

UZUN ETKİLİ β 2-AGONİSTLERİN ASTIM KONTROLÜNDEKİ YERİ: ETKİNLİK VE EMNİYETİN GÖZDEN GEÇİRİLMESİ

PLACE OF LONG ACTING β 2-AGONIST IN ASTHMA CONTROL: AN OVERVIEW OF EFFICACY AND SAFETY

Ali Kadri ÇIRAK¹ Pınar ÇİMEN²

Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

¹ Göğüs Hastalıkları Kliniği, ² Yoğun Bakım Ünitesi

Anahtar sözcükler: Astım, uzun etkili β 2-agonist, tedavi, kontrol

Key words: Asthma, long acting β 2-agonist, treatment, control

ÖZET

Astım her yaştaki insanları etkileyebilen küresel bir sağlık problemidir. Etkin olarak kontrol edilemediğinde, bu kronik inflamatuvar havayolu hastalığı günlük yaşamı kısıtlayabilir ve hatta fatal seyredebilir. Astım sınıflaması ve tedavisi, hastalığın kontrol seviyesine göre yapılmalı; ilaç dozları ve çeşitleri, kontrol düzeyine göre basamak şeklinde azaltılarak veya artırılarak ayarlanmalıdır. Astım tedavisinde kontrol edici olarak kullanılmakta olan uzun etkili β 2-agonistler hiçbir zaman tek başına kullanılmamalı, mutlaka yeterli dozda inhale kortikosteroidler ile kombine edilerek kullanılmalıdır çünkü astım temelde inflamatuvar bir hastalıktır ve uzun etkili β 2-agonistlerin antiinflamatuvar etkileri oldukça sınırlıdır. Aksi bir yaklaşım, SMART Çalışması'nda gösterildiği ve GINA 2006 Güncellemesi'nde vurgulandığı gibi, astımla ilişkili morbidite ve mortaliteyi artıracaktır.

Astım ciddi küresel bir sağlık problemidir. Batılı ülkelerde, kronik hastalıkların en sık görülenlerinden biridir. Her yaştaki insanları etkileyebilen, iyi kontrol altına alınamadığında, günlük yaşamı kısıtlayan ve bazen fatal seyredebilen bir kronik havayolu hastalığıdır. Modern tedaviler astımlı hasta tedavi

SUMMARY

Asthma is a serious global health problem that can affect people of all ages. When cannot be controlled effectively, this chronic inflammatory airway disorder can limit daily life and can even be fatal. Classification and treatment of asthma should be done by the control level of the disease; doses and types of drugs should be adjusted by decreasing or increasing in a step-wise fashion by the control level. Long acting β 2-agonists being used as controllers in asthma treatment should never be used as monotherapy but should absolutely be combined with adequate doses of inhaled corticosteroids because asthma is mainly an inflammatory disease and long acting β 2-agonists have rather limited anti-inflammatory effects. A contrary approach will increase the asthma-related morbidity and mortality as shown in the SMART Trial and as emphasized in GINA 2006 Update.

ve bakımını iyileştirmiş olmasına rağmen, astım nüfusun %5-10'nu hala etkilemektedir. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, batı Avrupa'da yılda 12000 hastanın kaybedilmesine neden olmaktadır. Yüksek sağlık bakım giderlerine ek olarak, üretkenlik kaybı ile aile ve sosyal yaşama katılımı azalmaya neden olan

önemli bir küresel yüküdür. Tedavi edilme-
yen ya da kontrol altına alınamamış astımın
yükü ise, hem hasta hem de toplum açısin-
dan çok daha ağırdır. Astım kontrolü için
ülkelere özgü çeşitli astım kontrol program-
ları başlatılmış, bireysel ve örgütsel iletişim
ağları yaratılmıştır. Ancak, hala bu kronik
hastalığın morbidite ve mortalitesini azaltıcı
çalışmalara gereksinim vardır (1,2).

