

Astım Atağı Yönetimi

Management of Asthma Attack

Dr. Hikmet ÇOBAN

Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Balıkesir

ÖZET

Astım atakları astım seyrinde önemli olup, astım atak şiddetini belirlemek ve bu atakları olası diğer benzer tanımları dışlamak için ayrıntılı öykü ve fizik muayene önemlidir. Kısa etki süreli bronkodilatörler astım atak tanısı doğrulanır doğrulanmaz hızlıca başlanmalıdır. Sistemik kortikosteroidler gecikmeden uygulanmalı ve kontrendikasyon yoksa oral yol tercih edilmelidir. Nebulize magnezyum rutin olarak önerilmemektedir. İntravenöz magnezyum sülfat şiddetli alevlenmelerde faydalı olabilir. Teofilinler astım alevlenmesi sırasında rutin olarak kullanılmaz ancak seçilmiş astım olgularında yararlı olabilir. Astım alevlenmesi sırasında anafilaksi olmadığı sürece adrenalin önerilmez. Helyum-oksijen karışımları standart tedavilere cevap vermeyen veya ciddi hastalığı olan hastalarda kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Astım atak, kortikosteroidler, β_2 -agonist.

SUMMARY

Asthma attacks are important in the course of asthma. Detailed history and physical examination are important to determine the severity of asthma attack and to exclude other possible similar diagnoses. Short-acting bronchodilators should be started as soon as the diagnosis of asthma attack is confirmed. Systemic corticosteroids should be administered without delay and the oral route should be preferred if there are no contraindications. Nebulized magnesium is not routinely recommended. Intravenous magnesium sulfate may be useful in severe exacerbations. Theophyllines are not routinely used during asthma exacerbation, but may be useful in selected asthma cases. Adrenaline is not recommended unless there is anaphylaxis during asthma exacerbation. Helium-oxygen mixtures can be used in patients who do not respond to standard treatments or have serious illness.

Keywords: Asthma attack, corticosteroids, β_2 -agonist.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Dr. Öğr. Üyesi Hikmet ÇOBAN
Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Balıkesir
e-posta: hikmetcoban04@gmail.com
DOI: 10.5152/gghs.2020.026

GİRİŞ

Astım tanılı bir hastada; nefes darlığı, öksürük, hırıltılı solunum veya göğüs sıkışması semptomlarında ilerleyici bir artış ve akciğer fonksiyonunda ilerleyici bir azalma ile karakterize olan alevlenmelere astım atağı denir. Yani astım hastasının normal durumundan tedavide bir değişiklik gerektirecek kadar semptom, solunum fonksiyon parametrelerinde ve kliniğinde bozulmayı ifade eder^(1,2).

Optimal idame tedavisi ve astım kontrolüne rağmen astım atakları meydana gelebilir. Bu nedenle astımı başarılı bir şekilde stabilize etmek için erken tanı ve tedavi önemlidir⁽³⁾. Astım tedavisinde yeniliklere ve gelişmelere rağmen astım atak oranlarında belirgin iyileşme sağlanamadığı anlaşılmaktadır. 2004 yılında yapılan bir çalışmada optimal tedavi ile astımı olan hastaların yaklaşık %10'u oral kortikosteroidler, acil servis ziyareti veya yılda bir kez hastaneye yatmayı gerektiren büyük bir alevlenme yaşadığı belirtilmiştir⁽⁴⁾. 2019'da yapılan başka bir çalışmada yedi yıllık takip süresince hastaların yaklaşık üçte birinde astım atağı meydana gelmiştir. Hastaların %2'si sık alevlenen bir fenotip sergilemiştir. Gelecekteki alevlenmelerin zamanlaması büyük ölçüde tahmin edilemeyeceği ve geçmiş alevlenme paternleri gelecekteki alevlenmeleri tahmin etmek için en bilgilendirici risk faktörü olduğu vurgulanmıştır⁽⁵⁾. Başka bir çalışmada da FeNO ölçümü, "geçmiş atak geçmişinden" bağımsız olarak gelecekteki astım atağını tahmin etmek için önemli bir potansiyele sahip olduğu gösterilmiştir⁽⁶⁾. Başka bir çalışmada astım şiddetine bağlı olarak astım atağı için risk faktörleri araştırılmış. Hafif astımı olan hastalarda yaş ve komorbiditeye, şiddetli astımı olanlarda hastaneye yatış öyküsüne ve ilaç uyumuna daha fazla dikkat edilmesi gerektiği belirtilmiştir⁽⁷⁾.

