

## Pediatric zor astım ve tedavisi

### Difficult asthma and its treatment in pediatrics

Hasan Yüksel

Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Alerji Bilim Dalı ve Solunum Birimi, Manisa, Türkiye

#### Özet

Çocukluk çağı astımları arasında oranı %5'ten daha az olan zor astım, günlük 500 mcg flutikazon propiyonat ya da eşdeğeri inhale steroid, uzun etkili beta-2 agonist ya da teofilin ve lökotrien antagonistler kullanılmasına rağmen altı ayın üzerinde devam eden her gün semptom geçirme, sık oral kortikosteroid gereksinimi ve sık atakların gözlenmesi olarak tanımlanır. Solunum yolunda geriye dönüşsüz değişikliklerin (remodelling) çocukluk çağında gelişmemesi, hava yolunun hızlı kendini yenilemesi, etkin inhalasyon tekniklerinin ve inhale steroidlerin kullanılması ve mesleki karşılaşmanın olmamasından dolayı çocukluk çağında zor astım olması beklenmez. Bu nedenle de "pediatrik zor astım" bir ayırıcı tanı ve tedaviye uyum sorunu olduğu düşünülebilir. Bu süzgeçten geçirildikten sonra zor astım tanısı devam eden olguların noneozinofilik, beta-2 reseptör yanıtı bozuk, steroid direnci yüksek bir enflamatuar fenotipe sahip oldukları gösterilmiştir. Bazal membran kalınlıklarının oldukça yüksek olması yangısal mekanizmalardan daha çok disfonksiyonel mekanizmaların daha ön planda rol oynadığını desteklemektedir. Bu olgularda mutlaka çevresel kontrol ve risk faktörlerinin ortadan kaldırılması sağlanmalı ve tedavi yöntemleri ve inhalasyon teknikleri ile ilgili uygun eğitim verilmelidir. (*Türk Ped Arş 2010; 45: 80. Yıl: 1-5*)

**Anahtar sözcükler:** Çocuk, epitelyal bariyer, "remodelling", zor astım

#### Summary

Difficult asthma which constitutes less than 5% of all childhood asthma cases is defined as presence of daily symptoms, frequent oral corticosteroid requirement and frequent exacerbations for longer than six months, despite the use of inhaled steroid equivalent to 500 mcg fluticasone propionate, long acting beta 2 agonist or theophylline and leukotriene antagonists. Difficult asthma is not expected in childhood due to the absence of remodelling, rapid restoration of the airway, use of efficacious inhaled techniques and steroids and absence of occupational exposures. Therefore, it may be thought that "pediatric difficult asthma" is a differential diagnosis and treatment adherence problem. It has been shown that difficult asthma cases that have been filtered from this aspect have a non-eosinophilic inflammatory phenotype characterized by defective beta 2 receptor responses and high steroid resistance. Increased thickness of the basal membrane supports the view that dysfunctional mechanisms play a more important role than inflammatory mechanisms. Environmental control and elimination of risk factors should be achieved in these cases and proper education for treatment modalities and inhalation techniques need to be provided. (*Turk Arch Ped 2010; 45: 80<sup>th</sup> Year: 1-5*)

**Key words:** Childhood, difficult asthma, epithelial barrier, remodelling

#### Giriş

Astım çocukluk çağında en sık görülen kronik hastalık grubunu oluşturur. Bu astımın sadece çocukluk çağındaki solunum yolunun en sık kronik hastalığı değil genel anlamda pediatriğin en sık kronik hastalığı anlamındadır (1,2). Temel ve klinik ile ilgili patogenetik mekanizmalarına gün geçtikçe yeni bir ilave yapılmış olsa da, klinik ile ilgili patogeneziindeki en temel sorun hava yolunun en küçük fonksiyonel ünitesi olan epitelyal mezenkimal nöral üniteindeki (EMNU) klinik ile ilgili gerçekleşen süreçtir (3). Nor-

