

BÖLÜM 6

ÇOCUK ASTIMI TANI VE TEDAVİ

BÖLÜM 6.1

TANI VE SINIFLAMA

Öykü

Astım solunum yollarında bir çok hücre ve mediatörün katıldığı kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Kronik inflamasyon tekrarlayan hışıltı, öksürük, nefes darlığı ve göğüs ağrısı epizodlarıyla karakterize solunum yollarının aşırı duyarlılığına neden olur. Bu epizodlar sırasında akciğerde bronşlarda farklı şiddette daralmalar olur. Allerjenle karşılaşma sonrası nefes darlığı bulgularının ortaya çıkması, semptomların sıklığı ve şiddetinin mevsimlere göre değişiklik göstermesi, ailede astım veya atopik allerjik hastalıkların olması tanıda başlıca yararlanılan bulgulardır. Bunların yanında sigara, duman, kokular veya egzersiz gibi spesifik olmayan tetikleyiciler ile semptomların artışı, geceleri bronş darlığı şiddetinin artışı, astım tedavilerine yanıt verilmesi de tanıda yararlanılan diğer faktörlerdir.

Astım tanısı koyarken yanıtlarından yararlanılacak sorular vardır:

- Hastanın hiç hışıltı/vizing atağı oldu mu? Eğer evet ise kaç kez hışıltısı oldu?
- Hastanın geceleri şiddetli öksürüğü oluyor mu?
- Hastanın egzersiz yaptıktan sonra vizing veya öksürüğü oluyor mu?
- Aeroallerjenler (polenler, ev tozu akarı, mantarlar) veya hava kirliliği ile karşılaştığında hastanın hışıltı/vizing, nefes darlığı, öksürük gibi semptomları oluyor mu?
- Hastanın geçirdiği soğuk algınlığı akciğerlerine iniyor mu? Veya soğuk algınlığının geçmesi 10 günden uzun sürüyor mu?
- Semptomlar astım tedavisi verildiğinde geçiyor mu?

Öksürükle seyreden astım (Öksürük variant astım)

Bu hastalarda başlıca yakınma nefes darlığı veya vizing değil öksürüktür. Daha sıklıkla çocuklarda rastlanır vetipik özelliklerinden biri de öksürüğün özellikle geceleri artıyor olmasıdır. Gündüz yapılan tetkiklerde bronş obstrüksiyonu gösterilemeyebilir. Bu hastalarda solunum fonksiyonlarındaki değişkenliğin/variabilitenin veya solunum yollarının aşırı duyarlılığının gösterilmesi, balgamdaeozinofil araştırılması gerekir. Eozinofilik bronşitte de öksürük görülür ve balgamda eozinofil vardır, ancak solunum fonksiyon testleri ve hava yolları aşırı duyarlılığı

testleri normaldir. Öksürük ayırıcı tanısında gastroözofageal reflü, postnasal akıntı, kronik sinüzit, vokal kord disfonksiyonu ve çocuklarda çok rastlanmamakla beraber ACE inhibitörleri kullanımı araştırılmalıdır.

Egzersize bağlı bronkokonstriksiyon

Fiziksel aktivite astımlıların bir çoğunda var olan yakınmaları artıran bir etken iken bazılarında ise semptomları başlatan tek nedendir. Egzersize bağlı bronkospazm tipikolarak egzersiz tamamlandıktan 5 ile 10 dakika sonra başlar. Nadiren egzersiz sırasında da ortaya çıkabilir. Her türlü hava koşulunda egzersiz bronkospazma neden olabilirken sık ve en şiddetli bulgular kuru ve soğuk hava solurken yapılan koşular sırasında görülür. İnhal e β_2 -agonistin egzersiz sonrası alımının oluşan semptomları gidermesiveya egzersiz öncesi alımının semptomların oluşmasını önlemesi tanıya yardımcı olur. Kesin tanıda egzersiz testinden yararlanılır ve temel prensip altı-sekiz dakika süren koşu protokolü sonrasında solunum fonksiyon testlerinde düşmenin olup olmadığının izlenmesine dayanır.

Fizik İnceleme

Astım semptomları hem zaman içinde değişkenlik gösterdiğinden hem de epizodlar şeklinde belirebildiğinden fizik inceleme tamamen normal olabilir. Vizing en sık saptanan bulgudur ve hemen her zaman bronş obstrüksiyonuna işaret eder. Ağır astım ataklarında olduğu gibi havayolunun tama yakın daralması, nadiren vizingin eşlik etmediği nefes darlığına neden olabilir. Astım düşünülen hastaların fizik incelemede siyanoz, taşikardi, akciğerlerde hava hapsinin artışı, yardımcı solunum kaslarının kullanımı, interkostal/suprasternal/subkostal çekilmeler, konuşmada güçlük gibi bulgular yönünden dikkatle incelenmeleri gerekir. Genellikle bu bulgulara ataklar sırasında rastlanır. Akciğerlerde hava hapsinin artışına bronş obstrüksiyonuda eşlik ediyorsa nefes alıp-verme büyük efor gerektirir. Bu hastalar çok yakından izlenmeli ve hemen tedaviye başlanmalıdır.

TANI VE İZLEM TESTLERİ**- Solunum fonksiyon testleri**

Çocuk ile etkin bir iletişim kurulabilen yaştan itibaren, hastalığın tanısı ve izlemi/kontrolü hakkında önemli bilgiler veren bir testtir. Özellikle hava yollarındaki obstrük-

siyonu yeterince hissedemeyen “dispne algılaması” düşük hastalarda astım şiddetinin belirlenmesinde çok daha kıymetlidir. Astım tanısında hikayenin ve fizik incelemenin yeri büyüktür; ancak solunum fonksiyon testleri hekime bronşlarda daralmanın göstergesi olan değişkenliği/variabiliteyi, havayolları aşırı duyarlılığını ve reversibilitayı somut olarak gösterir ve astım tanısını doğrular veya tanı koydurur. Genel kabul gören yöntem spirometre ile zorlu ekspiratuvar birinci saniye hacmi (FEV₁), zorlu vital kapasite (FVC) ve zirve akım hızı (PEF) ölçümüdür. Birçok astımlı hastada spirometrede reversibilite gösterilemeyebilir, bu nedenle farklı zamanlarda tekrar ölçümlerle reversibilite varlığı araştırılmalıdır. Birçok hastalıkta azalmış FEV₁ değerleri ölçüldüğünden astıma ait hava yolu darlığını göstermede en güvenilir ölçüm FEV₁/FVC oranıdır. Bu oran sağlıklı çocuklarda genellikle >0,90, erişkinlerde ise >0,75'dir. Daha düşük olması havayollarında obstrüksiyona işaret eder.

Zirve akım hızı (PEF) spirometre cihazına gerek olmadan da ölçülebilir. PEFmetre cihazları hem pratik, ucuz ve kolay kullanılmaları hem de küçük boyutlu olmaları ile tercih edilmelidir. Astımlı hastaların evdeki takip ve tedavilerinde PEF ölçümlerinden yararlanır. Ancak farklı PEF metre cihazları ile ölçümlerde çok değişken sonuçlar elde edildiğinden referans değerlerinin sınırları çok geniştir. Bu nedenle PEF ölçümlerinde en uygun yöntem, hastanın semptomlu dönemlerdeki ölçüm değerlerini gene kendine ait en iyi ölçüm değerleri ile kıyaslamaktır. Hastanın semptomsuz iyi bir dönemde elde edilen ölçümleri kaydedilir ve daha sonra karşılaştırma için “en iyi” ölçüm değerlerinden yararlanır. PEF genelde günde iki kez ölçülür. Genellikle sabah (herhangi bir ilaç almadan) ve akşam PEF ölçümü yapılması yeterli olur. Çoğunlukla sabahları en düşük, akşam ise en yüksek değerler kaydedilir. Gün içinde PEF değişkenliği hesaplanırken en yüksek, en düşük ve ortalama PEF değerlerinden yararlanır. Değişkenlik/variabilite havayollarında değişen oranlarda obstrüksiyon varlığına işaret ettiğinden astım tanısında oldukça değerli bir kriteridir.

PEF variabilite/değişkenlik: (en yüksek PEF-en düşük PEF) x100

Ortalama PEF

Klinik uygulamalarda solunum yolları labilesini gösteren en iyi yöntemin bir hafta boyunca sabah bronkodilatör öncesi yapılan en düşük PEF ölçümünün en yakın zamanda ve en iyi PEF ölçümüne oranlanarak elde edilen PEF indeksi olduğu belirtilmektedir. Bu uygulamada günde tek ölçüm yapıldığı için PEF variabilitesine göre daha kolay bir metodur.

PEFmetre büyük çocukların yanı sıra ailenin gözetiminde 4-5 yaşlar arasındaki çocuklara da yapılmasının yararlı olduğu düşünülmektedir (1).

Reversibilite FEV₁ veya PEF'deki hızlı düzelmeyi ifade eder. Kısa etkili inhale β₂-agonist (salbutamol 200-400 mg) alınından 10-15 dakika sonra FEV₁'de %12 (veya >200 mL) veya PEF'de 60 L/dak (veya bronkodilatör öncesi ölçüme göre % 20) artış reversibilitayı gösterir.

Hava yolu aşırı duyarlılığını göstermek için uygulanan testlerde metakolin, histamin, mannitol ve egzersiz gibi spesifik olmayan veya allerjen gibi spesifik uyaranlar kullanılır. Klinik pratikte daha çok, astım benzeri semptom tanımlamasına karşın solunum fonksiyon testleri normal olan hastalarda bronş aşırı duyarlılığını göstermek için kullanılırlar. Bronş aşırı duyarlılığını ölçen testler astım semptomlarından sorumlu olabilecek tetikleyicilerle karşılaşıldığında hava yollarının verdiği bronkospazm yanıtını ölçer. Bu testlerin sonucunda genellikle FEV₁'de %20 düşmeye neden olan metakolin veya başka bir uyarının dozu (PD20) veya konsantrasyonu (PC20) belirlenmiş olur ve bu değer ne kadar düşükse, bronş aşırı duyarlılığı o kadar fazla anlamını taşır. Bu testlerin negatif olması, eğer hasta kortikosteroid tedavisi almıyorsa, astım tanısından uzaklaştırır. Ancak testin pozitif olması her zaman astım varlığına işaret etmez. Çünkü bronş aşırı duyarlılığı astım dışında allerjik rinit, kistik fibrozis, bronşiektazi ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi başka hastalıklara da eşlik edebilir.

