabilceği bildirilmişse de çocuklarda halen etkinlik ve güvenlik açısından yeterli veri bulunmamaktadır.

Antikolinergikler: İnhaler antikolinergikler çocuk astımında uzun süreli tedavide önerilmemektedir (42).

Sistemik steroidler: Orta ve ağır astım ataklarında kısa süreli kullanımları atağın hızlı düzelmesini sağlarken relapsları da engellemektedir.

ASTIM TEDAVİSİ, KONTROLÜ VE KORUNMA

Yenilenen astım rehberlerinde hasta takibinin hastalığın kontrol düzeyine göre yapılması önerilmektedir (6,43). Astım kontrolü, hastalığın klinik belirtilerinin kontrolü demektir. Son önerilen şema, kontrol altında, kısmen kontrolde ve kontrol edilemeyen astım şeklindedir. Tedaviyle hedeflenen kontrol, hastaların uzun dönemde yan etki olmaksızın normal yaşamlarını sürdürebilmesidir (Tablo 6.2.3).

Astımlı hastada kontrolü sağlamak ve sürdürmek için çeşitli bileşenler vardır (Tablo 6.2.4).

Tablo 6.2.4. Astımlı hastada kontrolü sağlamada önemli bileşenler

1. Hasta/ Anne-baba/ Bakıcı/ Doktor işbirliğinin sağlanması
2. Risk faktörlerine maruziyeti saptamak ve azaltmak
3. Astımın değerlendirilmesi, tedavisi ve izlemi
4. Astım Ataklarının Tedavisi

Tablo 6.2.3. Astımda Kontrol Düzeyleri (43)

	Kontrol altında	Kısmen kontrol altında	Kontrol altında değil
Gündüz Semptomları	Haftada ≤ 2 kez veya yok	Haftada 2 kezden fazla	Bir haftada kısmen kontrol altında olan astım özelliklerinden 3 veya daha fazlasının bulunması
Aktivitelerin kısıtlanması	Yok	Varsa	
Gece semptomları/uyanmaları	Yok	Varsa	
Rahatlatıcı ilaç gereksinimi	Haftada ≤ 2 kez veya yok	Haftada 2 kezden fazla	
Solunum fonksiyonları (PEF ya da FEV ₁)	Normal	Beklenen veya biliniyorsa en iyi kişisel değer $< \%80$ 'i	
Ataklar	Yok	Yılda bir kez veya daha fazla	Haftada 1 kez

Tablo 6.2.5.1. Tedavi öncesinde astımın ağırlığının derecelendirilmesi (0-4 yaş)

	İntermittan	Hafif persistan	Orta persistan	Şiddetli Persistan
Semptomlar	Haftada ≤ 2 gün	Haftada >2 gün	Her gün	Gün boyunca
Gece uyanması	Yok	Ayda 1-2 kez	Ayda 3-4 kez	Haftada 1'den fazla
Hızlı etkili beta-2 agonist kullanımı	Haftada ≤ 2 gün	Haftada >2 gün	Her gün	Günde birkaç kez
Aktivite kısıtlanması	Yok	Hafif	Biraz	İleri derecede
Steroid gerektiren atak	Yılda 0-1	Son 6 ayda ≥ 2 atak, veya yılda >1 gün süren ≥ 4 wheezing ve persistan astım için risk faktörleri olması		

1. Hasta / Anne-baba / Bakıcı / Doktor işbirliğinin sağlanması

Hastayı takip eden doktor ve sağlık görevlileriyle hastaların tüm ilişkisinde eğitim önemli bir yer tutmalıdır. Küçük çocuklarda eğitimin esas odağı anne-baba ve bakıcılar olurken, üç yaşındaki çocuklara bile basit astım tedavi becerilerinin öğretilebileceği unutulmamalıdır. Çocuklarda bu şekilde takiple astım morbiditesinin azaltıldığı gösterilmiştir (44).

2. Risk faktörlerine maruziyeti saptamak ve azaltmak

Astımlı hastaların ilaç tedavisi, semptom kontrolü ve yaşam kalitesinin artırılması için risk faktörlerinin saptanması ve başta sigara dumanı olmak üzere maruziyetlerin azaltılması gerekir. Ailelere sigara dumanının zararı hakkında verilecek eğitimin sigara içme davranışı üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir.

3. Astımın değerlendirilmesi, tedavisi ve izlemi

Astım tedavisinin amacı, klinik kontrolü sağlamak ve sürdürmektir. Hastaların çoğunda bu hedefe ulaşılabilir. Astım ağırlığı, tedavi almayan olgularda semptomlara ve hava akımındaki kısıtlanmanın düzeyine göre dört grupta değerlendirilir (Tablo 6.2.5.1 ve 5.2) (6). Daha önce hiç tedavi almamış hastada ilk kez başlanacak olan tedavi astımın ağırlığına göre ayarlanır (6). Beş yaş altındaki çocuklarda tedaviye başlama kriterleri de gözönünde tutulmalıdır (Tablo 6.2.6) (45). Astımlı olgularda tedavide kullanılan basamak sistemi Tablo 6.2.7.1 ve 7.2'de verilmiştir. Daha önce tedavi almamış olgular astım ağırlığı açısından değerlendirilmeli, hasta intermittan ise başlangıç tedavi 1. basamaktan, hafif persistan ise 2. basamaktan, orta persistan ise 3. basamaktan, şiddetli persistan ise 4-5. basamaktan tedavi başlanmalıdır. Yeni tedavi başlanan astımlılar 4 haftada bir değerlendirilerek tedavinin yeterli astım kontrolü sağlayıp sağlamadığına bakılmalı, kontrol sağlanana kadar tedavi her vizitte basamak yükseltilecek (Tablo 6.2.7.1 ve 7.2) tekrar düzenlenmelidir (43).