mal bir hava yolunda bronşial mukozal mikroçevrede bu en küçük fonksiyonel ünite üzerindeki sağlam epitelyum hücresi nöral innervasyonu engelleyecek ve çevresel etkenlerin sistemik yapı ile buluşmasını önleyecek bir epitelyal bariyer oluşturur (4). Epitel hücreleri nitrik oksit salgılayarak ve içerdikleri beta 2 reseptörleri ile bronkodilatasyon yaparak, aynı zamanda da nöral birimin bronkokonstriktör impulsunu dengeleyecek şekilde normal bronkomotor tonusu sağlar (5). Yani eğer sağlam bir epitelyal bariyer söz konusu ise çevrede bulunan hava yolu zararlıcıları ve astım patogeneziinde özellikle çocukluk çağında önemli rol oynayan alerjenlere doğal bir defans oluştu-

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Hasan Yüksel, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Alerji Bilim Dalı ve Solunum Birimi, Manisa, Türkiye E-posta: hyukselefe@hotmail.com

*Türk Pediatri Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır. / Turkish Archives of Pediatrics, published by Galenos Publishing*

rur. Ancak, bronşial yapıda EMNU da astıma eğilime neden olan yapısal ve allerjik enflamasyona eğilim yaratan immün bir yatkınlık söz konusu ise epitelyal bariyer disfonksiyonuna yol açarak primer zararlanmanın arkasından kronik eozinofilik bir yangısal süreç başlar. Bu yangısal sürecin sonunda bronkomotor tonusta bronkodilatasyonu sağlayan epitelyal hücre aktivasyonu (epitelial derived bronchodilator factor) sağlayacak impuls ve beta-2 reseptör kitlesi azalır. Bunun sonucunda astım patogenezinin gerçekleştiği mikroçevrede hava yolu hiperreaktivitesi ve çevresel iritanlara, viral enfeksiyonlara ve psikojen uyarılara akut bronkospazm yanıtı oluşmaya başlar (6). Eğer bu kronik yangısal süreç sonlandırılmazsa ve endojen antienflamatuar mekanizmalar bunu sonlandırmada yetersiz kalırsa hava yolunda geriye dönüşümsüz hasar (remodelling) gerçekleşir (7).

### Astımlı havayolunda mikro ve makro çevre

Bu patogenetik sürecin yol açtığı klinik tablo, patogeneze rol oynayan yapısal fonksiyonel ve immün mekanizmaların birimlerin kendisi ya da birimler arası birlikteliklerinin ağırlığına bağlıdır (8). Örneğin epitelyal defans eğer hafif bozulmuş ise epitelyal yapısal bariyer defekti de hafif olacaktır. Epitelyal bariyer defekti hangi durumda olursa olsun immün yanıtındaki hız ve yoğunluk şiddeti az ise yine astım hafif bulgular ile sonuçlanacaktır. Ancak birlikte bir yatkınlık söz konusu ise bulgular daha ağır olacaktır. Ancak akut atağı oluşturan ve kronik süreçte geriye dönüşümsüz hasara yol açan var olan enflamasyonun düzeyi olduğu için, astımın tedavisi de enflamasyonun yok edilmesinde semptomatik dönemde bronkodilatasyonun sağlanması odaklı olmalıdır. Patogenetik sürecin yol açtığı klinik tablo bu nedenle çoklu etkenlere bağlı kompleks mekanizmalar sonucunda oluşur. Ortaya çıkan klinik tablo uluslararası konsensusta hafiften ağıra doğru intermitant, hafif persistan, orta persistan ve şiddetli persistan olarak sınıflanmış ve bu basamaklara yönelik tedavi planları önerilmiştir (9).