Solunum yolu inflamasyonunu gösteren noninvaziv testler ve belirteçler de astım tanısında kullanılabilir. Astımda inflamasyon akciğerlerde özellikle de bronşlarda kendini gösterir. Hastalardan gerek kendiliğinden gerekse hipertonic tuzlu su ile uyarılma sonrasında toplanan balgamda eozinofilik venötrofilik inflamasyon araştırılabilir. Ayrıca astımlı hastaların ekspiryum havasında ekshalenitrik oksid (FeNO), karbonmonoksit (FeCO) ve allerjik inflamasyonda rol alan sitokin, lökotrien, kemokinlerin ölçümü yapılabilir. Gerek balgamda eozinofili gerekse FeNO astım tanısı koymak için kullanılabilir. Ancak çocuklarda yapılan çalışmalar tedaviyi FeNO ölçümlerine göre planlamanın, daha iyi astım kontrolü sağlamadığını ya da inhalekortikosteroid dozunun azaltılmasına yardımcı olmadığını göstermiştir. Bu nedenle rutin olarak ölçümünün yapılması ve ilaç dozlarının bu düzeylere göre ayarlanması önerilmemektedir (2).

Atopinin araştırılması astım tanısı için büyük değer taşır. Allerjik rinit ve atopik dermatit sıklıkla astıma eşlik ettiğinden, bu hastalıklar yönünden sorgulama yapılmalıdır. Allerjik duyarlılığı dolayısıyla Th2 ağırlıklı allerjik inflamasyona neden olan allerjen spesifik IgE yanıtını, deriprik testleri veya serumda IgE ölçümleri ile araştırmak gerekir. Çocukluk çağında görülen astımın yaklaşık %70-80'i allerjen spesifik IgE beraberliğinde gelişen allerjik/atopikastımdır. Astımlı çocukların bazılarında bebeklik döneminden itibaren besin allerjisi (sıklıkla inek sütü ve/veya yumurta akı spesifik IgE pozitif yanıt), atopik dermatit, eozinofili, tekrarlayan vizing, ailede atopik allerjik hastalık gibi özellikler bulunur. Deri prik testleri veya serumda spesifik IgE ölçümlerinin pozitif olması astım veya allerjik hastalık tanısı koydurmaz, çünkü bazı bireylerin testleri pozitif olmakla beraber allerjik hastalıkları yoktur.

Bu kişilerde tolerans mekanizmalarının kişiyi allerjik hastalıklardan koruduğu düşünülebilir. Deri prik testleri kolay uygulanmaları, ucuz olmaları ve yüksek sensitivitesi/duyarlılığı nedeniyle serum spesifik IgE'ye kıyasla daha üstündürler. Yaygın yanlış inanışın aksine, deri prik testleri birkaç aylık bebeklerde dahi uygun teknikle yapıldığında doğru

sonuçlar verir. Serum spesifik IgE ölçümleri ise maliyetinin yüksek olması ve düşük sensitivite nedeniyle deri prik testlerinden sonra düşünülmelidir. Ayrıca serum total IgE değerlerinin allerjik hastalıklarda tanı koydurucu bir test olmadığı akılda tutmak gerekir.

Çocuk astımında ayırıcı tanı

Astımda ayırıcı tanıda gözden geçirilmesi gereken hastalıklar hastanın yaşına göre farklı özellikler taşır: bebekler, çocuklar, genç erişkinler ve yaşlılar. Çocukluk yaş grubu değerlendirildiğinde:

<5 yaş çocuklar

Erken çocukluk döneminde astım tanısı ağırlıklı olarak klinik değerlendirme ve fizik inceleme üzerine kuruludur. En sık görülen bulgular öksürük ve hışıltı/vizingdir. Hışıltılı çocuklarda tekrarlayan ve persistan hışıltıya sebep olan astım dışı nedenlerin mutlaka araştırılması gerekir.

Beş yaş altı çocuklarda hışıltının karakterine göre hastalar gruplandırılarak incelendiğinde gelecekte astım gelişmesi ile ilgili bazı ipuçları yakalamak mümkün olabilir (3).

i. Geçici erken vizing: İlk üç yaşta ortaya çıkıp kaybolan vizing genellikle prematürite ve ebeveyn sigara içimi ile ilgili bulunmuştur.

ii. Persistan erken başlangıçlı vizing (<3 yaş): Bu çocuklarda genellikle akut üst solunum yolları ile ilgili tekrarlayan vizing olup beraberinde sıklıkla atopi ve ailede allerjik hastalık hikayesine rastlanmaz. Semptomlar genellikle okul çağında da devam eder, bazılarında semptomlar 12 yaşında da devam etmektedir. İki yaş altı çocuklarda sıklıkla respiratuvar sinsisyal virus daha büyüklerde ise rinovirus başta olmak üzere diğer viral etkenlerle vizing gelişir.

iii. Geç başlangıçlı vizing/astım: Üç yaş sonrası başlayan semptomlar sıklıkla çocukluk ve erişkin çağda da devam eder. Genelde özgeçmişlerinde atopi, sıklıkla atopik dermatit, ve ailede allerjik hastalık hikayesi vardır. Solunum yollarındaki patoloji astım ile uyumludur.

Bu kategoriler incelendiğinde sık tekrarlayan vizing atakları, aktivite ile artan vizing ve/veya öksürük, viral enfeksiyonların eşlik etmediği gece öksürükleri ve semptomların üç yaş sonrasında da devam etmesi astımı kuvvetle düşündüren faktörlerdir. Klinik pratikte geliştirilmiş bir indeksten yararlanılabilir. Bu indekste major ve minor kriterler vardır ve tekrarlayan vizingi olan üç yaş öncesi bir bebekte bir major risk veya iki minor risk varlığı bu bebekte astım semptomlarının 6 yaş sonrası da devam edebileceğine işaret eder.

Major risk faktörleri	Minor risk faktörleri
- Ebeveynde astım	- Eozinofili (>%4)
- Atopik dermatit	- Soğuk algınlığı olmadan vizing
- Aeroallerjen duyarlılığı	- Allerjik rinit
	- Besin duyarlılığı

Altı-onüç yaşlar arasında indeksi pozitif olanlarda astım gelişme olasılığı 4-10 kat artarken, negatif olanların %95'inde astım gelişmemektedir.

Bu indeksi pozitif yani yüksek risk grubundaki çocukların inhalekortikosteroidler ile tedavileri semptom sıklıklarını azaltsa da gelecekte astım gelişimi üzerine koruyucubir etki sağlamamaktadır.

Okul öncesi çağda vizing için Avrupa Solunum Derneği (European Respiratory Society) kılavuzunda da sınıflama yapılmıştır. Bu sınıflamaya göre vizingli çocuklar epizodik vizing (üst solunum yolu enfeksiyonları sırasında vizing var, aradaki dönemde ise vizing yok) ve çoklu tetikleyici vizing (epizodik vizinge ek olarak efor, gülme ağlama, uyuma sırasında vizing var) olarak iki ayrı gruba ayrılmışlardır (4).

Bu iki sınıflamanın klinik yararlılığı halen çalışmalarla değerlendirilmektedir. Epizodik vizing ve geçici erken vizing olan çocuklarda diğer fenotiplere oranla astım gelişme riski daha düşüktür.

Tekrarlayan vizingli çocuklarda aşağıda belirtilen hastalıkların ayırıcı tanıda mutlaka akılda tutulması gerekir:

- Kronik rinosinüzit
- Gasroözefageal reflü
- Tekrarlayan viral alt solunum yolları enfeksiyonları
- Kistik fibrozis
- Bronkopulmoner displazi
- Tüberküloz
- İntratorasik havayollarının daralmasına neden olan konjenital malformasyonlar
- Yabancı cisim aspirasyonu
- Pirimer siliyer diskinezi sendromu
- İmmün yetmezlikler
- Konjenital kalp hastalıkları

Semptomların yenidoğan döneminde başlaması ve büyüme geriliğinin eşlik etmesi, yakınmaların kusma ile beraber olması, fokal akciğer veya kardiyovasküler bulguların varlığı mutlaka alternatif tanıların değerlendirilerek ek testlerin yapılmasını gerektirir.

Beş yaş altı küçük çocuklarda astım tanısında yararlanılan bir başka yöntem ise kısa etkili inhale β_2 -agonist veya kortikosteroid alımı ile semptomların kısa zamanda düzelmesi, tedaviye ara verildiğinde semptomların kötüleşmesidir. Küçük çocuklarda spirometrik testler, PEFmetre ölçümleri veya bronş aşırı duyarlılığı gösteren testlerin uygulanması çoğunlukla güvenilir sonuçlar vermediğinden tedaviye verilen yanıt tanıda yararlanılan en önemli kriterdir.

>5 yaş üzeri çocuklar ve genç erişkinlerde dikkatli bir sorgulama ve fizik inceleme eşliğinde solunum fonksiyon testleri ile reversibilite, değişkenlik/variabilite veya hava yolları aşırı duyarlılığının gösterilmesi ile astım tanısı konur. Ancak aşağıdaki alternatif tanıların göz önünde bulundurulması önerilir.

- Üst solunum yolu obstrüksiyonu ve yabancı cisim halasyonu
- Vokal kord disfonksiyonu
- Diğer obstrüksiyon ile seyreden akciğer hastalıkları: Kistik fibrozis, bronşiektazi
- Obstrüksiyon ile seyretmeyen akciğer hastalıkları: Difüz parenkimal akciğer hastalıkları
- Akciğer dışı nedenler: sol kalp yetmezliği

Astım sık görülen bir hastalık olduğundan tek başına görülebildiği gibi yukarıda söz edilen diğer hastalıklar birlikte de olabilir. Başka hastalıkların eşlik etmesi astım tanısı, izlem ve

kontrolünü zorlaştırır. Hem astım, hem de birlikte görülen hastalığın tedavisi ile semptomlar kontrol altına alınabilir.