Tablo 6.2.5.2. Tedavi öncesinde astımın ağırlığın derecelendirilmesi (>5 yaş)

	İntermittan	Hafif persistan	Orta persistan	Şiddetli Persistan
Semptomlar	Haftada ≤ 2 gün	Haftada > 2 gün	Her gün	Gün boyunca
Gece uyanması	Ayda 2'den az	Ayda 3-4 kez	Haftada birden fazla	Günde 1 kez
Hızlı etkili beta-2 agonist kullanımı	Haftada ≤ 2 gün	Haftada > 2 gün	Her gün	Günde birkaç kez
Aktivite kısıtlanması	Yok	Hafif	Biraz	İleri derecede
Solunum fonksiyonları (Beklenen değerin %'si)	FEV ₁ $> \%80$, FEV ₁ /FVC $> \%85$	FEV ₁ $\geq \%80$, FEV ₁ /FVC $> \%80$	FEV ₁ $\%60-80$, FEV ₁ /FVC $\%75-80$	FEV ₁ $< \%60$, FEV ₁ /FVC $< \%75$
Steroid gerektiren atak	Yılda 0-1		Yılda ≥ 2 atak	

Tablo 6.2.6. Beş yaş altındaki çocuklarda tedavi başlama kriterleri

- > 3 / yıl wheezing epizodu VE
En az bir (Major) risk faktörü
 - Parental astım öyküsü
 - Atopik egzema
 - Aeroallerjen duyarlılığı veya en az iki (Minör) risk faktörü
 - Eozinofili
 - Besin allerjisi
 - Soğuk algınlığı dışı nedenlerle tetiklenen wheezing
- Sık tedavi gerektiren çocuk (Son bir ayda > 2 gün / hafta)
- Son 6 ayda > 1 sistemik steroid gerektiren atak
- Önceden kötüleşme görüldüğü mevsim boyunca

5 Yaş Altı Çocuklarda Astım Tedavisi

Astımda altta yatan patojenik ve inflamatuvar mekanizmalar ortak olduğu için tüm yaş gruplarında benzer tedavi yaklaşımları hedeflenmektedir. Çocuklardaki öneriler de 5 yaş altı ve üstü olarak ikiye ayrılmaktadır (Tablo 6.2.7.1 ve 7.2).

Özellikle 5 yaş altı çocuklarda, tanı güçlüğü, ilaçların, verilme yöntemlerinin etkinliği, güvenliği ve yeni tedavi yöntemlerine ilişkin veri azlığı astım tedavisini zorlaştırmaktadır. Beş yaşın altındaki çocuklarda astım benzeri semptomların çoğu kendiliğinden düzelir. Bu nedenle bu yaş grubundaki çocukların tedavisinin en az yılda iki kez değerlendirilmesi gerekmektedir.

1. Basamak: gerektiğinde rahatlatıcı tedavi

Aralıklı şikayetleri olan hastalarda semptomatik dönemlerde hızlı etkili inhaler β_2 -agonist tedavisi önerilir (46).

2. Basamak: kontrol sağlayıcı tedavi

Sürekli tedavi gereksinimi olan hastalarda ilk seçenek düşük doz inhaler steroidlerdir, alternatif olarak lökotrien reseptör antagonistleri verilebilir (47).

3. Basamak: kontrol sağlayıcı tedavi (bir veya iki ilaç)

Hastada astım kontrol sağlanamıyorsa ilaç kullanma tekniğinin ve uyumun kontrolü gerekir. Uyum ve teknikte sorun yoksa iki tedavi yaklaşımından biri tercih edilmelidir. Düşük doz inhaler steroide lökotrien reseptör antagonisti eklenmesi veya inhaler steroid dozunun artırılması önerilir. Orta doz inhaler steroidler kullanılacaksa hastanın bir astım uzmanına gönderilmesi önerilir.

4. Basamak: kontrol sağlayıcı tedavi (iki veya daha fazla)

Bu basamakta tedavi gerektiren hastalar mutlaka bu konuda uzmanlaşmış merkezlere gönderilmelidir. İlk tercih edilecek tedavi orta-yüksek doz inhaler steroidle lökotrien reseptör antagonisti eklenmesidir. Alternatif olarak LTRA yerine uzun etkili β_2 -agonist eklenebilir.

5 yaş altındaki çocuklarda ise uzun etkili inhaler β_2 agonistlerin içinde bulunduğu kombinasyon tedavilerinin kullanımı ile ilgili yeterli veri bulunmadığından ilk seçenek orta doz İKS'ler olmalıdır. Ancak ulusal ve uluslararası sağlık otoriteleri uzun süreli orta doz İKS kullanacak hastaların birinci basamak yerine astım uzmanlarının denetimindeki merkezlerde izlemine önermektedirler. Bu nedenle birinci basamakta düşük doz İKS+LTRA kombinasyonu öncelikli olarak denenebilir. Literatür incelendiğinde orta doz İKS'lerin düşük doz İKS+LTRA ile kombinasyonundan daha etkili olduğu görülmektedir (48,49). Ancak güvenlik ve etkinlik dengesi nedeniyle ulusal sağlık otoriteleri böyle bir yaklaşımı önermektedirler.

5. Basamak: kontrol sağlayıcı tedavilerin çoklu kombinasyonu

Inhaler steroid dozu 800 mcg/gün'ün üzerine çıkılmadan önce hasta ayrıntılı değerlendirilmelidir. Diğer tedavi ajanlarına ek olarak oral steroidler etkili olabilir, ancak etkilerinden dolayı kontrolün sağlanmadığı ağır hastalarda düşünülmemelidir.

5 Yaşın Üzerindeki Çocuklarda Astım Tedavisi

1. Basamak: gerektiğinde rahatlatıcı tedavi

Nadiren öksürük, hırıltı, dispne şikayetleri olan hastalarda semptomatik dönemlerde kısa etkili inhaler β_2 -agonist tedavisi önerilir (46). Bu hastalarda gece uykudan uyandıran şikayetlerinin olmaması ve semptomlar arasında hiç şikayetlerinin olmamasına dikkat edilmelidir. Şikayetler sıklaşırsa kontrol sağlayıcı bir ilaç tedavisine başlanmalıdır (50). Egzersize bağlı bronkonstriksiyon olan hastalarda egzersiz öncesi kısa etkili β_2 -agonist almaları önerilir, lökotrien reseptör antagonistleri de alternatif olarak kullanılabilir (51,52).