Astım mast hücreleri, eozinofiller ve T-lenfo-
sitler başta olmak üzere bir çok değişik
hücrenin rol oynadığı hava yollarının kronik
inflamatuvar bir hastalığıdır. Kronik inflamas-
yon, bronş aşırı duyarlılığına yol açarak nö-
betler halinde gelen hışıltılı solunum, öksürük,
nefes darlığı, göğüste sıkışma hissine
yol açar. Bu yakınmalar özellikle geceleri
ve/veya sabaha karşı gözlenir ve bu semp-
tomlar spontan olarak ya da ilaçlarla, tam
veya kısmen düzelir (1,3).

Astım tanısının temeli, anamneze dayanır.
Nöbetler halinde hışıltılı solunum, öksürük,
nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi semp-
tomları ile klinik olarak astım tanısı akla
gelir. Akciğer fonksiyonlarının ölçümüyle de,
havayolu kısıtlılığının gösterilmesi, derecesi,
reversibilitesi ve değişkenliği hakkında bilgi
edinilir. Alerji durumunun belirlenmesi için
yapılan testlerle, bazı hastalarda astım semp-
tomlarına yol açan risk faktörleri belirle-
nebilir. Akciğer fonksiyonları normal ancak
astım ile uyumlu yakınma ve öyküsü olan
kişilere bronş provokasyon testi uygulanır.
Ancak bu testin tanısal özgüllüğü düşüktür
(1,4,5).

Daha önceki Global Initiative for Asthma
(GINA) raporlarında, astımın ağırlık düzeyi
semptomlar, hava akımı kısıtlaması düzeyi
ve akciğer fonksiyonlarının değişkenliğine
göre dört kategoriye ayrılmıştır (Tablo 1).
Astım ağırlığının derecelendirilmesi, hastanın
başlangıç tedavisinin planlanmasında yarar-

Tablo 1. Astım ağırlığının sınıflanmasında tedavi
öncesi klinik özellikler (GINA 2006
öncesi raporlarına göre)

<u>İntermittan Astım</u>
<ul style="list-style-type: none"> • Semptomlar < haftada 1 • Nokturnal semptomlar ≤ ayda 2 • Ataklar dışında asemptomatik • FEV1 veya PEF ≥ beklenenin % 80 • PEF veya FEV1 değişkenliği < % 20
<u>Hafif Persistan Astım</u>
<ul style="list-style-type: none"> • Semptomlar > haftada 1 ancak her gün değil • Nokturnal semptomlar > ayda 2 • Alevlenmeler aktiviteyi ve uykuyu etkileyebilir • FEV1 veya PEF ≥ beklenenin % 80 • PEF veya FEV1 değişkenliği < % 20 - % 30
<u>Orta Persistan Astım</u>
<ul style="list-style-type: none"> • Semptomlar her gün • Alevlenmeler aktiviteyi ve uykuyu etkileyebilir • Nokturnal semptomlar > haftada 1 • İn hale kısa etkili 2-agonistin her gün kul- lanımı • FEV1 veya PEF beklenenin %60-80 • PEF veya FEV1 değişkenliği > 30
<u>Ağır Persistan Astım</u>
<ul style="list-style-type: none"> • Semptomlar her gün • Sık alevlenmeler • Sık nokturnal semptomlar • Fiziksel aktivitede kısıtlanma • FEV1 veya PEF beklenenin ≤ %60 • PEF veya FEV1 değişkenliği > 30

lıdır. Ancak, 1) astımın ciddiyetinin zaman
içinde değişebileceği, 2) bağlantılı olarak,
tedaviye yanıtı ve kontrol altına alınıp alına-
madığı da mutlaka akılda tutulmalıdır. Bu
sebeple, GINA'nın 2006 revize edilmiş rapo-
runda, kontrol seviyesine göre astım sınıf-
lanmasının ve tedavisinin gerekliliği ve öne-
mi vurgulanmıştır (Tablo 2) (1,6).

Tablo 2. Astımda kontrol seviyesinin sınıflaması (GINA 2006 raporuna göre).