Astım sınıflandırması

Astım hastalığının şiddeti temel alınarak değerlendirildiğinde semptomların sıklığı, bronkospazmın derecesi ve solunum fonksiyon testlerine göre intermitan, hafifpersistan, orta persistan ve ağır persistan olarak sınıflandırılırdı (Bakınız astım tanı ve tedavi rehberi 2008). Ancak uygun tedavi alan bir astımlıda semptom sıklıkları çok azalmış veya tamamen kaybolmuş olabilir. Astım şiddet derecesi hastalarda değişmez sabit bir bulgu değildir. Şiddet aynı hastada farklı zamanlarda farklı nedenlere bağlı olarak değişiklikler gösterebilir. Bu sebeple astım şiddeti hem altta yatan hastalığın şiddetini hem de hastanın tedaviye verdiği yanıtı kapsamalıdır. Astımın şiddetini hastalığın şiddeti ve tedaviye

verilen yanıt belirlediği ve tam kontrol için ne kadar tedaviye ihtiyacı olduğunu öngörememesi nedeniyle artık kontrol düzeyine göre sınıflama kullanılmaktadır (Tablo 6.1.1.1 ve 6.1.1.2). Ayrıca astımın alevlenmesi, değişkenlik, akciğer fonksiyonlarında hızlı azalma, yan etki açısından riskleri öngörebilen parametreler de tanımlanmıştır (Tablo 6.1.1.3).

Astım kontrolü

Astım kontrolü alevlenmelerin önlenmesi ve iyileşme anlamına gelir. İdeal astım kontrolünde semptomlar ve akciğerdeki inflamasyon değerlendirilmelidir. Ancak solunum yollarındaki inflamasyonun belirlenmesinde kullanılan balgamda eozinofil, ekshale nitrik oksid ve endobronşiyal biyopsi gibi yöntemlerin hem zorlukları, hem de maliyetleri nedeniyle her hastada kullanılması önerilmez. Prospektif çalışmalarda çocuklarda balgamda eozinofil veya FeNO düzeyine göre

Tablo 6.1.1. Beş yaş ve altı çocuklarda astım kontrol seviyeleri

Özellik	Kontrol altında (Aşağıdakilerin tümü)	Kısmen kontrol altında (Herhangi bir hafta aşağıdakilerden herhangi birinin bulunması)	Kontrol altında değil (Kısmen kontrol altında olan astımın 3 ya da daha fazla özelliğinin bulunması)
Gündüz semptomları	Yok (Haftada 2 kez ya da daha az)	2> Hafta	2> Hafta
Aktivite kısıtlanması	Yok	Varsa	Varsa
Gece semptomları/uyanmaları	Yok	Varsa	Varsa
Rahatlatıcı ilaç gereksinimi	Yok (Haftada 2 kez ya da daha az)	2> Hafta	2> Hafta

*Herhangi bir alevlenme görüldüğünde hastanın kullandığı ilaç dozları ve ilaç kullanma yöntemi derhal gözden geçirilmelidir.

Tablo 6.1.2. Beş yaş üstü çocuklarda astım kontrol seviyeleri

Özellik	Kontrol altında (Aşağıdakilerin tümü)	Kısmen kontrol altında (Herhangi bir hafta aşağıdakilerden herhangi birinin bulunması)	Kontrol altında değil
Gündüz semptomları	Yok (Haftada 2 kez ya da daha az)	Haftada iki kezden fazla	Kısmen kontrol altında olan astımın 3 ya da daha fazla özelliğinin bulunması**
Aktivite kısıtlanması	Yok	Varsa	
Gece semptomları/uyanmaları	Yok	Varsa	
Rahatlatıcı ilaç gereksinimi	Yok (Haftada 2 kez ya da daha az)	Haftada iki kezden fazla	
SFT (FEV ₁ /PEF) [†]	Normal	FEV ₁ < %80	

*Herhangi bir alevlenme görüldüğünde hastanın kullandığı ilaç dozları ve ilaç kullanma yöntemi derhal gözden geçirilmelidir.

[†]Herhangi bir haftada görülen alevlenme kontrol altında olmayan astım haftası olarak tanımlanır

**Bronkodilatör kullanmaksızın

Tablo 6.1.3. Alevlenme, değişkenlik, akciğer fonksiyonlarında hızlı azalma, yan etki açısından risk değerlendirilmesi

İleride istenmeyen olayların risk artışı ile ilişkili olan özellikler şunlardır:

- Kötü klinik kontrol
- Bir önceki yıl sık alevlenme*
- Hastaneye akut alevlenme nedeniyle başvuru olması
- Düşük FEV₁
- Sigara dumanına maruziyet
- Yüksek dozda ilaç kullanıyor olma

inhale kortikosteroidlerin dozunun ayarlanmasının daha iyi astım kontrolü sağlamadığı gösterilmiştir (5). Bu nedenlerle astım kontrol şemasında hedeflenen noktalar hastanın klinik bulguları ve solunum fonksiyon testleridir (Tablo 6.1.1.1 ve 6.1.1.2). Astım hastalarının izleminde hazırlanmış olan astım kontrol testlerinden yararlanılabilir (www.asthmacontrol.com). Astım kontrol testleri astım kontrolünün ne derecede başarılıya da başarısız olduğunu gösteren objektif araçlardır.

KAYNAKLAR

1. Sly PD, Cahill P, Willet K, Burton P. Accuracy of mini peak flow meters in indicating changes in lung function in children with asthma. *BMJ* 1994;308:572-4.
2. Szefer SJ, Mitchell H, Sorkness CA, et al. Management of asthma based on exhaled nitric oxide in addition to guideline-based treatment for inner-city adolescents and young adults: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:1065-72.
3. Castro-Rodriguez JA. The Asthma Predictive Index: a very useful tool for predicting asthma in young children. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:212-6.
4. Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J* 2008;32:1096-110.
5. de Jongste JC, Carraro S, Hop WC; CHARISM Study Group, Baraldi E. Daily telemonitoring of exhaled nitric oxide and symptoms in the treatment of childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:93-7.

BÖLÜM 6.2

ÇOCUKLARDA ASTİM İLAÇLARI VE TEDAVİSİ

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

ASTİM İLAÇLARI

İnhaler tedaviler tüm yaşlardaki çocuklarda astım tedavisinin temel taşıdır. Tüm çocuklara inhale tedaviyi etkin bir şekilde uygulamaları öğretilmelidir. İnhalasyon yöntemi seçilirken etkinliği, maliyeti, güvenliği, kullanım kolaylığı, uygunluğu ve hastanın yaşı dikkate alınmalıdır (6-8). Ölçülü doz inhalelerin (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 inhalasyon cihazı 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 (9). Aracı tüp haftada bir deterjanla yıkanarak temizlenmeli ve kendiliğinden kurumaya bırakılmalıdır. Nebulizerlerin iletildiği doz çok değişken olabilmektedir. Ayrıca hem ilaç hem de cihaz fiyatı yüksektir ve kullanımı zaman alır. Esas olarak diğer inhale cihazları kullanamayan çocuklar için uygundur. Hafif-orta atakta aracı tüp ile ÖDİ kullanımı nebulizer kullanımına eşdeğer etkinlikte iken ağır ataklarda nebulizer kullanımı tercih edilmelidir (10).

Kontrol edici ilaçlar

Çocuklarda kullanılan kontrol edici ilaçlar, inhale ve sistemik kortikosteroidler, lökotrien modifiye edici ilaçlar, uzun etkili inhale β_2 -agonistler, teofilin, kromonlar ve yavaş salımlı oral β_2 -agonistlerdir.

İnhale Kortikosteroidler

Tedavideki yeri: İnhale kortikosteroidler en etkili kontrol sağlayıcı ilaçlardır, bu nedenle her yaştaki astımlıda ilk tercih edilmesi önerilen tedavidir. Farklı inhalasyon cihazlar aracı-

lığıyla uygulanan çeşitli inhale kortikosteroidlerin yaklaşık eşdeğer dozları Tablo 6.2.2.1 ve 6.2.2.2'de gösterilmiştir.

- a. **5 yaş ve daha büyük çocuklar:** İnhale kortikosteroid tedavisi, hastalarda astım semptomlarını kontrol eder, atak sıklığını ve acil başvurularını azaltır, yaşam kalitesini, solunum fonksiyon testlerini, bronş aşırı duyarlılığını düzeltir (11,12). Semptom kontrolü ve solunum fonksiyonlarındaki düzelme 1-2 haftada görülürken, bronş aşırı duyarlılığının azaltılabilmesi için aylar gerekebilir (12). Tedavi kesildiğinde haftalar, aylar içinde astım kontrolü bozulabilir (12). Hastaların çoğu düşük dozlarla kontrol altına alınabilmektedir (11). Bazı hastalarda astım kontrolü ve etkin koruma için 400 mcg gibi daha yüksek dozlar gerekir. Hastaların çok azında yüksek doz inhale kortikosteroid gereksinim duyulur (13,14).
- b. **5 yaştan daha küçük çocuklar:** Beş yaş altındaki çocuklardaki klinik yanıt daha büyük çocuklardakine benzerdir, ancak doz-yanıt ilişkisi iyi çalışmamıştır. İnhale kortikosteroidlere yanıt, seçilen inhalere ve çocuğun inhaleleri doğru kullanmasına bağlı olarak değişmektedir. Aracı cihaz ile birlikte düşük doz inhale kortikosteroidlerin kullanımı, hastaların büyük bir çoğunluğunda maksimuma yakın yarar sağlamaktadır (15,16). Viral enfeksiyonlarla tetiklenen vizingi olan çocuklarda atak döneminde verilen sistemik veya inhale kortikosteroidlerin klinik yararlılığı konusunda çelişkili veriler vardır (17). Viral enfeksiyonların indüklediği vizinglerde sistemik ya da inhale kortikosteroidlerin aralıklı kullanımı konusu hala tartışmalıdır. Sık vizingi olan ve astım riski yüksek olan okul öncesi çocuklarda yapılmış bir çalışmada aralıklı inhale kortikosteroid tedavisinin, günlük inhale tedavilere eşit etkili olduğu ve total kortikosteroid dozunu azalttığı gösterilmiştir (18). Ancak bazı çalışmalarda aralıklı inhale kortikosteroid tedavisinin vizing semptomlarına ancak küçük katkısı olduğu diğer çalışmalarda ise katkısının olmadığı bulunmuştur (19). Geçici erken wheezingin önlenmesinde günlük düşük doz inhale kortikosteroid kullanımını destekleyecek bir kanıt yoktur (17, 20).