2. Basamak: kontrol sağlayıcı tedavi

Bu yaş gruplarında astımda kontrol edici en iyi ilaçlar inhaler steroidlerdir ve 2.Basamak'ta ilk seçenek kontrol edici ilaç olarak düşük doz bir inhaler steroid (çocuklarda 200 mcg/gün) kullanılması önerilir (53). Inhaler steroid kullanmayan veya kullanmak istemeyen hastalarda alternatif olarak lökotrien reseptör antagonistleri verilebilir (47).

Tablo 6.2.7.1. Astım tedavisinin basamakları ve 5 yaş altındaki çocuklarda tedavi

Kontrol düzeyi	Tedavi
Kontrol altında	Kontrolü sağlayan en düşük basamağa* ulaşarak kontrolü sürdür
Kısmen kontrol altında	Kontrolü sağlamak için basamak* arttırmayı düşün
Kontrol altında değil	Kontrol sağlanıncaya kadar basamak* arttır
Atak	Atak tedavisi uygula

*Astım tedavisinin basamakları

AZALT ← Kontrolü sağlamak için → ARTTIR

1. Basamak	2. Basamak	3. Basamak	4. Basamak**	5. Basamak
Hasta eğitimi Çevresel Kontrol				
Gerektiğinde hızlı etkili β_2 -agonist				
Kontrol edici tedaviye gerek yok	İlk seçenek kontrol edici tedavi			
	Düşük doz İKS*	Düşük doz İKS + LTRA	Orta/yüksek doz İKS + LTRA	Yüksek doz İKS + LTRA ve/veya LABA
	Alternatif tedavi	veya	Alternatif tedavi	Veya
	Lökotrien reseptör antagonisti (LTRA)	Orta doz İKS**	Orta - yüksek doz İKS + uzun etkili β_2 -agonist (LABA)	+ Oral steroid (en düşük doz)

*İKS: İnhaler kortikosteroidler

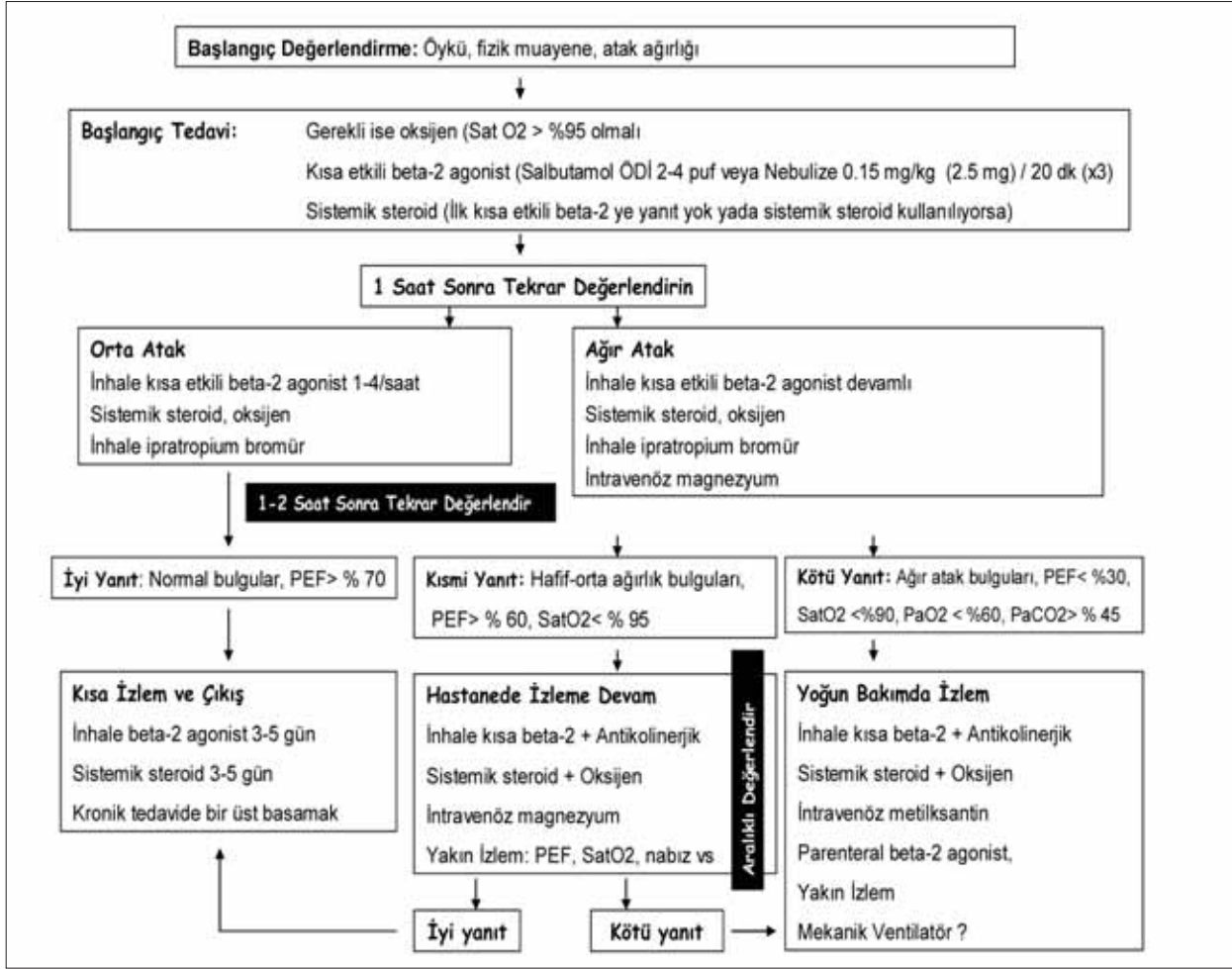
**Üçüncü basamak sağlık kuruluşuna gönderilmesi önerilir.