Özellikler	Kontrollü (aşağıdakilerin tümü)	Kısmen kontrollü (herhangi bir haftada herhangi birinin varlığı)	Kontrolsüz
Gündüz semptomları	Yok / haftada ≤ 2	Haftada >2	Herhangi bir haftada ≥ 3 kısmen kontrollü astım özelliklerinin olması
Aktivite kısıtlaması	Yok	Var	
Nokturnal semptomlar/ uyanıklık	Yok	Var	
Kurtarıcı ilaç ihtiyacı	Yok / haftada ≤ 2	Haftada >2	
PEF veya FEV1	Normal	Beklenenin veya kişisel en iyi değerinin %80'inden az	
Alevlenme	Yok	Yılda ≥ 1	Herhangi bir haftada 1 kez

ASTIM KONTROLÜ VE TEDAVİSİ

Astım tedavisinde temel ilke klinik kontrolün sağlanması ve bu kontrolün uzun süre sürdürülmesidir. Ancak kontrol sağlanırken tedavinin emniyeti, olası yan etkileri ve maliyeti de gözetilmelidir. Klinik kontrol sağlanması şu şekilde tanımlanabilir:

- 1) Günlük semptomların olmaması (haftada ≤ 2)
- 2) Egzersiz dahil günlük aktivitelerde kısıtlılık olmaması
- 3) Nokturnal semptomların olmaması / astıma bağlı gece uyanmalarının olmaması
- 4) Kurtarıcı ilaç ihtiyacının olmaması (haftada < 2)
- 5) Normal veya normale yakın akciğer fonksiyonları
- 6) Alevlenme olmaması (1,6)

Astım kontrolü hastalıktan korunma veya tam iyileşme anlamına gelse de gerçekçi anlamda kontrol, sadece klinik iyileşme değil, inflamasyon belirteçlerinin ve patofizyolojik özelliklerin de iyileşmesidir. Kontrol tedavisi ile klinik iyileşme sağlanırken inflamasyon da azalmaktadır. Ancak, inflamasyondaki bu azalma endobronşiyal biyopsi, balgamda

eozinofil ölçümü ve ekshale NO ölçümlerinin rutinde yapılamaması nedeniyle gösterilememektedir. Bu nedenle önerilen, hasta kliniği ve akciğer fonksiyon testleri ile iyileşmenin izlenmesi ve sağlanan kontrolün sürekli ve uzun süreli takibidir (1,7,8). Ek olarak, astım hastasının hastalık, tedavi ve takip konusunda eğitimi ve hasta-hekim işbirliği de hastalığın kontrolünde diğer yapı taşlarını oluşturur (1).

Astım tedavisinde kullanılan ilaçları kontrol edici ve kurtarıcı ilaçlar adı altında iki grupta toplayabiliriz. Kontrol edici ilaçlar, daha çok antiinflamatuvar etkileri nedeniyle astımın uzun süreli tedavisinde kullanılırken, kurtarıcı ilaçlar çabuk bronkodilatasyon sağlamaları ve semptomları gidermeleri nedeniyle, gerektiğinde kullanılır. İnhal kortikosteroidler (KS) en etkili kontrol edici ilaçlardır. Bunun dışında, sistemik KS'ler, lökotrien antagonistleri, uzun etkili teofilin, kromonlar, uzun etkili 2-agonistler ve anti-Ig E de kontrol edici ilaçlar arasındadır. Kısa etkili 2-agonistler, inhaler antikolinerjikler ve kısa etkili teofilin ise kurtarıcı ilaçlardır. Hastalığın kontrol düzeyine göre, ilaç dozu ve çeşidi basamak şeklinde azaltılarak veya artırılarak ayarlanmaktadır. Kontrol sağlanmış ise ve takipler-

Tablo 3. Astım Kontrolünde Basamak Tedavisinin Uygulaması.

Kontrol seviyesi		Tedavi protokolü		
Kontrollü		En düşük kontrol edici basamağı bul ve devam et		
Kısmen kontrollü		Kontrolü sağlamak için basamak artırmayı düşün		
Kontrolsüz		Kontrol sağlanıncaya kadar basamağı artır		
Alevlenme		Alevlenme tedavisi yap		
Tedavi Basamakları				
Basamak 1	Basamak 2	Basamak 3	Basamak 4	Basamak 5
Astım eğitimi Çevre kontrolü				
Gereğinde kısa etkili 2-agonist		Gereğinde kısa etkili 2-agonist		
Kontrol seçenekleri	Birini seç	Birini seç	1 veya daha fazlasını ekle	1 veya 2'sini ekle
	Düşük doz inhale KS	Düşük doz inhale KS + uzun etkili 2-agonist	Orta/yüksek doz inhale KS + uzun etkili 2-agonist	Oral KS (En düşük dozda)
	Lökotrien antagonisti	Orta/yüksek doz inhale KS	Lökotrien antagonisti	Anti-IgE
		Düşük doz inhale KS + Lökotrien antagonisti	Yavaş salınlı teofilin	
		Düşük doz inhale KS + yavaş salınlı teofilin		