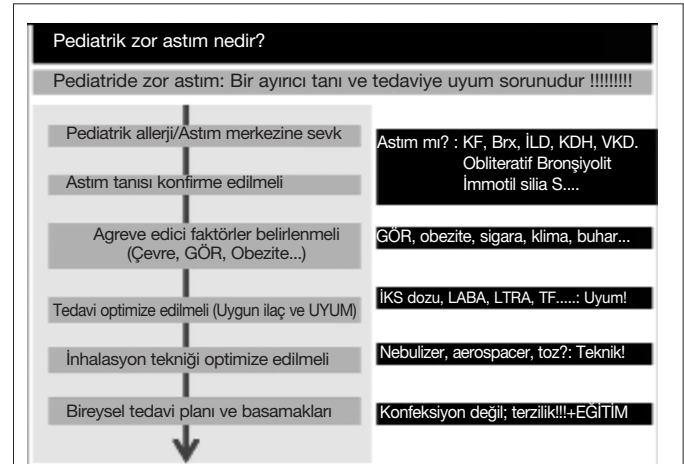
### Zor astım nedir?

Zor astım tanımı, günlük 500 mcg flutikazon propiyonat ya da eşdeğeri inhale steroid, uzun etkili beta 2 agonist ya da teofilin ve lökotrien antagonistler kullanılmasına rağmen altı ayın üzerinde devam eden, her gün belirtilerin olması, sık oral kortikosteroid gereksinimi ve sık atakların gözlenmesidir (10). Bu hastalarda günlük etkinlikte kısıtlanma, FEV1 ya da PEF değerinin bu tedaviye rağmen %60'ın altında olması ve değişkenliklerinin %30 dan fazla olması klasik bulgulardır. Pediatrik zor astım için belki iyi olabilecek tek özellik bütün çocukluk çoğu astımları arasında oranının %5'ten daha az olmasıdır (11). Ayrıca, önemli bir özelliği çok yakın coğrafyaya sahip toplu-

da bile sıklığında ciddi farklılıklar göstermesidir. Bu da zor astımda etnik farklılığın yani genotipik belirleyicilerin önemli olduğunu gösterir. Örneğin Çin'de zor astım oranı aynı coğrafyadaki Singapur'a göre 2,5 kat daha yüksektir. Bu da biraz önce belirtildiği gibi epitelyal enflamatuar beta 2-reseptif ve fonksiyonel anlamda genetik belirleyicilerin önemli olduğunu desteklemektedir.

### Pediatrik zor astımda ayırıcı tanı

Çocukluk çağında zor astım aslında hiç olmamalıdır. Nedeni ise "remodelling" in çocukluk çağında henüz gelişmemiş olması, hava yolunun hızlı yenileniyor olması, etkin inhalasyon tekniklerinin ve steroidlerin kullanılması, çevresel hava kirliliği ile az karşılaşmaları, zararlı maddelerle çalışma gibi bir sorunlarının bulunmamasıdır. Bu nedenle de zaten zor astım erişkinlere göre pediatrik çağda çok çok azdır. Bu da açıkçası "pediatrik zor astım"ın bir ayırıcı tanını ve tedaviye uyum sorunu olup olmadığını akla getirmektedir (12). Her ne kadar astım olarak izlenen pediatrik popülasyonda çok çok az gerçek anlamda zor astım görülse de zor astım düşünülen olgular mutlaka ayırıcı tanı ve tedavi uyumu açısından gözden geçirilmek üzere bir pediatrik allerji ve astım merkezine yönlendirilmelidir. Çünkü öncelikle tedavi direnci olan bir astım tablosunda astım tablosunu taklit eden ancak hava yolu dinamikleri ve patogenezi açısından tedavi direncine yol açan etkenler ayırd edilmelidir (13). Örneğin kistik fibrozis, bronşiektazi, interstisyel akciğer hastalığı, konjenital diyafragma hernisi, obliteratif bronşiolit, immotil siliya bunların başında gelir. Ancak gerçekten astım tanısı konulmuş ve tedavi planı yapılan bir olguda tedavi direnci nedeni ile zor astım düşünülüyor ise buna yol açabilecek hastalığı alevlendirici etken gastroözofageal reflü, obezite, sigara dumanına maruziyet, iç ortam hava kalitesizliği yaratacak durumlar (klima, soğuk buhar gibi) gözden geçirilmelidir (Şekil 1).