Not: 4-6 hafta içinde klinik düzelme görülmediyse hasta uyumunu ve çevre koşullarını gözden geçirin.

3. Basamak: Kontrol sağlayıcı tedavi (bir veya iki ilaç)

Semptomlar inhaler steroidlerin düşük dozları ile kontrol altına alınamıyorsa öncelikli olarak ilaç kullanma tekniğinin ve uyumun kontrolü gerekir. Burada bir sorun yoksa öncelikle tercih edilmesi gereken yaklaşım düşük doz inha-

ler steroide uzun etkili β_2 -agonist eklenmesidir (54). Kontrollü çalışmalar bu tedavinin bir kombinasyon inhaleri yardımıyla uygulanmasının bu ilaçların ayrı ayrı verilmesi kadar etkili olduğunu göstermiştir (54). Sabit kombinasyon içeren inhalerler hastaların kullanımına daha uygun



Şekil 6.2.1. Acil serviste astım atağı tedavisi

Tablo 6.2.7.2. 5 yaş üstü astımlı çocuklarda tedavi şeması

	1. Basamak	2. Basamak	3. Basamak	4. Basamak*	5. Basamak
Hasta eğitimi					
Çevresel Kontrol					
Gerektiğinde hızlı etkili β ₂ -agonist					
Kontrol edici tedaviye gerek yok	İlk seçenek kontrol edici tedavi				
		Düşük doz İKS	Düşük doz İKS +LABA	Orta-yüksek doz İKS +LABA	Yüksek doz İKS + LABA+LTRA
		Alternatif tedavi	Alternatif tedavi	Alternatif tedavi	4. basamak tedavisine eklenebilecekler
		LTRA	Düşük doz İKS+LTRA veya Orta doz İKS	Orta-yüksek doz İKS+LTRA veya Orta - yüksek doz İKS+ teofilin	Teofilin ve/veya Oral steroid (en düşük doz) ve/veya Anti-IgE**
			veya Düşük doz İKS + teofilin		

*Üçüncü basamak sağlık kuruluşuna gönderilmesi önerilir.

** 12 yaş üstü ve uygun koşullar sağlandığında verilebilir.

Notlar: a) 4-6 hafta içinde klinik düzelmeye görülmediyse hasta uyumunu ve çevre koşullarını gözden geçirin

olup, tedaviye uyumu arttırabilmekte ve uzun etkili β₂-agoniste daima bir glukokortikosteroidin eşlik etmesini sağlamaktadır (55). Alternatif seçenekler ise daha az etkili olmalarına rağmen düşük doz İKS'in LTRA'lar veya yavaş salımlı teofilinin ile kombine edilmesi veya orta doz İKS

kullanılmasıdır (25,56,57). Ancak orta doz İKS'lerin uzun vadedeki potansiyel yan etkileri nedeniyle bu hastaların astım merkezlerinde izlemi gerekir.

Erişkinlerde çalışmaların sonuçları formoterol içeren bir İKS kombinasyonu tercih edilmişse bu tedavinin hem

kurtarıcı hem de koruyucu tedavi olarak kullanılabilceğini belirtilmektedir. Erişkin yaş grubunda bu yaklaşımın atakları azaltıcı ve kontrolü arttırıcı etkisinin olduğu gösterilmiştir. Ancak bu yaklaşımın çocuk yaş grubunda kullanılabilmesi için etkinlik ve güvenilirliğini gösterecek ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

4. Basamak: kontrol sağlayıcı tedavi (iki veya daha fazla)

Bu basamakta tedavi gerektiren hastalar mutlaka bu konuda uzmanlaşmış merkezlere gönderilmelidir. İlk tercih edilecek tedavi orta-yüksek doz inhaler steroide uzun etkili β_2 -agonist eklenmesidir (56). Hastaların çoğunda inhaler steroid dozunun ortadan yükseğe arttırılmasından ek fayda görülmektedir (56) ve ancak 3-6 ay süreyle uzun etkili β_2 -agonist veya lökotrien reseptör antagonistleriyle birlikte orta doz inhaler steroid tedavisi sonrasında yüksek doza geçilmesi (çocuklarda 800 mcg/gün) önerilmektedir (58). Uzun etkili β_2 -agonistler kadar olmasa da lökotrien reseptör antagonistlerinin de orta-yüksek doz inhaler steroidlere eklenmesi fayda sağlamaktadır (58). Teofilin de ek kontrol sağlayıcı ajan olarak düşünülmemelidir (59).

5. Basamak: kontrol sağlayıcı tedavilerin çoklu kombinasyonu

Inhaler steroid dozu 800 mcg/gün'ün üzerine çıkılmadan önce hasta ayrıntılı değerlendirilmelidir. Diğer tedavi ajanlarına ek olarak oral steroidler etkili olabilir, ancak yan etkilerinden dolayı kontrolün sağlanamadığı ağır hastalarda düşünülmemelidir. Ayrıca, anti-IgE tedavisinin bu aşamadaki hastalarda astım kontrolünde yardımcı oldukları gösterilmiştir (60).

Beş yaş ve altındaki çocukların önemli bir bölümünde astım benzeri semptomlar kendiliğinden remisyona girer.

Bu nedenle söz konusu yaş grubunda astım tedavisini sürdürme gereksinimi yılda en az iki kez değerlendirilmelidir.

Her tedavi basamağında, şikayetlerin giderilmesi için bir rahatlatıcı ilaç (çabuk etkili bronkodilatör, kısa ya da uzun etkili) verilmelidir. Bununla birlikte, rahatlatıcı ilaçların sık kullanılması kontrol altında olmayan astımı tanımlayan öğelerden biridir ve kontrol edici tedavinin arttırılması gereğini gösterir. Buna göre, rahatlatıcı tedavi gereksinimini azaltmak ya da ortadan kaldırmak hem önemli bir hedef hem de tedavi başarısının bir ölçüsüdür.