de kontrol sürüyorsa, gerekli doz ve ilaç azaltması yapılmaktadır. Kontrol bozulursa, gerekli doz ve ilaç artırımına gidilmektedir (Tablo 3). Amaç, en az sayıda ve dozda ilaç kullanarak, kontrolü sağlayacak optimal tedaviyi vermek olmalıdır (1,9).

Ciddi astımı olanlarda hastalık kontrolü, tek inhale KS ile sağlanamamaktadır. İn hale KS'lerin etkinliği ve biyoyararlanımı değişkenlik göstermektedir. İn hale KS dozunu arttırmakla bir süre sonra semptom, PEF ve

FEV1 değerlerinde lineer doz-yanıt ilişkisi saptanmakta, ayrıca bir takım sistemik yan etkiler ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle klinik kontrole ulaşabilmek için inhale KS dozunu artırmak yerine diğer kontrol edici ajanları eklemek gerekebilir. Özellikle inhale KS'in yanına uzun etkili 2-agonistlerin ilavesiyle, semptomlarda ve PEF değerlerinde teofilin veya lökotrien antagonistlerine göre daha fazla iyileşme gözlenmiştir (1,10,11).

ASTIMDA UZUN ETKİLİ β 2-AGONİSTLERİN YERİ

-agonistler yaklaşık 50 yıldır astım tedavisinde kullanılmaktadır. Salmeterol ve formoterol 1990'ların başında kullanıma giren selektif, üçüncü jenerasyon 2-agonistlerdir. Son zamanlarda uzun etkili 2-agonistlerin kullanımı ile, küçük bir grupta astımla ilişkili ölüm riskinin artması yüzünden, uzun etkili 2-agonistlerin astım tedavisinde tek ajan olarak kullanılmaması önemle vurgulanmaktadır. Bu ajanların astım tedavisinde havayolu inflamasyonunu önemli düzeyde etkilediği gözlenmemiştir. Bu nedenle, formoterol ve salmeterolün, yeterli dozda inhale KS'ler ile birlikte kullanımının daha etkili ve güvenli olacağı belirtilmiştir. Orta doz inhale KS ile, astımı kontrol altına alamıyorsak, uzun etkili 2-agonist ilavesiyle semptom skorlarında iyileşme, nokturnal astımda azalma, akciğer fonksiyonlarında iyileşme, kısa etkili inhale 2-agonist kullanımında ve alevlenme sayısında azalma sağlanmaktadır. Bu kombinasyon daha fazla hastada, daha kısa sürede ve daha düşük dozda inhaler KS ile astımda klinik kontrol sağlayabilmektedir (12-15).

Kullanılmakta olan her iki uzun etkili 2-agonistin önerilen tek doz inhalasyonu ile, bronkodilatör ve bronkoprotektif etkileri benzerdir (16). Bronkoprotektif etkilerine tolerans benzer oranda görülmektedir (17). Düzenli uzun etkili 2-agonist kullanımı ile, ilacın bronkodilatör etkisinde, albuterole yanıtta ve bazal solunum fonksiyonlarında azalma, metakoline yanıtta ve kardiyak yan etkilerde artma şeklinde tolerans gelişimi görülmemektedir (18). Kliniğe yansıyan tek farmakolojik farklılık, formoterol'ün etkisinin daha erken başlamasıdır. Bu nedenle formoterol, idame tedavisinin yanı sıra, gerektiğinde kurtarıcı ilaç olarak da kullanılabilir (19). Formoterolün, doz artımıyla bronkoprotektif etkinliği ve sistemik etkileri artarken, salmeterol kullanımında doz artımıyla etkinlik

artımı oluşmaktadır (20). Uzun etkili 2-agonistlerin havayolu "remodeling"i (subepitelial fibrozis) üzerine etkisi gösterilememiştir. Bu ilaçların tek başına kullanıldıklarında çok sınırlı antiinflamatuvar etkisi olduğu gösterilmiştir (12,13).