Şekil 1. Pediatrik zor astımda rasyonel tanı ve tedavi yaklaşımı

Bu açıdan sorun olmayan hastalarda uygun inhale kortikosteroid, uzun etkili  $\beta 2$  agonist, lökotrien reseptör antagonisti, teofilin verilmiş olsa bile hastaların bunu alıp almadığı (tedavi uyum sorunu) gözden geçirilmelidir. Doz ve uyum açısından her şey sağlansa bile nebülizör, aerospacer ya da kuru toz inhaler kullanım tekniği uygun olmadığı için etkin inhalasyon tedavisi yapılamamış olabilir. İnhalasyon tekniği her astımlı çocukta mutlaka en iyi şekilde ayarlanmalıdır (14). Bu nedenledir ki, tedavide zorluk yaşanan ve hele zor astım tanısı düşünülen pediatrik olgularda "bireysel tedavi planı" ve basamakları oluşturulmalıdır. Yani bu çocukların konfeksiyondan giyinmesi uygun olmadığı için terzilik yapılması gereklidir denilebilir. Bu şekildeki pediatrik bireysel astım tedavi planındaki en önemli tamamlayıcı nokta ise hastaya aileye ve çocukla ilgili olan kişilere verilecek olan tanı, tedavi ve izlem eğitimidir. De Boeck ve ark. (15) tarafından yapılan çalışmada pediatrik zor astım tanısı ile refere edilen 51 olgunun yapılan ayırıcı tanı, tedavi uyumu, inhalasyon tekniği ve eğitimleri arkasından tümünde belirti kontrolünün sağlandığı bunlardan dört tanesinin astım olmadığı, sadece 5 olguda belirti kontrolünün biraz daha kötü olabildiği gösterilmiştir. Bütün bunlar da göstermektedir ki pediatrik zor astım, elbette az miktarda zor astımlı çocuk olsa da temel anlamda bir ayırıcı tanı ve tedavi uyum sorunu gibi gözükmemektedir.

### Pediatrik zor astımda enflamatuvar ve fenotip farklılıkları

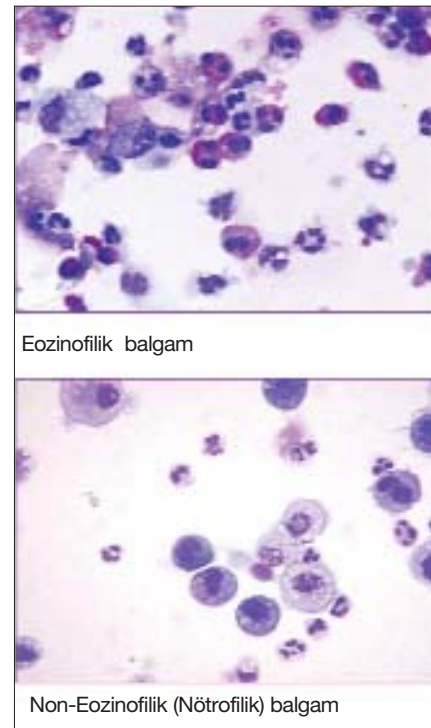
Gerçekten bu süzgeçten geçirildikten sonra zor astım tanısı devam eden olguların enflamatuvar fenotipleri farklıdır (16). Bu hastalardan yapılan bronş biyopsilerinde enflamasyon yoğunluklarının düşük olduğu, %50'sinden azında eozinofilik enflamasyon gözleendiği ve klinik tablolarının anti-IL5 gibi eozinofil azaltan stratejiler ile değişmediği gözlenmiştir. Balgamlarında non-eozinofilik (nötrofilik) yangısal hücre birikimi vardır (Şekil 2). Astımlı çocuklarda balgamdaki eozinofil miktarı ile bronkodilatöre yanıtları arasında pozitif bir korelasyon olduğu gözlenmiştir. Eozinofilik enflamasyon ne kadar az ise  $\beta 2$  reseptör yanıtları o kadar kötüdür. Zor astımlılarda eozinofilik enflamasyonun az görülmesi  $\beta 2$  reseptör yanıtlarının bozuk olduğunun da indirekt bir göstergesi sayılabilir (17). Enflamasyon yoğunlukları düşük olmakla birlikte bazal membran kalınlıklarının oldukça yüksek olması yangısal mekanizmalardan daha çok disfonksiyonel mekanizmaların daha ön planda rol oynadığını desteklemektedir.