Genellikle astım atakları; viral bir üst solunum yolu enfeksiyonu, yoğun alerjiye maruz kalma veya kontrolör ilaçlarına zayıf uyumun bir sonucu olarak ortaya çıkar⁽¹⁾. Endotrakeal entübasyona yol açan alevlenmeleri olan, daha önce yoğun bakım ünitesine yatan, son bir yılda çoklu hastaneye yatış öyküsü veya geçtiğimiz ay çoklu acil servis ziyareti olan, kronik oral kortikosteroid kullanımı ihtiyacı olan ve sağlık sistemine erişimi zor olan hastalar şiddetli astım alevlenmeleri için risk faktörleri olan hastalar olup bu risk faktörleri olan hastalarda dikkatli olunmalı, derhal değerlendirilmeli ve süratle tedavi edilmelidir⁽⁸⁾.

Astımın atak tedavisine başlamadan önce astım atağını taklit edebilecek klinik durumları dışlamak önemlidir⁽¹⁾. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) atağı

da benzer semptomlar gösterebilir. KOAH hastaları tipik olarak daha yaşlıdır ve sigara öyküsü vardır. Konjestif kalp yetmezliği yaşlı bireylerde de karşılaşılan ve nefes darlığı, hırıltılı solunum gibi semptomlarla akut olarak ortaya çıkar. Konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda genellikle diğer kardiyovasküler hastalıkların (hipertansiyon gibi) öyküsü vardır ve bu hastalarda ortopne, alt ekstremitte ödem, göğüs grafisinde ortaya çıkan pulmoner ödem gibi belirtiler ve semptomlar olabilir. Tüm hastalarda pnömoni, pulmoner emboli, pnömotoraks ve akut miyokard enfarktüsü dahil olmak üzere solunum durumunun akut bir şekilde kötüleşmesi ile ortaya çıkan diğer durumlar da ekarte edilmelidir⁽¹⁾.

ASTIM ATAK TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

Kısa Etkili İnhaler β_2 -Agonistler [Kısa Etkili İnhaler β_2 -Agonist (SABA), Kısa Etkili β_2 -Agonist (KEBA)]

Astım atağında solunum yolunda artmış hiperreaktivite ve bronkokonstriksiyon olduğu için en sık kullanılan bronkodilatörler kısa etkili inhale β_2 -agonistlerdir. β_2 -reseptörün aktivasyonu adenilil siklazın uyarılmasına yol açar. Adenilil siklazın uyarılması, kalsiyum kanallarının kapanması, miyozin hafif zincir kinazının inaktivasyonu ve miyosin hafif zincir fosfatazın aktivasyonu ile düz kasın gevşemesine yol açar. Türkiye'de kısa etkili β_2 -agonist olan salbutamol astım atak tedavisi için en yaygın kullanılan bronkodilatördür. Dört-altı saat yarılanma ömrüne ve hızlı bronkodilasyon özelliğine sahiptir. Tipik yan etkileri; taşikardi, sinirlilik, titreme ve hastanın göğsünde baskı hissetmesidir.

SABA ölçülü doz inhaler (ÖDİ) formunda spacer ile verilebileceği gibi nebulizasyon yoluyla da verilebilir. İlk saat içerisinde her 20 dakikada bir 4-10 puf, ilk saati takiben her üç-dört saatte bir 4-10 puf SABA uygulanır. Devamında maksimum 6-10 puf her bir iki saatte bir SABA kullanımına devam edilir. Altı çalışmanın derlemesinde astım alevlenmesi sırasında aralıklı ve sürekli SABA kullanımı karşılaştırılmış ve birbirine karşı eşit etkili bulunmuştur⁽⁹⁾. Bununla birlikte, sekiz çalışmanın meta-analizinde şiddetli astımı olup acil servise başvuran hastalarda SABA tedavisinin sürekli ve aralıklı kullanımı karşılaştırıldığında sürekli SABA tedavisinin hastane yatışlarını azalttığı ve akciğer fonksiyonlarını iyileştirdiği bulunmuştur⁽¹⁰⁾. Bu nedenlerle, özellikle astım atağı geçiren hastaların tedavinin ilk aşamalarında sürekli tedavi almaları önerilir. Hasta iyileştikten sonra tekrar aralıklı kullanıma geçilebilir. SABA tedavisine intravenöz kısa etkili β_2 -agonist eklenmesi fayda

göstermemiş ve önerilmemektedir^(11,12). Kısa etkili β_2 -agonistlerin oral preparatları yavaş etki süresi ve daha fazla yan etkilerinden dolayı astım atak tedavisinde önerilmez⁽¹⁾.