Tablo 6.2.1. Astımlı çocuklarda yaşa göre önerilen inhalasyon yöntemi

Yaş	1. tercih	2. Tercih
4 yaştan küçük	ÖDİ+Yüz maskeli aracı tüp	Yüz maskeli nebulizer
4-6 yaş	ÖDİ+Ağız parçalı aracı tüp	Ağız parçalı nebulizer
6 yaştan büyük	Yapabiliyorsa kuru toz inhaler veya solunumla aktifleşen ölçülü doz inhaler ya da ÖDİ+ Ağız parçalı aracı tüp	Ağız parçalı nebulizer

Tablo 6.2.2.1. Beş yaş ve daha küçük çocuklarda günlük düşük doz inhale kortikosteroidlerin dozları*

İlaç	Düşük doz (mcg/gün)
Beklometazon dipropiyonat	100
Budesonid inhaler	200
Budesonid nebul	500
Flutikazon propiyonat	100
Mometazon furoat	Bu yaş grubunda değerlendirilmemiştir
Siklesonid	Bu yaş grubunda değerlendirilmemiştir

*Günlük düşük doz; güvenliğin değerlendirildiği çalışmalarda yan etkilerin ilişkili olmadığı doz olarak tanımlanmıştır.

Yan etkileri: İnhale kortikosteroidlerin sistemik etkilerini değerlendiren çalışmaların çoğunluğu 5 yaşından büyük çocuklarda yapılmıştır. Çocuk allerjik rinit veya ekzema için de kortikosteroid kullanılıyor ise toplam kortikosteroid dozu göz önünde bulundurulmalıdır. Yan etki açısından bu hastalar daha yakın takip edilmelidir.

Büyüme: İnhale kortikosteroidlerin astımlı çocuklarda büyüme üzerine etkilerini değerlendirirken bazı özellikler gözönünde tutulmalıdır. Örneğin, astımlı çocukların çoğunda ilk dekadın sonunda büyüme hızında azalma görülmektedir (21). 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 (21,22). Sonunda erişkin boyu azalmamakta, ancak normalden daha geç bu boya ulaşılmaktadır. Ancak 2012'de yayınlanan bir çalışmada astım tedavisi alan hastalar çalışma bittikten sonra 13 yıl izlenmiş ve erişkin boyları değerlendirilmiştir. Bu çalışmada günde 400 mcg inhale budesonid, 16 mcg nedocromil ve plasebo karşılaştırılmış; ilk 2 yıl budesonid alan grupta plaseboya oranla büyüme hızının 1.2 cm daha az olduğu daha sonra ise büyüme hızları arasında fark olmadığı gösterilmiştir (23).

Çalışmalar astımı kontrol etmek için günde 400 mcg inhale budesonid kullanımının boy üzerindeki etkisi düşük sosyoekonomik durumdan daha az olduğunu (22). Ayrıca kontrol altında olmayan astımın büyümeyi olumsuz etkilediği de

unutulmamalıdır. Çocuklarda kortikosteroidlerin büyüme üzerine etkileri Tablo. 6.2.3.1'de özetlenmiştir.

Kemikler: İnhale kortikosteroidlerin çocuklar üzerindeki potansiyel yan etkileri osteoporoz ve kırıklardır (11,12,24-26). Uzun dönem çalışmalarda inhale kortikosteroid tedavisinin kemik dansitesine genel olarak olumsuz etkisi bulunmamıştır ve kırık riskini arttırdığı gösterilememiştir. Ancak en az 4 kez oral kortikosteroid kürü kullanılan hastalarda kırık riski %32 artmaktadır.

Hipotalamo-hipofizo-adrenal (HPA) aks: İnhaleler arasında farklılık olmakla beraber 200 mcg ve daha düşük dozlardaki budesonid ile HPA aks üzerine herhangi bir baskılanma görülmemiştir (12). Daha yüksek dozlarda, HPA aksında küçük değişiklikler saptanmaktadır (26). Klinik çalışmalarda çocuklarda inhale kortikosteroid kullanımı ile hiç adrenal kriz bildirilmemiştir, ancak yüksek dozlarda inhale kortikosteroidlerle tedavi edilen çocuklarda olgu sunumu şeklinde adrenal kriz bildirilmiştir (27).

Katarakt: İnhale kortikosteroid kullanımı çocuklarda katarakt gelişimine neden olmamaktadır (12).

Santral sinir sistemi etkileri: İnhale kortikosteroid kullanımında hiperaktif davranış, saldırganlık, uykusuzluk, konstrasyon bozukluğu bildirilmiş olmakla beraber, geniş hasta gruplarında yapılan iki uzun dönem çalışmada böyle bir etki gözlenmemiştir (11,12).

Oral kandidiyazis: Nadir görülen bir problemdir. Aracı tüp kullanımı oral kandidiyazisi azaltır (28). Bu yan etki daha çok birlikte antibiyotik kullanımı, doz sıklığı, yüksek doz veya aracı tüp olmaksızın inhale kortikosteroid kullanımı ile ilişkilidir. Korunmada ağız çalkalamak faydalıdır (29). Budesonid tedavisi sırasında seste kalınlaşma veya değişiklik görülme sıklığı plaseboyla aynıdır (30).

Diş sağlığı: İnhale kortikosteroid 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 (31,32).

Lökotrien modifiye edici ilaçlar:

a. 5 yaş ve daha büyük çocuklar: Lökotrien reseptör antagonistleri beş yaş üstündeki çocuklarda astımın her ağırlık derecesinde klinik yarar sağlamaktadır, ancak bu yarar genel olarak düşük doz inhale kortikosteroid-

Tablo 6.2.2.2. Beş yaş üstü çocuklarda inhale kortikosteroidlerin tahmini eşdeğer dozları

İlaç	Düşük doz (mcg/gün)	Orta doz (mcg/gün)	Yüksek doz (mcg/gün)
Beklometazon dipropiyonat	100-250	250-500	>500
Budesonid inhale*	100-200	200-400	>400
Budesonid nebul	250-500	500-1000	>1000
Flutikazon propiyonat	50-100	100-250	>250
Mometazon furoat*	100	200-400	≥200-400
Siklesonid*	80-160	160-320	>320

*Hafif hastalarda günlük tek doz kullanımı onaylanmıştır

Tablo 6.2.3.1. Çocuklarda kortikosteroidlerin büyüme üzerine etkileri

- Kontrol altında olmayan ya da şiddetli astım büyüme ve erişkin boyu olumsuz etkilemektedir.
- Günlük olarak 100-200 mcg inhale kortikosteroidle büyüme üzerine olumsuz etki bildirilmemiştir.
- Büyüme geriliği bütün inhale kortikosteroidlerde yüksek dozda kullanıldığında görülmektedir.
- Büyüme geriliği doza bağımlı olup, çeşitli inhaleler arasında farklılıklar bulunmaktadır.
- İnhalen kortikosteroidlerin büyüme azaltıcı etkisi yaşlara göre değişmektedir. Adolesanlara göre 2-10 yaş grubu çocuklar büyüme geriliğine daha yatkındırlar.
- Tedavinin ilk yılındaki inhale kortikosteroidlerin büyüme hızı üzerine olan etkileri geçici gibi gözükmemektedir. İnhalen kortikosteroidler ile tedavi edilen astımlı çocukların erişkin boyu azalmamakta, ancak normalden daha geç bu boyya ulaşılmaktadır.

lerden daha azdır (33-35). Lökotrien reseptör antagonistleri, saatler öncesinde alındığında egzersize bağlı bronkokonstrüksiyona karşı kısmi koruma sağlamaktadır. Düşük doz inhale kortikosteroidlerle astımı kontrol edilemeyen çocuklarda lökotrien reseptör antagonistlerinin tedaviye eklenmesi klinik düzelmeyi ve atakların azalmasını sağlamaktadır (36). Orta persistan astımlı çocuklarda inhale kortikosteroidle lökotrien modifiye edici ilaç eklenmesi inhale kortikosteroidin orta doza artırılmasına göre daha az etkilidir (37). Orta ve şiddetli astımlı çocuklarda lökotrien modifiye edici ilaçlar inhale kortikosteroidlere alternatif değildir (38).

- b. 5 yaştan daha küçük çocuklar:** Aralıklı astımı olan 2-5 yaş arasındaki çocuklarda lökotrien reseptör antagonistleri viral infeksiyonla tetiklenen astım alevlenmelerini hafif-orta düzeyde azaltabilmektedir (39).

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

Uzun etkili inhale β_2 -agonistler

Tedavideki yeri: Uzun etkili inhale β_2 -agonistlerin, beş yaş üstündeki astımlı çocuklarda düşük doz inhale kortikosteroidle kontrol sağlanamadığında ek tedavide ilk seçenek olarak kullanılması önerilmektedir. Tedavide tek başına kullanılmamalıdırlar (40).

- a. 5 yaş ve daha büyük çocuklar:** Birçok çalışmada, solunum fonksiyon testlerinde belirgin düzelme sağladıkları gösterilmiştir (41-43). Ancak semptomlar ve rahatlatıcı ilaç ihtiyacı gibi diğer parametreler üzerindeki

etkileri o kadar net değildir. Uzun etkili β_2 -agonistin tedavide eklendiği hastalarda atak sıklığının azalmadığı bildirilmiştir (44). Tek doz uzun etkili β_2 -agonist inhalasyonu egzersizle indüklenen bronkokonstrüksiyonu birkaç saat engellemektedir (34). Günlük tedaviye geçildiğinde koruma süresi azalmakta, fakat yine de kısa etkili β_2 -agonistlerden daha uzun olmaktadır (45).

- b. 5 yaştan daha küçük çocuklar:** Uzun etkili β_2 -agonistin 5 yaş altındaki çocuklarda etkilerini değerlendiren yeterli çalışmalar yoktur. Budesonid ve formeterolün hem kontrol edici hem de kurtarıcı ilaç olarak kullanıldığı kombine tedavi çalışmasında 4 yaş ve daha büyük çocuklarda astım alevlenmelerini azalttığı gösterilmiştir (46). Ancak yeterli çalışma olmadığından bu yaş grubunda kullanımı önerilmemektedir.

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 inhale kortikosteroidlerle birlikte kullanılmamasından kaynaklandığı öne sürülmüştür. Bu nedenle uzun dönemde kullanılacaklarsa mutlaka inhale kortikosteroid ile birlikte kullanılmalıdırlar.