Astımla ilişkili mortalite nedenleri: 2-agonist ya da teofilin grubu ilaçların aşırı kullanımı, kontrol edici ilaçların (özellikle inhale KS'lerin) yetersiz dozda kullanımı, hastalığın şiddeti, hava kirliliği, cinsiyet, yaş ve etnik köken farklılığıdır (21). 1990'ların ortasında İngiltere'de yapılan randomize, çift kör, 16 haftalık bir çalışmada salmeterol ve albuterolün, ciddi alevlenmeler ve astım ölümleri üzerine etkisi karşılaştırılmış, salmeterol kullanan grupta çok az sayıda ancak diğer gruba oranla anlamlı astım kötüleşmesi izlenmiştir. Her iki grupta da astımla ilişkili ölümler az ancak salmeterol grubunda, sayıca daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuç, istatistiksel önemliliğe ulaşmamıştır (22). Ardından, astıma bağlı ölümler veya yaşamı tehdit eden astım ataklarına salmeterolün etkisini daha detaylı araştırmak üzere, Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial (SMART) çalışması başlatılmıştır. SMART çalışması randomize, çift kör ve kontrollü bir çalışmadır. Yaşı 12'nin üstünde 26355 olgu çalışmaya alınmıştır. Astım tedavisine salmeterol (42 mcg 2x1) veya plasebo eklenmesinin astımla ilişkili ölümler üzerine etkisi karşılaştırılmıştır. Her iki tedavi arasında başkaca önemli fark saptanmamış olmasına rağmen, solunumsal veya astımla ilişkili ölümler ve yaşamı tehdit eden astım atakları salmeterol grubunda az ama istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Subgrup analizi yapıldığında, bu riskin Afrika kökenli siyah ırktan oluşan grupta daha fazla olduğu görülmüştür. Bu riskin, bu grubun genetik ve/veya sosyal yapı ve davranışsal özelliklerinden kaynaklanıyor olabileceği belirtilmektedir. Siyah ırk grubunda daha düşük PEF değerleri, daha az oranda

inhale KS kullanımı, daha sık acil servis başvurusu ve hastaneye yatış bulunuşunun, salmeterol grubundaki daha yüksek mortaliteye neden olabileceğini akla getirmiştir (23).

Bu çalışmanın sonucunda A.B.D.'de FDA kurumu, uzun etkili 2-agonistlerin denetimsiz ve gelişigüzel kullanımı ile ilişkili olarak, ciddi yan etkilerin ve mortalitenin ortaya çıkabileceğine dikkat çekmiştir. Bu ilaçların, astım tedavisinde tek ajan olarak ve yeterli süre takip yapılmadan ilk seçenek olarak tercih edilmemesi gerektiğini vurgulamıştır. Eğer astım kontrolü düşük veya orta doz

inhale KS ile sağlanamıyorsa, uzun etkili 2-agonistler eklenebilir. Ani gelişen wheezing ataklarında uzun etkili 2-agonistler kullanılmamalı, mutlaka kısa etkili 2-agonistleri kullanılmalıdır (1,24).