Kısa Etkili Muskarinik Antagonistler

İnhale kısa etkili muskarinik antagonistler, astım alevlenmeleri sırasında sıklıkla kullanılan bronkodilatörlerdir. Bu ilaçlar, asetilkolinin muskarinik reseptörler üzerindeki etkisini bloke eder ve sıklık guanozin monofosfatında bir azalmaya ve daha sonra hava yolu düz kas gevşemesiyle hücre içi kalsiyum konsantrasyonlarında değişikliklere neden olur. Muskarinik antagonistlerle tedavi bronkodilasyon ve azalmış mukus üretimiyle sonuçlanır. Kısa etkili muskarinik bir antagonist olan ipratropium bromür astım alevlenmesi olanlarda hastaneye yatışları azalttığı gösterilmiştir⁽¹³⁾. Ipratropium ve SABA kombinasyon tedavisi şiddetli alevlenmeler sırasında sadece SABA ya kıyasla akciğer fonksiyonunda daha fazla iyileşme sağladığı gösterilmiştir⁽¹³⁾. Özellikle tedavinin ilk aşamalarında orta-şiddetli alevlenmesi olan astımlı hastalarda bronkodilatör rejimine ipratropium eklenmesi önerilir⁽¹⁾.

Sistemik ve İnhalere Kortikosteroidler

Kortikosteroidler; hava yolu inflamasyonunu azaltarak astım tedavisinde çok önemli bir role sahiptir. Astımda stabil dönemde kortikosteroidleri rutin olarak inhalasyon ile kullanılırken alevlenme sırasında sistemik kortikosteroidler tercih edilir. En hafif astım atak tedavisi hariç diğer tüm astım atak tedavilerinde sistemik kortikosteroid kullanımı önerilir⁽¹⁾. Kullanım şekli olarak intravenöz veya intramüsküler yollar oral yol üzerinde önemli avantajlar sağlamaktadır⁽¹⁴⁾. Hasta oral ilaç almayı tolere edebiliyorsa ve anormal bağırsak emilimi yoksa oral yol tercih edilir. Astım alevlenmesi için önerilen doz, beş-yedi gün boyunca 50 mg prednizolon (veya prednizon) veya eşdeğeridir⁽¹⁾. Daha uzun süreli tedavi rejimleri daha etkili ve üstün bulunmamıştır⁽¹⁵⁾. Sistemik kortikosteroidlerin erken kullanılması daha iyi tedavi sonuçlarıyla ilişkilendirilmiştir⁽¹⁶⁾. Yazılı astım eylem planında astım atağı sırasında inhale kortikosteroid dozunun iki katına çıkarılması önerilmesine rağmen hafif ve orta şiddette astım atağı olan 1.669 kişiyi içeren 8 randomize kontrollü çalışmanın metaanalizinde inhale kortikosteroidlerin dozunun arttırdıktan sonra oral kortikosteroidlere ihtiyaç duyma oranında azalma bulanmamıştır⁽¹⁷⁾. Daha hafif alevlenmeler için yüksek doz inhale kortikosteroidlerin erken kullanımı oral kortikosteroidler için alternatif tedavi

olabilir⁽¹⁸⁾. Covid-19 pandemi sonrası inhale ve sistemik steroid kullanımı değerlendirildiğinde GINA da astımlı hastalara reçete edilen astım ilaçlarını, özellikle de inhale kortikosteroidleri (İKS) ve oral kortikosteroidleri (OKS) kullanmaya devam etmelerini tavsiye edilmiştir. Nebülizatörler virüsü diğer hastalara ve sağlık çalışanlarına yayma riskini artırma riskinden dolayı nebülizatör kullanımından kaçınılmalıdır⁽¹⁾.