### Pediatrik zor astımda reseptörlerin işlev bozukluğu

Bu konuda öne sürülen en önemli etkenler,  $\beta 2$  ve steroid reseptörlerinin disfonksiyonu ve düz kas hipertrofisi-

nin ön planda olmasıdır. Reseptörlerin işlev bozukluğu açısından pediatrik zor astımlı olgularda gösterilen en önemli mekanizma bu hastaların derin inhalasyona olan kas gevşeme yanıtlarının zayıf ve hatta paradoksal olmasıdır (17). Normal bireylerde ve hafif orta astımlılarda derin inhalasyon ile bronş kas gevşemesi sonucunda bronkodilatör yanıt elde edilirken, zor astımlı olgularda derin inhalasyon ile bronkokonstriktör yanıt elde edilir (Şekil 3). Derin inhalasyona olan bu bronkodilatör yanıt  $\beta 2$  reseptör fonksiyonunun en önemli göstergesidir. Bu nedenledir ki zor astımlılarda  $\beta 2$  reseptör disfonksiyonu vardır ve bunun objektif yanıtı salbutamole düşük bronş gevşeme yanıtlarının olmasıdır. Bu nokta zor astım tedavisinde  $\beta 2$  agonizmasının daha etkin ve uzun süreli yapılmasının zorunlu olduğunu düşündürür. Bunu sağlamak için kullanılan uzun etkili  $\beta 2$  agonistlerinin zor astımlı olgularda nötrofilik enflamasyonu azalttığı gösterilmiştir.

Steroid reseptör direnci zor astımdaki diğer önemli bir etkenidir. Ancak, bir olguda steroid reseptör direnci düşünülüyor ise steroid kullanımının uygun olmadığı bir psödoastım tablosu (yabancı cisim aspirasyonu?), inhale steroidin çocuk tarafından kullanılmıyor ya da kullanılmıyor olması, cihaz kullanımındaki hatalar elenmelidir. Konjenital steroid reseptör direnci oldukça nadirdir. Ancak, edinsel steroid reseptör direnci, sigara dumanına maruz kalma ve gereksiz yüksek doz inhale kortikosteroid kullanımı gibi durumlar nedeni ile daha sık görülen bir durumdur. Sigara içen astımlı bireylerde inhale steroid etkinliğinin sigara kul-



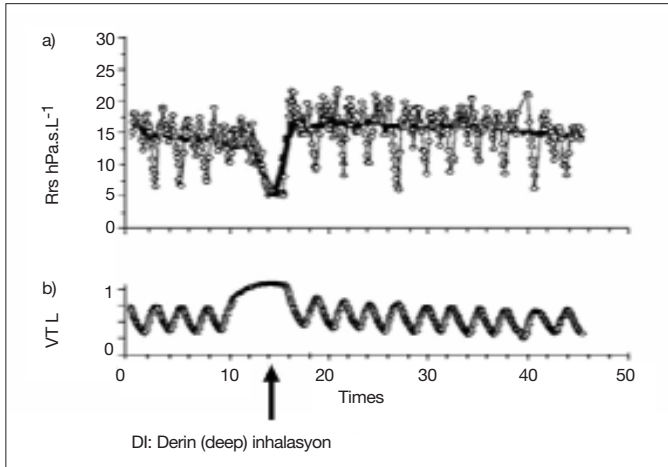
Şekil 2. Zor astımda eozinofilik ve non-eozinofilik balgam histolojisi

lanmayanlara göre çok daha düşük olduğu, sigara kullanan astımlılarda beta 2 yanıtının da kullanmayanlara göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (18).

Sonuç olarak, pediatrik zor astım tek bir hastalık değildir. Zor astımda klasik bilgilerimizin aksine enflamasyon düzeyi ile bronşial hiperreaktivite paralel değildir ve tedavide enflamasyon odaklı yaklaşım yarar sağlayamayabilir. Bu nedenle, gerçekten zor astım tanısı konulan pediatrik olgularda fenotipik tedavi yaklaşımı gereklidir ve bireysel tedavi planı yapılmalıdır.