Tedavi, tüm yaş gruplarında hastalığın kontrol durumuna göre ayarlanmalıdır (Tablo 6.2.3). Bunun yanı sıra ülkemizde de kontrolün değerlendirilmesi için çeşitli ölçekler vardır (Astım kontrol testi, Astım kontrol anketi gibi). Bu ölçeklerin hekim değerlendirmesi ve solunum fonksiyon testi ile beraber değerlendirilmesi önerilir. Hastanın astımı almakta olduğu tedaviyle kontrol altında değilse bir basamak yukarıya çıkılmalıdır. Hasta en az üç aydır kontrol altındaysa tedavi bir basamak inilebilir.

4. Astım Ataklarının Tedavisi

Nefes darlığında artış, öksürük, hışıltılı solunum, göğüste sıkışma hissi veya bu semptomların birlikte bulunması astım atağı veya akut astım olarak adlandırılmaktadır. Hastalara uygun tedavi verilebilmesi için atağın ağırlığının belirlenmesi gerekir (Tablo 6.2.8). Ağır ataklar potansiyel olarak yaşamı tehdit eder ve hastanın yakından gözetim altında tutulmasını gerektirir. Ağır atak geçiren hastaların derhal bir sağlık kurumuna başvurmaları gerekir.

Değerlendirme: Akciğer anatomisi ve fizyolojisindeki bazı özellikler nedeniyle çocuklarda solunum yetmezliği çabuk gelişebilmektedir. Buna rağmen bebeklik çağında

Tablo 6.2.8. Astım Atağının Şiddeti*

	Hafif	Orta	Ağır
Nefes darlığı	Yürürken (Bebekte kısa ağılama)	Konuşurken (Bebek beslenmeyi keser)	Dinlenmede
Konuşma	Cümleler	Kısa cümleler	Kelimeler
Bilinç	Huzursuz olabilir	Çoğunlukla huzursuz	Uykulu, konfüzyonu var
Solunum hızı	Artmış Uyanık çocukta normal solunum hızları: Yaş Normal hız <2 ay <60/dak 2-12 ay <50/dak 1-5 yaş <40/dak 6-8 yaş <30/dak	Artmış	> 30/dak
Yardımcı solunum kaslarının katılımı	Genellikle yok	Genellikle var	Genellikle var
Wheezing	Genellikle ekspiryum sonunda	Belirgin	Belirgin
Nabız	<100	100-120	>120
PEF	>%80	%60-80	<%60
Bronkodilatör alımı sonrasında beklenenin %'si			
PaO ₂ (havayla) ve/veya	Normal	>60 mm Hg	< 60 mm Hg
PaCO ₂	<45 mm Hg	<45 mm Hg	> 45 mm Hg
%SaO ₂ (havayla)†	>%95	%91-95	< %90

* Dikkat: Birkaç parametrenin bulunması (ancak hepsinin bulunması gerekmez) alevlenmenin genel sınıflanmasını gösterir

solunum yetersizliği nadirdir. Birden fazla parametre (PEF dışındaki) kullanılarak, yakından izleme oldukça kesin bir değerlendirme yapılmasına olanak sağlayacaktır. Beslenmeyi engelleyecek düzeyde bir nefes darlığının olması, yaklaşan solunum yetersizliğinin en önemli belirtisidir. Sağlıklı çocuklarda pulse oksimetri ile ölçülen oksijen saturasyonu %95'in üzerindedir. Oksijen tedavisi almakta bulunan durumları kötüleşen ve oksijen saturasyonu %90'ın altına inen çocuklarda arteriyel kan gazı ölçümünün yapılması gerekir. Rutin olarak akciğer grafisi çekilmesi önerilmemektedir.

Atak Tedavisi:

a) Evde

Şiddetli astım alevlenmeleri olan hastaların çoğu, hava yolu obstrüksiyonunun, oksijen saturasyonunun ve kardiyak fonksiyonların izlenebileceği bir acil serviste tedavi edilmelidir. Daha hafif ataklar (zirve akımda %20'den daha az düşme, gece uyanma ve hızlı etkili β_2 -agonist kullanımında artma şeklinde tanımlanır) genellikle hastane dışında tedavi edilebilir. Hasta ilk birkaç dozdan sonra inhaler bronkodilatör tedaviye yanıt verirse, acil servise sevk gerekmez; ancak bir birinci basamak hekiminin gözetiminde steroid verilmesi gerekebilir. Ayrıca, hastaya eğitim verilerek idame tedavisi gözden geçirilmelidir.

Bronkodilatörler: Hafif-orta şiddette ataklar için, hızlı etkili inhaler β_2 -agonistlerin tekrar tekrar uygulanması (ilk bir saat için her 20 dakikada 2-4 püskürtme) önerilir. Birinci saatten sonra, gereken β_2 -agonist dozu atağın şiddetine bağlıdır. Hafif alevlenmeler her 3-4 saatte bir 2-4 püskürtmeye yanıt verir; orta şiddette ataklar her 1 ya da 2 saatte bir 6 -10 püskürtme gerektirir. Tedavi ayrıca hastanın bireysel yanıtına bağlı olarak da ayarlanmalıdır ve yanıt yoksa ya da hastanın nasıl yanıt verdiğiyle ilgili başka kaygılar varsa, hasta bir acil servise sevk edilmelidir.

Aracı tüp ile ölçülü doz inhaler (ÖDİ) verilerek hafif-orta ataklarda en az nebülizere eşdeğer düzelleme sağlanmaktadır (5). Hastalar ÖDİ kullanabiliyorsa, bu uygulama yolu en maliyet-etkin yoldur (61). Hızlı etkili inhaler β_2 -agonist tam bir yanıt sağlarsa (PEF değerinin beklenenin ya da kişinin en iyi değerinin %80'inin üzerine çıkması) ek ilaca gerek yoktur ve yanıt 3-4 saat sürer.