Teofilin:

Tedavideki Yeri: Beş yaşından büyük çocuklarda teofilinin tek başına ve inhale kortikosteroidlere ek olarak kullanımının astım tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Semptomların kontrolü ve solunum fonksiyon testlerinin düzelmesinde plasebodan daha etkilidir (47). Sürekli tedavi egzersize bağlı bronkokonstrüksiyona karşı ancak sınırdan bir koruyucu etki sağlamaktadır (48). Ağır astımlı ve inhale

kortikosteroid ile tedavi edilen hastalarda teofilin eklenmesi astım kontrolünü arttırmakta ve kortikosteroid ihtiyacını azaltmaktadır (49). Beş yaş ve daha küçük çocuklardaki birkaç çalışmada teofilinin bazı klinik etkileri gösterilmiştir. Ancak teofilinin etkinliği düşük doz inhale kortikosteroidlerden 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 kate 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: Teofilinin en sık yan etkileri, iştahsızlık, bulantı, kusma ve baş ağrısıdır (50). 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 çıkıldığında yan etki riski azalmaktadır. Yüksek doz alımında teofilin ölüme neden olabilmektedir.

Anti-IgE:

a. 5 yaş ve daha büyük çocuklar: Anti-IgE'nin (Omalizumab) orta, ağır ve şiddetli persistan allerjik (IgE-aracılı) astımı olan 6-12 yaş arasındaki çocuklarda etkin olduğu gösterilmiştir. Randomize, çift kör, plasebo kontrollü 28 haftalık bir çalışmada 200-500 mcg/gün beklametazon eşdeğeri inhale kortikosteroid ile iyi kontrol altına alınmış, orta-ağır allerjik astımlı 334 çocuk çalışmaya dahil edilmiş (51). Bu çalışmada klinik etkileri açısından standart doz inhale kortikosteroidin verildiği 16 hafta boyunca plasebo ve Anti-IgE arasında fark gözlenmemiş. Ancak inhale kortikosteroidin azaltıldığı 12 haftalık dönemde hastaneye başvuru Anti-IgE alan grupta % 30.3, plasebo grubunda ise % 12.9 azalmış. Yaşam kalite indeksi standart inhale kortikosteroid alımı ve inhale kortikosteroid azaltma döneminde Anti-IgE alan grupta daha iyi bulunmuş. Diğer sonuçlar her iki grupta benzer bulunmuş (52).

Anti-IgE tedavisi etkinlik ve güvenilirlik açısından, 200 mcg ve daha yüksek dozlarda (ortalama doz 500 mcg) flutikazon propionat eşdeğeri inhale kortikosteroid kullanmasına rağmen kontrol sağlanamamış, 627 IgE aracılı astımlı çocuğun dahil edildiği 1 yıllık çalışmada değerlendirilmiştir. Anti-IgE tedavisi alan grupta, alevlenme ve şiddetli yan etki sıklığı plasebo alan gruba göre daha az görülmüş (53). Tedavinin önerildiği, IgE düzeyinin üst limitinin (1300

IU) üzerinde olan önemli sayıda zor astımlı çocuklar vardır (54). Bu hastaların omalizumab tedavisinden fayda görüp görmeyeceği bilinmemektedir. Hangi hastaların tedaviye yanıt verebileceğini tahmin eden bir test henüz günümüzde yoktur.

Anti-IgE tedavisi pahalıdır, düzenli olarak injeksiyon yapılması ve sonrasında hastanın gözlenmesi gereklidir. Maliyet yarar çalışmalarında; Anti-IgE tedavisi, uygun tedaviye rağmen, yılda 5 ya da daha fazla kez veya 20 gün ya da daha fazla süre hastanede yatan çocuklarda önerilmektedir.

Yan Etkiler: Anti-IgE tedavisi alan hastalarda ürtiker, döküntü, kızarıklık ve kaşıntı görülmüştür. Uzun dönem (1yılı aşan) güvenlik ve etkinliği henüz değerlendirilmemiştir.

b. 5 yaştan daha küçük çocuklar: Anti-IgE'nin (Omalizumab) 6 yaşın altındaki astımlı çocuklarda etkinliği kanıtlanmamıştır. Kullanımı önerilmemektedir.

Diğer kontrol sağlayıcı ilaçlar: Yavaş salınımlı oral β_2 -agonistlerin kullanımı gece semptomlarını azaltmıştır (55). 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 sınırlamaktadır. Oral kortikosteroidler ise uzun dönem kullanımındaki yan etkilerden dolayı kullanımı sadece ağır hastaların tedavisinde ve şiddetli akut alevlenmeler (virüslere ya da diğer nedenlere bağlı) ile sınırlandırılmalıdır.

Rahatlatıcı ilaçlar

Kısa etkili inhale β_2 -agonistler

Tedavideki yeri: Kısa etkili inhale β_2 -agonistler en etkili bronkodilatörlerdir ve bu nedenle tüm yaş gruplarındaki çocuklar için akut astımın tedavisinde tercih edilen tedavi yöntemidir. İn hale yolla alındığında oral veya intravenöz alıma göre daha düşük dozlarda daha hızlı şekilde etki eder (56). Ayrıca inhale yolla alındığında egzersize bağlı bronkokonstriksiyona karşı 0.5-2 saat korurken, sistemik yolla bu etki görülmez (57).

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 kullanılabilmesi bildirilmişse de 5 yaştan daha küçük çocuklarda halen etkinlik ve güvenlik açısından yeterli veri bulunmamaktadır. Beş yaştan daha büyük çocuklarda kullanılacaklarsa mutlaka inhale kortikosteroid ile birlikte kullanılmalıdır.

Antikolinergikler: İn hale antikolinergikler çocuk astımında uzun süreli tedavide önerilmemektedir (58).

Tablo 6.2.3.2. Çocuklarda kortikosteroidlerin kemikler üzerine etkileri

- Çalışmalarda inhale kortikosteroid tedavisinin kemik kırık riskini istatistiksel olarak arttırdığı gösterilmemiştir.
- Oral ya da sistemik kortikosteroid kullanımı kırık riskini arttırmaktadır. En az 4 kez oral kortikosteroid kürü kullanılan hastalarda kırık riski % 32 artmaktadır.
- Çalışmalarda 2-5 yıl süreyle inhale kortikosteroid kullanımının kemik dansitesine genel olarak olumsuz etkisi bulunmamıştır.
- İnhal kortikosteroidlerin kullanımı puberteye kadar kemik mineral artışında azalmaya yol açsa da inhale kortikosteroidler oral kullanımı azaltır.

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

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

ASTİM TEDAVİSİ, KONTROLÜ VE KORUNMA

Yenilenen astım rehberlerinde hasta takibinin hastalığın kontrol düzeyine göre yapılması önerilmektedir (59,60). Astım kontrolü, hastalığın klinik belirtilerinin kontrolü demektir. Son önerilen şemada sınıflama kontrol altında, kısmen kontrolde ve kontrol edilemeyen astım şeklindedir. Tedaviyle hedeflenen kontrol, hastaların uzun dönemde yan etki olmaksızın normal yaşamlarını sürdürebilmesidir. Astımlı hastada kontrolü sağlamak ve sürdürmek için çeşitli bileşenler vardır (Tablo 6.2.4).

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 (61). Hasta doktor işbirliğinin artırılması için yapılması gerekenler Tablo 6.2.5.1'de özetlenmiştir.

Uyumun artırılması

İnhale kortikosteroidlerin yan etkileri nedeniyle hastaların yada anne-babaların ilaç kullanım uyumu etkilenebilir. İlaç kullanımı; reçete tarihi takip edilerek, ilaçlar sayılarak veya kanda ilaç düzeylerine bakılarak uyum değerlendirilebilirse de klinikte en kolay yol ilaç kullanımının hastalara sorulmasıdır. Hastalara uyumla ilgili soruların detaylı sorulması hasta uyumunu arttırmaktadır.

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 gös-

terilmiştir. Ev içi alınacak önlemlerin etkinliği Tablo 6.2.5.2'de özetlenmiştir (62).

Astımlı çocuklarda rutin olarak influenza aşısı yapılmasının astım ataklarını azaltmadığı ve daha iyi astım kontrolünü sağlamadığı gösterilmesine karşın orta-ağır astımı olan hastalarda yapılması tavsiye edilmektedir.

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 değerlendirilirdi (60). Ancak astımın şiddetini hastalığın şiddeti ve tedaviye verilen yanıt belirler. Örneğin şiddetli hastalık belirtileri olan hastanın hastalığı düşük doz inhale kortikosteroidle tam kontrol altına alınabilir. Ayrıca astım hastalığı sabit şiddette devam eden bir hastalık olmayıp aylar ya da yıllar içerisinde değişkenlik gösterebilir. Daha önceki sınıflamanın en önemli kısıtlaması hastanın ne kadar tedaviye ihtiyacının olduğunu ve tedaviye cevap verip vermeyeceğini öngörememesidir. Bu kısıtlılıkları nedeniyle astım şiddet sınıflamasının, tam kontrolü sağlamak için gerekli olan tedaviyi belirleyecek şekilde yapılmasının daha iyi olacağı düşünülmektedir (Tablo 6.2.6.1 ve 6.2). Örneğin hafif astım, kontrolü sağlamak için daha az yoğunlukta tedavinin gerektiği (örneğin düşük doz inhale kortikosteroid yada lökotrien reseptör antagonisti), şiddetli astım ise daha yoğun bir tedaviyi içeren (örneğin 4. Basamak tedavisi gibi) hastalık olarak sınıflandırılmakta ve tedavi ihtiyacı belirli aralıklarla kontrol düzeyine göre yeniden ayarlanmaktadır. Yeni tedavi başlanan astımlılar 4 haftada bir değerlendirilerek tedavinin yeterli astım kontrolü sağlayıp sağlamadığına bakılmalı, kontrol sağlanana kadar tedavi her vizitte basamak yükselti- lerek (Tablo 6.2.7.1 ve 7.2) tekrar düzenlenmelidir.