Yukarıda bahsedilen bu çalışmaların ışığında GINA rehberi yenilenmiştir. Rehberde göre, uzun etkili 2-agonistler, antiinflamatuvar etkilerinin kısıtlılığından dolayı ve astımın temelinde inflamasyon olması sebebiyle, astım tedavisinde tek başına kullanılmamalı mutlaka yeterli dozda inhale KS ile kombine edilerek kullanılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Global strategy for asthma management and prevention (GINA). Revised 2006.
2. Hasfor J, Virchow JC. Excess mortality in patients with asthma on long-acting 2-agonist. *Eur Respir J* 2006; 28: 900-2.
3. Busse WW, Lemanske RF, Jr. Asthma. *N Engl J Med* 2001; 344(5): 350-62.
4. Levy ML, Fletcher M, Price DB, Hausen T, Halbert RJ, YawnBP. International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Guidelines: diagnosis of respiratory diseases in primary care. *Prim Care Respir J* 2006; 15(1): 20-34.
5. Cockcroft DW. Bronchoprovocation methods: direct challenges. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003; 24(1): 19-26.
6. Tarlo SM, Liss GM. Occupational asthma: an approach to diagnosis and management. *CMAJ* 2003;168(7): 867-71.
7. Pizzichini MM, Popov TA, Efthimiadis A, Hussack P, Evans S, Pizzichini E, et al. Spontaneous and induced sputum to measure indices of airway inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154(4 Pt 1): 866-9.
8. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Herbison GP, Taylor DR. Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *N Engl J Med* 2005; 352(21): 2163-73.
9. Türkteş H. Astma tedavisi. Kalyoncu AF (ed). *Bronş astması*. Ankara: Atlas kitapçılık; 2001: 185-6.
10. Woolcock A, Lundback B, Ringdal N, Jacques LA. Comparison of addition of salmeterol to inhaled steroids with doubling of the dose of inhaled steroids. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1481-8.
11. Green RH, C. E. Brightling, S. McKenna, B. Hargadon, N. Neale, et al. Comparison of asthma treatment given in addition to inhaled corticosteroids on airway inflammation and responsiveness. *Eur Respir J* 2006; 27(6): 1144-51.
12. Lemanske RF, Jr., Sorkness CA, Mauger EA, Lazarus SC, Boushey HA, Fahy JV, et al. Inhaled corticosteroid reduction and elimination in patients with persistent asthma receiving salmeterol: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285(20): 2594-603.
13. Lazarus SC, Boushey HA, Fahy JV, Chinchilli VM, Lemanske RF, Jr., Sorkness CA, et al. Long-acting beta2-agonist monotherapy vs continued therapy with inhaled corticosteroids in patients with persistent asthma: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285(20): 2583-93.
14. Greening AP, Ind PW, Northfield M, Shaw G. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. *Allen & Hanburys Limited UK Study Group. Lancet* 1994; 344(8917): 219-24.
15. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA, et al. Can

- guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170(8): 836-44.
16. Palmqvist M, Persson G, Lazer L, Rosenborg J, Larsson P, Lotvall J. Inhaled dry-powder formoterol and salmeterol in asthmatic patients: onset of action, duration of effect and potency. *Eur Respir J* 1997; 10: 2484-9.
17. Aziz I, Lipworth BJ. In vivo effect of albuterol on methacholine-contracted bronchi in conjunction with salmeterol and formoterol. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 816-22.
18. Nelson HS. Is there a problem with inhaled long-acting β_2 -adrenergic agonists? *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117(1): 3.
19. Tattersfield AE, Lofdahl CG, Postma DS, Eivindson A, Schreurs AG, Rasidakis A, Ekstrom T. Comparison of formoterol and terbutaline for as-needed treatment of asthma: a randomized trial. *Lancet* 2001; 357 (9252): 257-61.
20. Palmqvist M, Ibsen T, Mellen A, Lötval J. Comparison of the Relative Efficacy of Formoterol and Salmeterol in Asthmatic Patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 244.
21. Strunk RC, Ford JG, Taggart V. Reducing disparities in asthma care: priorities for research; National Heart, Lung, and Blood Institute workshop report. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 229-37.
22. Castle W, Fuller R, Hall J, Palmer J. Serevent nationwide surveillance study: comparison of salmeterol with salbutamol in asthmatic patients who require regular bronchodilator treatment. *BMJ* 1993; 306 (6884): 1034-37.
23. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, Yancey SW, Dorinsky PM. The salmeterol multicenter asthma research trial. *Chest* 2006; 129: 15-26.
24. U.S. Food and Drug Administration. FDA Public Health Advisory. Serevent, Advair, Foradil. 2005.

Yazışma Adresi:

Dr. Pınar ÇİMEN
İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve
Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Yoğun Bakım Ünitesi
Yenişehir / İZMİR
Tel : 0 232 433 33 33/2253