Steroidler: Oral steroidler (0.5-2 mg/kg/gün prednizolon ya da eşdeğeri, maksimum 60 mg) atakların tedavisinde, özellikle de kısa etkili inhaler β_2 -agonistlere yanıt alınmadığında kullanılmalıdır. Hasta bronkodilatör tedaviye yanıt vermiyorsa, hava yolu obstrüksiyonu devam ediyorsa, özellikle de yüksek riskli bir gruptaysa, vakit kaybetmeden bir acil servise nakil tavsiye edilir (Tablo 6.2.9).

b) Acil serviste

Astım atakları şiddetli olduğunda hayatı tehdit edicidir ve tedavisi acil serviste yürütülmelidir (Şekil 6.2.1). Atak tedavisi sırasında sık yapılan hatalar Tablo 6.2.10'da gösterilmiştir.

Değerlendirme (Tablo 6.2.8)

Hızla tedavi başlatılırken, aynı zamanda atağa ilişkin kısa bir öykü alınmalı ve fizik muayene yapılmalıdır. Öyküde; semptomların şiddeti ve süresi (egzersiz kısıtlan-

Tablo 6.2.9. Ağır astım atağı için risk faktörleri

- o Entübasyon ve mekanik ventilasyon gerektirmiş ağır astım atağı geçirme öyküsü,
- o Son bir yılda astım nedeni ile acil servise başvuru ya da hastaneye yatırılma ihtiyacı,
- o Oral kortikosteroidlerin halen kullanılması ya da kullanımını yeni bırakılmış olması,
- o Aşırı β_2 agonist kullanımı (özellikle bir ayda 1 kutudan fazla salbutamol inhaler),
- o Yoğun ikili ya da üçlü astım ilaçları kullanımı,
- o Sedatif kullanımı,
- o Psikiyatrik hastalık ya da psikososyal bozukluk,
- o Tedaviye uyumsuzluk

Tablo 6.2.10. Atak tedavisinde sık yapılan hatalar

- Tedavi süresince bronkospazmı ağırlaştırabileceği için, göğüs fizyoterapisi veya bronkolavaj önerilmez.
- Her hastaya antibiyotik başlamak doğru değildir.
- Sedatif verilmez.
- İnhaler mukolitik ilaçlar, öksürük ve dispneyi arttırabileceği için verilmez.
- Antihistaminiklerin olumlu bir etkisi gösterilmediği için önerilmez.
- Aşırı miktarda sıvı ile hidrasyon doğru değildir.

ması ve uyku bozukluğu dahil); halen kullanılan bütün ilaçlar (reçete edilen doz ve cihaz, genellikle alınan doz, kötüleşme durumunda alınan doz ve hastanın bu tedaviye yanıtı dahil), şimdiki atağın ortaya çıkma zamanı ve nedeni, astıma bağlı ölüm açısından risk faktörleri sorulmalıdır.

Tek başına fizik muayene alevlenmenin şiddetini, özellikle de hipokseminin derecesini tam olarak ortaya koyamayabileceğinden, PEF ya da FEV₁ gibi fonksiyonel değerlendirmeler ve arteriyel oksijen saturasyonu ölçümleri kuvvetle tavsiye edilmektedir. Ardışık değerlendirmeler tedaviye yanıtı izlemede önemlidir.

Başlangıç tedavisi

Oksijen: Çocuklarda solunum fonksiyon testleri çoğunlukla yapılmadığından nabız oksimetresi ile izlem özellikle önemlidir. Oksijen saturasyonunu 95'in üzerinde tutacak şekilde nasal kanül, maske veya hoodla oksijen verilmelidir, 92'nin altında bir saturasyonun da hospitalizasyon için iyi bir belirteç olduğu unutulmamalıdır (60). Arteriyel kan gazı ölçümleri, rutin olarak gerekli olmamakla birlikte, PEF değeri beklenenin %60'ın altında olan hastalarda, başlangıç tedavisine yanıt vermeyenlerde ya da kötüleşmeyle ilgili kaygı duyulduğunda yapılmalıdır.

Hızlı etkili inhaler β_2 -agonistler: Hızlı etkili β_2 -agonistler atakta düzenli aralıklarla verilmelidir (61). Çocuklarda β_2 -agonistlerle ipratropiyum bromürün birlikte kullanımı ilaçların etkinliğini artırırken hastane yatışlarını azaltır (61). Ancak astımlı çocuklar acilde yoğun tedaviye rağmen hastaneye yatırılmak zorunda kalırsa, nebulize β_2 -agonist ve sistemik steroidlere ek olarak ipratropiyum bromid eklenmesinin bir faydası görülmemektedir (62). Hafif-orta ataklarda β_2 -agonistlerin nebulizer yerine ÖDİ+aracı tüp ile verilmesi önerilir (5).

Sistemik Steroidler: Astımlı çocuklardaki ataklarda genellikle günde 0.5-2 mg/kg dozda oral steroidin 3-5 günlük kullanımı yeterlidir (63). Kürün sonunda steroid dozu azaltılmadan kesilebilir. Bazı çalışmalarda yüksek doz inhaler steroid kullanımı da etkin bulunmuş olmakla

beraber maliyeti de düşünüldüğünde bu stratejinin önerilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (64).

Teofilin: Hızlı etkili β_2 -agonistlerin etkinliği düşünüldüğünde, teofilinin akut atakta pek yeri yoktur (65). Ancak çok ağır astım atağındaki çocuklarda yapılan bir çalışmada, İV teofilinin ek fayda sağladığı gösterilmiştir (66). Bu ilaç, özellikle yavaş salınımlı teofilin ile uzun süreli tedavi uygulanan bireylerde, ciddi yan etkiler yaratabilmektedir ve bronkodilatör etkisi de β_2 -agonistlerinkinden daha azdır.

Magnezyum: İntravenöz magnezyum sülfat atak tedavisinde rutin olarak önerilmemekle birlikte tedaviye yanıt vermeyen çocuklarda hastane yatış oranlarını azaltmada yardımcı olduğu gösterilmiştir (67). Magnezyum sülfatın beş yaş altındaki çocuklardaki etkinliği araştırılmamıştır.

Heliox: Helyum ve oksijen karışımının etkisinin tek başına helyuma karşı değerlendirildiği çalışmaların sistematik incelemesi, bu girişimin rutin bir rolü olmadığını düşündürmektedir. Bu ilaçların standart atak tedavisinde kullanımı için daha fazla veriye gereksinim vardır (68).