5 Yaş Altı Çocuklarda Astım Tedavisi

Astımda alta 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 düzeldir. Bu nedenle bu yaş grubundaki çocukların tedavisinin en az yılda iki kez

Tablo 6.2.5.1. Hasta-Doktor işbirliğinin artırılması için yapılması gerekenler

- Tanının, hasta ve yakınlarına anlayacakları şekilde anlatılması
- İlaçların olası yan etkilerinin anlatılması
- Kontrol edici ve rahatlatıcı ilaçlar arasındaki farkların anlatılması
- İnhaler cihazların kullanımının anlatılması ve gösterilmesi
- Hastalık ile ilgili bilgilerin paylaşımı
- Hastanın ve yakınlarının beklentilerinin tartışılması ve hedeflerin belirlenmesi
- Hastanın korku ve endişelerini anlatmasına izin verilmesi ve bunların giderilmesi
- Astım semptom ve ataklarının önlenmesi
- Astım kontrol altına alınmadığında olabilecek bulguların ve ne yapılacağıın anlatılması
- Astım kontrolünün takip edilmesi
- Yazılı astım tedavi eylem planı verilmesi

Tablo 6.2.5.2. Ev içi allerjenler için alınacak önlemlerin etkinlikleri

Önlem	Allerjen düzeyine etkisinin kanıtı	Klinik yararlanımın kanıtı
Ev Tozu Akarı		
Özel yatak kılıfları ile kaplama	Bazen	Hiç (Erişkinlerde)
Bazen (Çocuklarda)		
Yatak yastık kılıflarını 55-60°C de yıkama	Bazen	Hiç
Halıların yerine sert silinebilir yer kaplamaları kullanma	Bazen	Hiç
Akarisid ve/veya tannik asit kullanma	Çok az	Hiç
Toz birikimini azaltmak için az eşya kullanma	Hiç	Hiç
HEPA filtreli yada çift torbalı elektrik süpürgesi	Çok az	Hiç
Tüylü oyuncakları uzaklaştırma, sıcak suyla yıkama yada dondurma	Hiç	Hiç
Ev Hayvanları		
Evden kedi/köpeği uzaklaştırma	Çok az	Hiç
Ev hayvanını yaşam alanı ve yatak odasından uzak tutma	Çok az	Hiç
HEPA filtreli hava temizleyici kullanma	Bazen	Hiç
Ev hayvanını yıkama	Çok az	Hiç
Halıların yerine sert silinebilir yer kaplamaları kullanma	Hiç	Hiç
HEPA filtreli yada çift torbalı elektrik süpürgesi	Hiç	Hiç

Tablo 6.2.6.1. Beş yaş ve altı çocuklarda astım kontrol seviyeleri

Özellik	Kontrol altında (Aşağıdakilerin tümü)	Kısmen kontrol altında (Herhangi bir hafta aşağıdakilerden herhangi birinin bulunması)	Kontrol altında değil (Kısmen kontrol altında olan astımın 3 ya da daha fazla özelliğinin bulunması)
Gündüz semptomları	Yok (Haftada 2 kez ya da daha az)	2> Hafta	2> Hafta
Aktivitelerin kısıtlanması	Yok	Varsa	Varsa
Gece semptomları/uyanmaları	Yok	Varsa	Varsa
Rahatlatıcı ilaç gereksinimi	Yok (Haftada 2 kez ya da daha az)	2> Hafta	2> Hafta

*Herhangi bir alevlenme görüldüğünde hastanın kullandığı ilaç dozları ve ilaç kullanma yöntemi derhal gözden geçirilmelidir.

Tablo 6.2.6.2. Beş yaş üstü çocuklarda astım kontrol seviyeleri

Özellik	Kontrol altında (Aşağıdakilerin tümü)	Kısmen kontrol altında (Herhangi bir hafta aşağıdakilerden herhangi birinin bulunması)	Kontrol altında değil
Gündüz semptomları	Yok (Haftada 2 kez ya da daha az)	Haftada iki kezden fazla	Kısmen kontrol altında olan astımın 3 ya da daha fazla özelliğinin bulunması ^{††}
Aktivitelerin kısıtlanması	Yok	Varsa	
Gece semptomları/uyanmaları	Yok	Varsa	
Rahatlatıcı ilaç gereksinimi	Yok (Haftada 2 kez ya da daha az)	Haftada iki kezden fazla	
SFT (FEV ₁ /PEF) [*]	Normal	FEV ₁ < %80	

*Herhangi bir alevlenme görüldüğünde hastanın kullandığı ilaç dozları ve ilaç kullanma yöntemi derhal gözden geçirilmelidir.

[†]Herhangi bir haftada görülen alevlenme kontrol altında olmayan astım haftası olarak tanımlanır.

^{††}Bronkodilatör kullanmaksızın

Tablo 6.2.7.1. 5 yaş altı astımlı çocuklarda kontrole dayalı astım tedavisi

Hasta eğitimi Çevresel kontrol Gerektiğinde hızlı etkili β_2 agonist		
Gerektiğinde hızlı etkili β_2 agonist ile kontrol altında	Gerektiğinde hızlı etkili β_2 agonist ile kısmen kontrol altında	Düşük doz inhale kortikosteroid ile kontrol altında değil yada kısmen
↓	↓	↓
Kontrol edici tedavi seçenekleri		
Gerektiğinde hızlı etkili β_2 agoniste devam edilmesi	Düşük doz inhale kortikosteroid Lökotrien reseptör antagonistleri	Düşük doz inhale kortikosteroid dozunun iki katına çıkarılması Düşük doz inhale kortikosteroid + Lökotrien reseptör antagonistleri
*Oral kortikosteroidler sadece akut şiddetli astım alevlemelerinde kullanılmalıdır. Gri alanlardakiler öncelikli tercih edilen tedavi seçenekleridir.		

değerlendirilmesi gerekmektedir. Tedaviye başlama kriterleri Tablo 6.2.8. de görülmektedir (3).

1. Basamak: gerektiğinde rahatlatıcı tedavi

Aralıklı şikayetleri olan hastalarda semptomatik dönemlerde hızlı etkili inhale β_2 -agonist tedavisi önerilir (63). İnhal antikolinergiklerin (ipratropium bromür) 5 yaş ve altındaki çocuklarda günlük tedavide önemli bir etkisinin olduğu gösterilememiştir. Bu nedenle alevlenmeler haricinde tedavide kullanımı önerilmemektedir.

2. Basamak: kontrol sağlayıcı tedavi

Sürekli tedavi gereksinimi olan hastalarda ilk seçenek düşük doz inhale kortikosteroidlerdir, alternatif olarak lökotrien reseptör antagonistleri verilebilir (64).

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 inhale kortikosteroid dozunun 2 katına artırılması veya düşük doz inhale kortikosteroidde lökotrien reseptör antagonisti eklenmesi planlanabilir. Orta doz inhale kortikosteroidler kullanılacaksa hastanın bir astım uzmanına gönderilmesi önerilir. 5 yaş altındaki çocuklarda ise uzun etkili inhale 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 (63,64). Ancak güvenlik ve etkinlik dengesi nedeniyle ulusal sağlık otoriteleri böyle bir yaklaşımı önermektedirler.

Tablo 6.2.7.2. Beş yaştan büyük çocuklarda kontrole dayalı astım tedavisi

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	Kontrolü sağlanıncaya kadar basamak arttır			
Atak	Atak tedavisi uygula			

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	Birini seçiniz	Birini seçiniz	3. basamağa ilaveten birini seçiniz	Basamak 4'e ilaveten her biri eklenebilir
	Düşük doz İKS*	Düşük doz İKS+LABA [§]	Orta yada yüksek doz İKS+LABA	Oral kortikosteroid (en düşük dozu)
	LTRA [†]	Orta yada+ yüksek doz İKS	LTRA	Anti-IgE tedavisi
		Düşük doz İKS+LTRA		

Gri alanlardakiler öncelikli tercih edilen tedavi seçenekleridir.
 *İKS: İn hale kortikosteroid
 §LABA: Uzun etkili β_2 agonist
 †LTRA: Lökotrien reseptör antagonisti
 †Üçüncü basamak sağlık kuruluşuna gönderilmesi önerilir.

Oral ve sistemik kortikosteridler

Ciddi yan etkiler ile ilişkili olduğundan küçük astımlı çocuklarda kullanımı şiddetli akut alevlenmelerle sınırlandırılmalıdır.

İmmünoterapi

Bu yaş grubunda astım için immünoterapiyi değerlendiren çalışma yoktur. Bu nedenle 5 yaş ve altındaki çocuklarda astım tedavisi yada profilaksisi için immünoterapi önerilmez.

5 Yaşın Üzerindeki Çocuklarda Astım Tedavisi

1. Basamak: gerektiğinde rahatlatıcı tedavi

Nadiren öksürük, hırıltı, dispne şikayetleri olan hastalarda semptomatik dönemlerde etkisi hızlı başlayan inhale β_2 -agonist (kısa yada uzun etkili (formeterol) tedavisi önerilir (63). Bu hastalarda gece uykudan uyandıran şikayetlerinin olmaması ve semptomlar arasında hiç şikayetlerinin olmamasına dikkat edilmelidir. Şikayetler sıklaşırsa kontrol sağlayıcı bir ilaç tedavisine başlanmalıdır (65). Egzersize bağlı bronkonstriksiyon olan hastalarda egzersiz öncesi kısa etkili β_2 -agonist almaları önerilir, lökotrien reseptör antagonistleri de alternatif olarak kullanılabilir (66,67).

2. Basamak: kontrol sağlayıcı tedavi

Bu yaş gruplarında astımda kontrol edici en iyi ilaçlar inhale kortikosteroidlerdir ve 2.Basamak'ta ilk seçenek kontrol edici ilaç olarak düşük doz bir inhale kortikosteroid kullanılması önerilir (68). İn hale kortikosteroid kullanamayan, kullanmak istemeyen, tolere edilemeyen inhale kortikosteroidlere bağlı yan etki (örneğin ses kısıklığı) görülen veya astımla birlikte allerjik riniti olan hastalarda alternatif olarak lökotrien reseptör antagonistleri verilebilir (64).

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

Semptomlar inhale kortikosteroidlerin 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 inhale kortikosteroidde uzun etkili β_2 -agonist eklenmesidir (69). Kontrollü çalışmalar bu tedavinin bir kombinasyon cihazı yardımıyla uygulanmasının bu ilaçların ayrı ayrı verilmesi kadar etkili olduğunu göstermiştir (69). Sabit kombinasyon içeren cihazlar hastaların kullanımına daha uygun olup, tedaviye uyumu arttırabilmekte ve uzun etkili β_2 -agoniste daima bir kortikosteroidin eşlik etmesini sağlamaktadır (70). Alternatif seçenekler ise daha az etkili olmalarına rağmen düşük doz İKS'in LTRA'lar veya orta doz İKS kullanılmasıdır (34,71,72). Ancak orta doz İKS'lerin uzun

Tablo 6.2.8. Beş yaş altındaki çocuklarda tedavi başlama kriterleri

- >3 / yıl wheezing epizodu VE En az bir (Major) risk faktörü
 - ✓ Anne yada babada doktor tanılı astım
 - ✓ Çocukta doktor tanılı 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

vadedeki potansiyel yan etkileri nedeniyle bu hastaların astım merkezlerinde izlemi gerekir.