### Pediatrik zor astımda tedavi ve yönetim

Fenotipik ve bireysel tedavi yaklaşımı için örnek verilecek olursa steroid duyarlı ve eozinofilik bir astımda klasik tedavi şeması izlenir (9). Ancak eozinofilik bile olsa steroid dirençli bir astım ise klasik tedavi planına steroid gereksinimini kaldıran ajanlar (metotreksat vs) eklenmelidir. Steroid dirençli astımlılar ise sıklıkla mikst ya da nötrofilik



**Şekil 3. Zor astımlılarda derin inhalasyon normalin aksine bronkokonstriktör yanıt oluşturur**

Zor astım düşünülen çocuk için;
→ Ciddi şekilde tekrar bir MERKEZDE değerlendirilmelidir (Gerçekten astım mı değil mi?)
→ Çevresel risk faktörleri ortadan kaldırılmalıdır (Sigara vb, nem, allerjen, klima (?),...)
→ Tetikleyici etkenler tedavi edilmelidir (GÖR, obezite, rinit, VKD, psikososyal,...)
■ Fenotip belirlenmelidir
⊕ Tedavi ve izlem planı bu çocuğa özel olmalı!
→ Hastalık, ilaç, cihaz, korunma, izlem EĞİTİMİ verilmeli!
Uzun süreli astım kontrol izlemi (septom, SFT, radyoloji, FeNO vb. yaşam kalitesi...!!!)

**Şekil 4. Zor astımlı çocuk olguların rasyonel tedavi bileşenleri**

enflamasyon karakteri gösterirler ve bunlara klasik tedavilerinde uzun etkili beta 2 agonist mutlaka verilmeli, teofilin eklenmeli, steroid gereksinimini kaldıran ajan olarak makrolik, lökotrien antagonistleri ve liposijenaz inhibitörlerinin eklenmesi önerilmelidir (11). Non-enflame steroid dirençli olgularda ise klasik tedaviye eformoterol ve subkutan terbutalin kullanımı gibi diğer alternatif ve ihtiyacın gerektirdiği tedavi planları uygulanmalıdır. Bu olgularda mutlaka çevresel kontrol ve risk etkenlerinin ortadan kaldırılması sağlanmalı, hangi steroid molekülünün, hangi cihazla ve hangi yöntemle kullanılacağı iyi bir eğitimle gösterilmelidir. Uzun süreli astım izlem ve yönetim planı çıkarılmalıdır. Beslenmede gıda katkı maddelerinin önlenmesi, reflünün mekanik ve tıbbi olarak ortadan kaldırılması, düzenli egzersiz ve obezitenin kontrolü sağlanmalıdır. Kullanılan cihazın eğitimi önemlidir. Hastalık hakkında aile yeterli ve tam bilgilendirilmeli ve tatmin edici bir farkındalık yaratılmalıdır. Olgular bir yıl ataksız kalana kadar izlenmelidir. Bu olguların konvansiyonel yüksek doz inhale steroid, uzun etkili beta 2 agonist, lökotrien antagonisti ve gerektiğinde minimal efektif doz sistemik kortikosteroid kullanımı bir pediatrik allerji ve astım merkezince planlanmalıdır (11). Anti-immunglobulin E şu an için altı yaş üzerindeki olgularda önerilse de etkinliği kanıtlanmamış pahalı bir tedavi yöntemidir. Zor astımlı olgularda alternatif tedavi seçenekleri kullanılabilir. Sıklıkla kullanılanlar siklosporin, metotreksat ve makrolid gibi bir steroid gereksinimini kaldıran ajandır. Ciddi yan etkileri olmamakla birlikte küratif etkiler izlenmemiştir. Yeni tedavi seçenekleri içinde ise yeni jenerasyon inhale kortikosteroidlerin (siklozenid vs) kullanımı daha uzun süre kullanılacak ve daha güvenilir uzun etkili beta 2 agonistlerin geliştirilmesi, yeni ve daha güvenilir monoklonal antikorlar düşünülmektedir. Etanersept ve benzeri anti-TNF alfa'lar "remodelling"i önleyebilecek ve gelecek vadeden patogenez odaklı tedaviler gibi görünmektedir. Ancak, şu an için klasik ya da alternatif tedavide kullanılmaları kesin değildir. Zor astımlı olan bu pediatrik olguların bireysel çerçevede karar verilmiş tedavi yönetim planları sonucunda belirti kontrolleri sağlanmalı, solunum fonksiyon testleri normal tutulmalı, radyolojik skorları, ekshale havadaki enflamasyon göstergeleri iyileştirilmeli ve hedef daha iyi bir yaşam kalitesi sağlamak olmalıdır (Şekil 4).