Hastaneye Yatış ve Acil Servisten Taburcu Olma ve Ölçütleri

Tedavi öncesinde FEV₁ ya da PEF değerleri beklenenin ya da kişinin en iyi değerinin %25'inin altında olan hastalar, ya da tedavi sonrası FEV₁ ya da PEF değerleri beklenenin ya da kişinin en iyi değerinin %40'ının altında olanların genellikle hastaneye yatırılması gerekir. Tedavi sonrası akciğer fonksiyonu beklenenin %40-60'ı olan hastalar, hastane dışında yakından izlenmesi ve uyumun sağlanması koşuluyla taburcu edilebilirler. Tedavi sonrası akciğer fonksiyonu beklenenin %60'ı olan hastalar taburcu edilebilirler. Kısa etkili β_2 -agonistlere 3-4 saatten daha uzun aralıklarla gereksinim olmaması, SaO₂ > %95 olması (oda havasında), fizik muayenenin normal ya da normale yakın olması, PEF veya FEV₁ değerinin %70'in üzerinde olması (kısa etkili β_2 agonisten sonra), hastanın taburcu olabileceğinin göstergeleridir. Acil servisten taburcu edilen hastalar için 3-5 gün süreli oral steroid kürü reçete edilmeli, bu sırada bronkodilatör tedavisine devam edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Bisgaard H. Delivery of inhaled medication to children. *J Asthma* 1997;34:443-67.
2. Pedersen S. Inhalers and nebulizers: which to choose and why. *Respir Med* 1996;90:69-77.
3. Dolovich MB, Ahrens HC, Hess DR, et al. Device selection and outcomes of aerosol therapy: Evidence-based guidelines: American College of Chest Physicians/American College of Asthma, Allergy, and Immunology. *Chest* 2005;127:335-71.
4. Zar HJ, Weinberg EG, Binns HJ, Gallie F, Mann MD. Lung deposition of aerosol-a comparison of different spacers. *Arch Dis Child* 2000;82:495-8.
5. Cates CJ, Crilly JA, Rowe BH. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD000052.
6. Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Full Report 2007. National Asthma Education and Prevention Program. National Heart, Lung, and Blood Institute pp 1-415.
7. Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2003;361:1071-6.
8. 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.
9. Adams NP, Bestall JC, Jones PW, Lasserson TJ, Griffiths B, Cates C. Inhaled fluticasone at different dose for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD003534.
10. Powell H, Gibson PG. High dose versus low dose inhaled corticosteroids as initial starting dose for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD004109.
11. Bisgaard H, Hermansen MN, Loland L, Halkjaer LB, Buchvald F. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. *N Engl J Med* 2006;354:1998-2005.
12. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med* 2006;354:1985-97.
13. Pedersen S. Do inhaled corticosteroids inhibit growth in children? *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:521-35.
14. Agertoft L, Pedersen S. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. *N Engl J Med* 2000;343:1064-9.
15. Agertoft L, Pedersen S. Bone mineral density in children with asthma receiving long-term treatment with inhaled budesonide. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:178-83.
16. Schlienger RG, Jick SS, Meier CR. Inhaled corticosteroids and the risk of fractures in children and adolescents. *Pediatrics* 2004;114:469-73.
17. Kemp JP, Osur S, Shrewsbury SB, et al. Potential effects of fluticasone propionate on bone mineral density in patients with asthma: a 2-year randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2004;79:458-66.
18. Todd G, Dunlop K, McNaboe J, Ryan MF, Carson D, Shields MD. Growth and adrenal suppression in asthmatic children treated with high-dose fluticasone propionate. *Lancet* 1996;348:27-9.
19. Selroos O, Backman R, Forsen KO, et al. Local side-effects during 4-year treatment with inhaled corticosteroids - a comparison between pressurized metered-dose inhalers and Turbuhaler. *Allergy* 1994;49:888-90.
20. Randell TL, Donaghue KC, Ambler GR, Cowell CT, Fitzgerald DA, van Asperen PP. Safety of the newer inhaled corticosteroids in childhood asthma. *Paediatr Drugs* 2003;5:481-504.
21. Agertoft L, Larsen FE, Pedersen S. Posterior subcapsular cataracts, bruises and hoarseness in children with asthma receiving long-term treatment with inhaled budesonide. *Eur Respir J* 1998;12:130-5.
22. Shaw L, al-Dlaigan YH, Smith A. Childhood asthma and dental erosion. *ASDC J Dent Child* 2000;67:102-6, 82.
23. Kargul B, Tanboga I, Ergeneli S, Karakoc F, Dagli E. Inhaler medication effects on saliva and plaque pH in asthmatic children. *J Clin Pediatr Dent* 1998;22:137-40.
24. Szefer SJ, Phillips BR, Martinez FD, et al. Characterization of within-subject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:233-42.
25. Ostrom NK, Decotiis BA, Lincourt WR, et al. Comparative efficacy and safety of low-dose fluticasone propionate and montelukast in children with persistent asthma. *J Pediatr* 2005;147:213-20.
26. Ng D, Salvio F, Hicks G. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD002314.
27. Simons FE, Villa JR, Lee BW, et al. Montelukast added to budesonide in children with persistent asthma: a randomized, double-blind, crossover study. *J Pediatr* 2001;138:694-8.
28. Bisgaard H, Zielen S, Garcia-Garcia ML, et al. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:315-22.
29. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, Yancey SW, Dorinsky PM. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest* 2006;129:15-26.