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 inhale kortikosteroide uzun etkili β_2 -agonist eklenmesidir (71). Hastaların çoğunda inhale kortikosteroid dozunun ortadan yükseğe arttırılmasından ek fayda görülmemekte (71) ve ancak 3-6 ay süreyle uzun etkili β_2 -agonist veya lökotrien reseptör antagonistleriyle birlikte orta doz inhale kortikosteroid tedavisi sonrasında yüksek doza geçilmesi (çocuklarda 800 mcg/gün) önerilmektedir (73). Uzun etkili β_2 -agonistler kadar olmasa da lökotrien reseptör antagonistlerinin de orta-yüksek doz inhale kortikosteroidlere eklenmesi fayda sağlamaktadır (73). Teofilin de ek kontrol sağlayıcı ajan olarak düşünülmemelidir (74).

5. Basamak: kontrol sağlayıcı tedavilerin çoklu kombinasyonu

Inhale kortikosteroid dozu 800 mcg/gün'ün üzerine çıkılmadan önce hasta ayrıntılı değerlendirilmelidir. Diğer tedavi ajanlarına ek olarak oral kortikosteroidler etkili olabilir, ancak yan etkilerinden dolayı kontrolün sağlanmadığı ağır hastalarda düşünülmelidir. Ayrıca, anti-IgE tedavisinin bu aşamadaki hastalarda astım kontrolünde yardımcı oldukları gösterilmiştir (75).

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 artırılması gerektiğini gösterir. 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 6.2.7.1 ve 7.2). 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 6.2.9.1 ve 9.2). 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 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 satürasyonu %95'in üzerindedir. Oksijen tedavisi almaktayken durumları kötüleşen ve oksijen satürasyonu %90'ın altına inen çocuklarda arteryel 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 satürasyonunun 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 inhale bronkodilatör tedaviye yanıt verirse, acil servise sevk gerekmez; ancak bir birinci basamak hekiminin gözetiminde kortikosteroid verilmesi gerekebilir. Ayrıca, hastaya eğitim verilerek idame tedavisi gözden geçirilmelidir.

Bronkodilatörler: Hafif-orta şiddette ataklar için, hızlı etkili inhale 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.

Tablo 6.2.9.1. Beş yaş ve altındaki çocuklarda akut astım atağının şiddeti

Semptomlar	Hafif	Şiddetli ¹
Bilinç değişikliği	Yok	
Oksijen saturasyonu ²	≥ %94	< %90
Konuşma ³	Cümlelerle	Kelimelerle
Nabız	<100/dakika	>200/dakika (0-3 yaş) >180/dakika (4-5 yaş)
Santral siyanoz	Yok	Olabilir
Vizingin şiddeti	Değişken	Vizing duyulmayabilir (sessiz akciğer)

¹Bu özelliklerden herhangi birisi varsa şiddetli atak olduğunu gösterir²Oksijen saturasyonu oksijen yada bronkodilatör tedaviden önce bakılmalıdır³Çocuğun gelişimi göz önünde bulundurulmalıdır.

Aracı tüp ile ölçülü doz inhale (ÖDİ) verilerek hafif-orta ataklarda en az nebulizere eşdeğer düzelleme sağlanmaktadır (10). Hastalar ÖDİ kullanabiliyorsa, bu uygulama yolu en maliyet-etkin yoldur (76). Hızlı etkili inhale 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.

Kortikosteroidler: Oral kortikosteroidler (0.5-2 mg/kg/gün prednizolon ya da eşdeğeri, maksimum 60 mg) atakların tedavisinde, özellikle de kısa etkili inhale 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 önerilir (Tablo 6.2.10).

Tablo 6.2.9.2. Beş yaş ve altındaki çocuklarda akut astım atağının şiddeti

	Hafif	Orta	Şiddetli	Solumun arresti gelişmek üzere
Nefes darlığı	Yürürken (Uzanabilir)	Konuşurken	Dinlenmede	
Konuşma	Cümleler	Kısa cümleler	Kelimeler	
Bilinç	Huzursuz olabilir	Çoğunlukla huzursuz	Çoğunlukla huzursuz	Uykulu ya da konfüzyonu var
Solumun hızı	Artmış	Artmış	> 30/dak	
		Uyanık normal çocuklarda solumun hızları:		
		Yaş	Normal hız	
		<2 ay	<60/dak	
		2-12 ay	<50/dak	
		1-5 yaş	<40/dak	
		6-8 yaş	<30/dak	
Yardımcı solumun kaslarının katılımı	Genellikle yok	Genellikle var	Genellikle var	Paradoksik solumun
Vizing	Orta şiddette, genellikle ekspiryum sonunda	Belirgin	Genellikle belirgin	Vizing yok
Nabız	<100/dakika	100-120/dakika	>120/dakika	Bradikardi
		Çocuklarda normal nabız hızları:		
		Yaş	Normal hız	
		2-12 ay	<160/dak	
		1-2 yaş	<120/dak	
		2-8 yaş	<110/dak	
Pulsus Paradoksus	Yok < 10 mmHg	Olabilir 10-25 10 mmHg	Sıklıkla var 20-40 10 mmHg	Olmaması solumun kaslarının yorulduğunu gösterir
PEF Bronkodilatör alımı sonrasında beklenenin %'si	>%80	%60-80	<%60	
PaO ₂ (havayla) ve/veya PaCO ₂	Normal <45 mmHg	<45 mmHg < 60 mmHg	>60 mmHg > 45 mmHg	
%SaO ₂ (havayla)	>%95	%91-95	< %90	

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

Tablo 6.2.10. Ağır astım atağı için risk faktörleri

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

Tablo 6.2.11. Atak tedavisinde sık yapılan hatalar

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

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 6.2.11'de gösterilmiştir.

Değerlendirme (Tablo 6.2.9.1 ve 9.2)

Hızla tedavi başlatılırken, aynı zamanda atağa ilişkin kısa bir öykü alınmalı ve fizik muayene yapılmalıdır. Öyküde; semptomların şiddeti ve süresi (egzersiz kısıtlanması 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 oksijen satürasyonu 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 satürasyonunu % 95 ve üzerinde tutacak şekilde nazal kanül, maske veya hoodla oksijen verilmelidir, %92'nin altında bir satürasyonun da hastaneye yatış için iyi bir belirteç olduğu unutulmamalıdır. 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 inhale β_2 -agonistler: Hızlı etkili β_2 -agonistler atakta düzenli aralıklarla verilmelidir (76). Çocuklarda

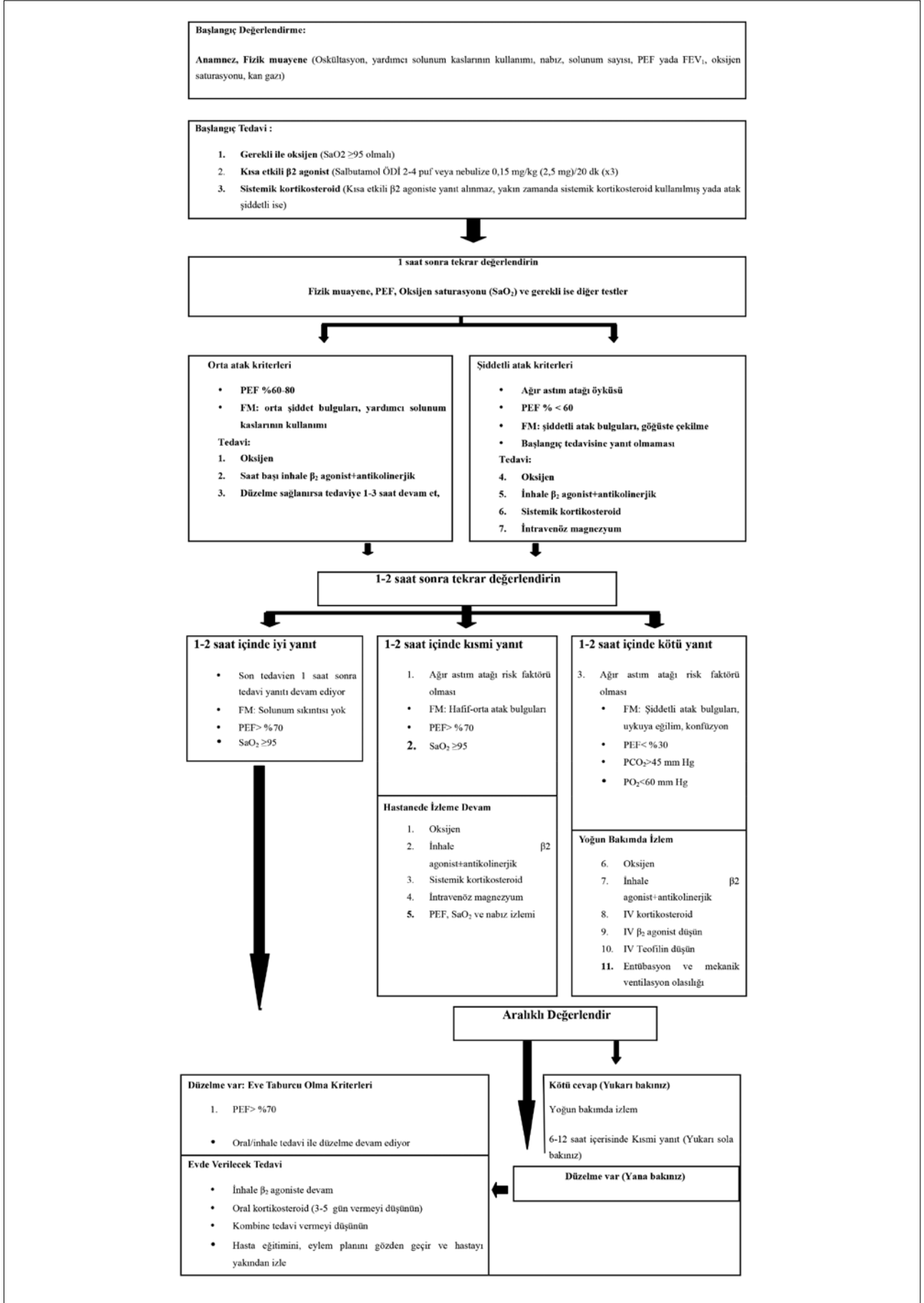
β_2 -agonistlerle ipratropiyum bromürün birlikte kullanımı ilaçların etkinliğini arttırırken hastane yatışlarını azaltır (76). Ancak astımlı çocuklar acilde yoğun tedaviye rağmen hastaneye yatırılmak zorunda kalırsa, nebulize β_2 -agonist ve sistemik kortikosteroidlere ek olarak ipratropiyum bromid eklenmesinin bir faydası görülmemektedir (77). Hafif-orta ataklarda β_2 -agonistlerin nebulizer yerine ÖDİ+aracı tüp ile verilmesi önerilir (10).