### Kaynaklar

- Holgate S, Bisgaard H, Bjermer L, et al. The Brussels Declaration: the need for change in asthma management. Eur Respir J 2008; 32: 1433-42. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
- Yüksel H, Sakar A, Dinç G, et al. The frequency of wheezing phenotypes and risk factors for persistence in aegean region of Turkey. J Asthma 2007; 44: 89-93. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
- Holgate ST. Has the time come to rethink the pathogenesis of asthma? Curr Opin Allergy Clin Immunol 2010; 10: 48-53. [Abstract] / [PDF]

4. Holgate ST. Pathogenesis of asthma. Clin Exp Allergy 2008; 38: 872-97. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
5. Jiang J, Malavia N, Suresh V, George SC. Nitric oxide gas phase release in human small airway epithelial cells. Respir Res 2009; 10: 3. [Abstract] / [Full Text]
6. Farah OR, Li D, McIntyre BA, Pan J, Belik J. Airway epithelial-derived factor relaxes pulmonary vascular smooth muscle. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2009; 296: 115-20. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
7. Saglani S, Malmström K, Pelkonen AS, et al. Airway remodeling and inflammation in symptomatic infants with reversible airflow obstruction. Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 722-7. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
8. Holgate ST. Asthma: more than an inflammatory disease. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2002; 2: 27-9. [Abstract]
9. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. Eur Respir J 2008; 31: 143-78. [Abstract] / [Full Text]
10. Saglani S, Lenney W. Difficult asthma in the pre-school child. Paediatr Respir Rev 2004; 5: 199-206. [Abstract] / [PDF]
11. Fleming L, Wilson N, Bush A. Difficult to control asthma in children. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2007; 7: 190-5. [Abstract]
12. Gamble J, Stevenson M, McClean E, Heaney LG. The prevalence of nonadherence in difficult asthma. Am J Respir Crit Care Med 2009; 180: 817-22. [Abstract] / [PDF]
13. Wechsler ME. Managing asthma in primary care: putting new guideline recommendations into context. Mayo Clin Proc 2009; 84: 707-17. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
14. Bravata DM, Gienger AL, Holty JE, et al. Quality improvement strategies for children with asthma: a systematic review. Arch Pediatr Adolesc Med 2009; 163: 572-81. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
15. De Boeck K, Moens M, Van Der Aa N, Meersman A, Schud-dinck L, Proesmans M. 'Difficult asthma': can symptoms be controlled in a structured environment? Pediatr Pulmonol 2009; 44: 743-8. [Abstract] / [PDF]
16. de Blic J, Tillie-Leblond I, Tonnel AB, Jaubert F, Scheinmann P, Gosset P. Difficult asthma in children: an analysis of airway inflammation. J Allergy Clin Immunol 2004; 113: 94-100. [Abstract] / [PDF]
17. Marchal F, Schweitzer C, Moreau-Colson C. Respiratory impedance response to a deep inhalation in children with history of cough or asthma. Pediatr Pulmonol 2002; 33: 411-8. [Abstract] / [PDF]
18. Maneechotesuwan K, Essilfie-Quaye S, Meah S, et al. Formoterol attenuates neutrophilic airway inflammation in asthma. Chest 2005; 128: 1936-42. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]