30. Malone R, LaForce C, Nimmagadda S, et al. The safety of twice-daily treatment with fluticasone propionate and salmeterol in pediatric patients with persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;95:66-71.
31. Zimmerman B, D'Urzo A, Berube D. Efficacy and safety of formoterol Turbuhaler when added to inhaled corticosteroid treatment in children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2004;37:122-7.
32. Bisgaard H. Long-acting beta(2)-agonists in management of childhood asthma: A critical review of the literature. *Pediatr Pulmonol* 2000;29:221-34.
33. Bisgaard H. Effect of long-acting beta2 agonists on exacerbation rates of asthma in children. *Pediatr Pulmonol* 2003;36:391-8.
34. Simons FE, Gerstner TV, Cheang MS. Tolerance to the bronchoprotective effect of salmeterol in adolescents with exercise-induced asthma using concurrent inhaled glucocorticoid treatment. *Pediatrics* 1997;99:655-9.
35. 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.
36. Magnussen H, Reuss G, Jorres R. Methylxanthines inhibit exercise-induced bronchoconstriction at low serum theophylline concentration and in a dose-dependent fashion. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81:531-7.
37. Brenner M, Berkowitz R, Marshall N, Strunk RC. Need for theophylline in severe steroid-requiring asthmatics. *Clin Allergy* 1988;18:143-50.
38. Ellis EF. Theophylline toxicity. *J Allergy Clin Immunol* 1985;76:297-301.
39. Zarkovic JP, Marenk M, Valovirta E, 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.
40. Williams SJ, Winner SJ, Clark TJ. Comparison of inhaled and intravenous terbutaline in acute severe asthma. *Thorax* 1981;36:629-32.
41. Dinh Xuan AT, Lebeau C, Roche R, Ferriere A, Chaussain M. Inhaled terbutaline administered via a spacer fully prevents exercise-induced asthma in young asthmatic subjects: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Int Med Res* 1989;17:506-13.
42. McDonald NJ, Bara AI. Anticholinergic therapy for chronic asthma in children over two years of age. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD003535.
43. Global initiative for asthma (GINA). Global strategy for Asthma management and prevention. NHLBI/WHO workshop report. National Institute of Health. National heart, Lung and Blood Institute. www.ginasthma.org. Revised 2006.
44. Guevara JP, Wolf FM, Grum CM, Clark NM. Effects of educational interventions for self management of asthma in children and adolescents: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;326:1308-9.
45. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1403-6.
46. Using beta 2-stimulants in asthma. *Drug Ther Bull* 1997;35:1-4.
47. Drazen JM, Israel E, O'Byrne PM. Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway. *N Engl J Med* 1999;340:197-206.
48. Bisgaard H. Long-acting beta(2)-agonists in management of childhood asthma: A critical review of the literature. *Pediatr Pulmonol* 2000;29:221-34.
49. Bisgaard H. Effect of long-acting beta2 agonists on exacerbation rates of asthma in children. *Pediatr Pulmonol* 2003;36:391-8.
50. Pauwels RA, Pedersen, Busse WW, et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2003;361:1071-6.
51. Godfrey S, Bar-Yishay E. Exercised-induced asthma revisited. *Respir Med* 1993;87:331-44.
52. Leff JA, Busse WW, Pearlman D, et al. Montelukast, a leukotriene-receptor antagonist, for the treatment of mild asthma and exercise induced bronchoconstriction. *N Engl J Med* 1998;339:147-52.
53. Adams NP, Bestall JB, Malouf R, Lasserson TJ, Jones PW. Inhaled beclomethasone versus placebo for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD002738.
54. Lemanske RF, Jr., Sorkness CA, Mauger EA, et al. Inhaled corticosteroid reduction and elimination in patients with persistent asthma receiving salmeterol: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:2594-603.
55. Stoloff SW, Stempel DA, Meyer J, Stanford RH, Carranza Rosenzweig JR. Improved refill persistence with fluticasone propionate and salmeterol in a single inhaler compared with other controller therapies. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:245-51.
56. Pauwels RA, Lofdahl CG, Postma DS, et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:1405-11.
57. Bjermer L, Bisgaard H, Bousquet J, Fabbri LM, Greening AP, Haahtela T, et al. Montelukast and fluticasone compared with salmeterol and fluticasone in protecting against asthma exacerbation in adults: one year, double blind, randomised, comparative trial. *BMJ* 2003;327(7420):891.
58. Virchow JC, Prasse A, Naya I, Summerton L, Harris A. Zafirlukast improves asthma control in patients receiving high-dose inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:578-85.
59. Evans DJ, Taylor DA, Zetterstrom O, Chung KF, O'Connor BJ, Barnes PJ. A comparison of low-dose inhaled budesonide plus theophylline and high-dose inhaled budesonide for moderate asthma. *N Engl J Med* 1997;337:1412-8.
60. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hebert J, Bousquet J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005;60:309-16.
61. Plotnick LH, Ducharme FM. Should inhaled anticholinergics be added to beta2 agonists for treating acute childhood and adolescent asthma? A systematic review. *BMJ* 1998;317:971-7.
62. Goggin N, Macarthur C, Parkin PC. Randomized trial of the addition of ipratropium bromide to albuterol and corticosteroid therapy in children hospitalized because of an acute asthma exacerbation. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001;155:1329-34.
63. Kayani S, Shannon DC. Adverse behavioral effects of treatment for acute exacerbation of asthma in children: a comparison of two doses of oral steroids. *Chest* 2002;122:624-8.
64. Edmonds ML, Camargo CA, Saunders LD, Brenner BE, Rowe BH. Inhaled steroids in acute asthma following emergency department discharge (Cochrane review). *Cochrane Database Syst Rev* 2000;3.
65. Parameswaran K, Belda J, Rowe BH. Addition of intravenous aminophylline to beta2-agonists in adults with acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;4.
66. Ream RS, Loftis LL, Albers GM, Becker BA, Lynch RE, Mink RB. Efficacy of IV theophylline in children with severe status asthmaticus. *Chest* 2001; 119:1480-8.
67. Rowe BH, Bretzlaff JA, Bourdon C, Bota GW, Camargo CA, Jr. Magnesium sulfate for treating exacerbations of acute asthma in the emergency department. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2.
68. Rodrigo GJ, Rodrigo C, Pollack CV, Rowe B. Use of helium-oxygen mixtures in the treatment of acute asthma: a systematic review. *Chest* 2003;123:891-6.