Sistemik Kortikosteroidler: Astımlı çocuklardaki ataklarda genellikle günde 0.5-2 mg/kg dozda oral kortikosteroidin 3-5 günlük kullanımı yeterlidir (78). Kürün sonunda kortikosteroid dozu azaltılmadan kesilebilir. Bazı çalışmalarda yüksek doz inhale kortikosteroid kullanımı da etkin bulunmuş olmakla beraber maliyeti de düşünülürken bu stratejinin önerilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (79).

Teofilin: Hızlı etkili β_2 -agonistlerin etkinliği düşünülürken, teofilinin akut atakta pek yeri yoktur (80). Ancak çok ağır astım atağındaki çocuklarda yapılan bir çalışmada, İV teofilinin ek fayda sağladığı gösterilmiştir (81). 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 (82). 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 düşündür-



Şekil 6.2.1. Acil serviste astım atağı tedavisi

mektedir. Bu ilaçların standart atak tedavisinde kullanımı için daha fazla veriye gereksinim vardır (83).

Hastaneye Yatış ve Acil Servisten Taburcu Olma ve Ölçütleri

Tedavi öncesinde FEV₁ ya da PEF değerleri beklenenin ya da en iyi değerinin %25'inin altında olan hastaların ya da tedavi sonrası FEV₁ ya da PEF değerleri beklenenin ya da en iyi değerinin %40'ının altında olan hastaların 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 kortikosteroid kürü reçete edilmeli, bu sırada bronkodilatör tedavisine devam edilmelidir.

KAYNAKLAR

- Sly PD, Cahill P, Willet K, Burton P. Accuracy of mini peak flow meters in indicating changes in lung function in children with asthma. *BMJ* 1994;308:572-4.
- Szefer SJ, Mitchell H, Sorkness CA, et al. Management of asthma based on exhaled nitric oxide in addition to guideline-based treatment for inner-city adolescents and young adults: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:1065-72.
- Castro-Rodriguez JA. The Asthma Predictive Index: a very useful tool for predicting asthma in young children. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:212-6.
- Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J* 2008;32:1096-110.
- de Jongste JC, Carraro S, Hop WC; CHARISM Study Group, Baraldi E. Daily telemonitoring of exhaled nitric oxide and symptoms in the treatment of childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:93-7.
- Bisgaard H. Delivery of inhaled medication to children. *J Asthma* 1997;34:443-67.
- Pedersen S. Inhalers and nebulizers: which to choose and why. *Respir Med* 1996;90:69-77.
- 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.
- 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.
- Cates CJ, Crilly JA, Rowe BH. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD000052.
- 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.
- 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.
- Adams NP, Bestall JC, Jones PW, et al. Inhaled fluticasone at different dose for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD003534.
- 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.
- 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.
- Roorda RJ, Mezei G, Bisgaard H, Maden C. Response of preschool children with asthma symptoms to fluticasone propionate. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:540-6.
- Bisgaard H, Hermansen MN, Loland L, et al. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. *N Engl J Med* 2006;354:1998-2005.
- Zeiger RS, Mauger D, Bacharier LB, et al. Daily or intermittent budesonide in preschool children with recurrent wheezing. *N Engl J Med*. 2011;365:1990-2001.
- Murray CS, Woodcock A, Langley SJ, et al. Secondary prevention of asthma by the use of Inhaled Fluticasone propionate in Wheezy Infants (IFWIN): double-blind, randomised, controlled study. *Lancet* 2006;368:754-62.
- 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.
- Pedersen S. Do inhaled corticosteroids inhibit growth in children? *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:521-35.
- 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.
- Kelly HW, Sternberg AL, Lescher R, et al. Effect of inhaled glucocorticoids in childhood on adult height. *N Engl J Med* 2012;367:904-12.
- 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.
- Schlienger RG, Jick SS, Meier CR. Inhaled corticosteroids and the risk of fractures in children and adolescents. *Pediatrics* 2004;114:469-73.
- 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.
- Todd G, Dunlop K, McNaboe J, et al. Growth and adrenal suppression in asthmatic children treated with high-dose fluticasone propionate. *Lancet* 1996;348:27-9.
- 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.
- 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.
- 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.
- Shaw L, al-Dlaigan YH, Smith A. Childhood asthma and dental erosion. *ASDC J Dent Child* 2000;67:102-6.
- Kargul B, Tanboga I, Ergeneli S, et al. Inhale medicament effects on saliva and plaque pH in asthmatic children. *J Clin Pediatr Dent* 1998;22:137-40.

33. Szeffler 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. Jat GC, Mathew JL, Singh M. Treatment with 400 microg of inhaled budesonide vs 200 microg of inhaled budesonide and oral montelukast in children with moderate persistent asthma: randomized controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97:397-401.
38. Strunk RC, Bacharier LB, Phillips BR, et al. Azithromycin or montelukast as inhaled corticosteroid-sparing agents in moderate-to-severe childhood asthma study. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:1138-44.e4
39. 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.
40. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, et al. The Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest* 2006;129:15-26.
41. 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.
42. 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.
43. Bisgaard H. Long-acting beta(2)-agonists in management of childhood asthma: A critical review of the literature. *Pediatr Pulmonol* 2000;29:221-34.
44. Bisgaard H. Effect of long-acting beta2 agonists on exacerbation rates of asthma in children. *Pediatr Pulmonol* 2003;36:391-8.
45. 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.
46. Bisgaard H, Le Roux P, Bjåmer D, et al. Budesonide/formoterol maintenance plus reliever therapy: a new strategy in pediatric asthma. *Chest* 2006;130:1733-43.
47. 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.
48. 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.
49. Brenner M, Berkowitz R, Marshall N, Strunk RC. Need for theophylline in severe corticosteroid-requiring asthmatics. *Clin Allergy* 1988;18:143-50.
50. Ellis EF. Theophylline toxicity. *J Allergy Clin Immunol* 1985;76:297-301.
51. Milgrom H, Berger W, Nayak A, et al. Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab). *Pediatrics* 2001;108:E36.
52. Lemanske RF Jr, Nayak A, McAlary M, et al. Omalizumab improves asthma-related quality of life in children with allergic asthma. *Pediatrics* 2002;110:e55.
53. Lanier B, Bridges T, Kulus M, et al. Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1210-6.
54. Bossley CJ, Saglani S, Kavanagh C, et al. Corticosteroid responsiveness and clinical characteristics in childhood difficult asthma. *Eur Respir J* 2009;34:1052-9.
55. 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.
56. Williams SJ, Winner SJ, Clark TJ. Comparison of inhaled and intravenous terbutaline in acute severe asthma. *Thorax* 1981;36:629-32.
57. Dinh Xuan AT, Lebeau C, Roche R, et al. 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.
58. McDonald NJ, Bara AI. Anticholinergic therapy for chronic asthma in children over two years of age. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD003535.
59. 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.
60. 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.
61. Guevara JP, Wolf FM, Grum CM, Clark NM. Effects of educational interventions for self management of asthma in children and adolescents: systematic review and metaanalysis. *BMJ* 2003;326:1308-9.
62. Custovic A, Wijk RG. The effectiveness of measures to change the indoor environment in the treatment of allergic rhinitis and asthma: ARIA update (in collaboration with GA(2)LEN). *Allergy* 2005;60:1112-5.
63. Using beta 2-stimulants in asthma. *Drug Ther Bull* 1997;35:1-4.
64. Drazen JM, Israel E, O'Byrne PM. Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway. *N Engl J Med* 1999;340:197-206.
65. 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.
66. Godfrey S, Bar-Yishay E. Exercised-induced asthma revisited. *Respir Med* 1993;87:331-44.
67. 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.
68. Adams NP, Bestall JB, Malouf R, Lasserson TJ, Jones PW. Inhaled beclomethasone versus placebo for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD002738.
69. 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.
70. Stoloff SW, Stempel DA, Meyer J, Stanford RH, Carranza Rosenzweig JR. Improved refill persistence with fluticasone propionate and salmeterol in a single inhale compared with other controller therapies. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:245-51.
 71. 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.
 72. Bjermer L, Bisgaard H, Bousquet J, 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;327:891.
 73. Virchow JC, Prasse A, Naya I, et al. Zafirlukast improves asthma control in patients receiving highdose inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:578-85.
 74. Evans DJ, Taylor DA, Zetterstrom O, et al. 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.
 75. Humbert M, Beasley R, Ayres 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.
 76. 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.
 77. 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.
 78. Kayani S, Shannon DC. Adverse behavioral effects of treatment for acute exacerbation of asthma in children: a comparison of two doses of oral corticosteroids. *Chest* 2002;122:624-8.
 79. Edmonds ML, Camargo CA, Saunders LD, et al. Inhaled corticosteroids in acute asthma following emergency department discharge (Cochrane review). *Cochrane Database Syst Rev* 2000;3.
 80. Parameswaran K, Belda J, Rowe BH. Addition of intravenous aminophylline to beta2-agonists in adults with acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;4.
 81. Ream RS, Loftis LL, Albers GM, et al. Efficacy of IV theophylline in children with severe status asthmaticus. *Chest* 2001;119:1480-8.
 82. Rowe BH, Bretzlaff JA, Bourdon C, et al. Magnesium sulfate for treating exacerbations of acute asthma in the emergency department. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2.
 83. 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.