Metilksantinler

Astımda en yaygın kullanılan metilksantin olan teofilin ve aminofilin seçici olmayan fosfodiesteraz inhibitörleridir. Bu enzimin inhibisyonu, hücre içi sıklık adenosin monofosfatını yükseltir ve protein kinaz A'yı aktive eder. Metilksantinler; bronkodilasyon, mukosilyer transportta artış ve diyafragmatik kontraktile artma yapar. Bu özellikler, bu ilaç sınıfını astım alevlenmelerinin tedavisi için çekici bir seçenek haline getirir Astım alevlenmelerinin tedavisi için SABA tedavisine intravenöz aminofilin eklemenin etkilerini araştıran bir meta-analizde bronkodilasyon ve hastaneye yatış riski açısından fark bulunmadı. Plasebo ile karşılaştırıldığında, aminofilin, kuma ve aritmiler veya çarpıntı insidansında artış yapmıştır⁽¹⁹⁾. Kardiyak advers etkiler, adenosin reseptörlerinin aktivasyonu ile bağlantılıdır ve serum seviyeleri ile ilişkili olabilir. SABA tedavisinin güvenlik profili ve üstün bronkodilasyon etkileri nedeniyle akut astım tedavisinde intravenöz aminofilin önerilmemektedir⁽¹⁾.

Magnezyum Sülfat

Magnezyum sülfat, düz kas hücrelerinin hücre zarlarında kalsiyum iyonu nakline müdahale ederek düz kaslarda gevşeme yapar. Astım atağında intravenöz magnezyum sülfatın etkileri araştırılmış ve şiddetli astım alevlenmesi olan $FEV_1 < \%25-30$, $PEF < \%60$ ve başlangıçta SABA tedavisine zayıf yanıt veren hastalarda hastaneye yatış oranlarında azalma ve akciğer fonksiyonlarında düzelme olduğu gösterilmiştir⁽²⁰⁾. Hafif-orta şiddette astım atak tedavisinde nebulize magnezyum sülfat ile nebulize SABA tedavisini karşılaştıran bir çalışmada akciğer fonksiyonlarında düzelme yapmadığı gösterilmiştir⁽²¹⁾. Tam tersi olarak şiddetli astım atak geçiren plasebo kontrollü çift-kör klinik bir çalışmada, inhale magnezyum sülfat ile tedaviden sonra plaseboya kıyasla FEV_1 'de ve oksijen saturasyonunda iyileşmeler gösterilmiştir⁽²²⁾. Başka bir çalışmada ciddi astım atağı $FEV_1 < \%50$ olarak tanımlanan hastalarda nebulize magnezyum sülfat ile adjuvan tedaviden sonra akciğer fonksiyonunda

iyileşme gösterilmiştir⁽²³⁾. Astım atağında nebülize ve intravenöz magnezyum sülfatın etkilerini karşılaştıran çift-kör plasebo kontrollü çok merkezli bir çalışmada hastaneye yatış oranı kontrol grubu ve her iki magnezyum sülfat formu arasında fark bulunmamış olup nebülize ve intravenöz magnezyum sülfat formlar arasında hastaneye yatış oranında da fark saptanmamıştır⁽²⁴⁾.

Mevcut kanıtlara dayanarak, nebülize magnezyum rutin olarak akut astım atak tedavisinde kullanılmamalıdır. Seçilen vakalarda intravenöz magnezyum sülfat kullanımı tercih edilmelidir. SABA tedavisine yanıtı zayıf olan şiddetli astım alevlenmesi olan hastalarda 20 dakika boyunca 2 g magnezyum sülfat infüzyonu yapılabilir⁽¹⁾.

Helyum-Oksijen Tedavisi

Helyumları inhale partiküllerin distal hava yollarında birikmesini artırabilir. On çalışmayı içeren bir meta-analizde helyum-oksijen karışımı ile tedavinin PEF değerinde anlamlı iyileşme yaptığı gösterilmiştir. Özellikle, ağır astım atağı olan kişilerde etkinin daha belirgin bulunmuş ve helyum-oksijen karışımı kullanımı ile hastaneye yatış oranlarında azalma olmuştur⁽²⁵⁾. Mevcut kılavuzlar, standart tedavilere cevap vermeyen hastalarda helyum-oksijen karışımının kullanılmasını önermektedir⁽¹⁾.

Adrenalin

Astım atağı anafilaksi veya anjiyoödem ile ilişkili ise kullanılmalıdır. Bu tedavinin astım atağı sırasında rutin olarak kullanılmaması önerilir. Bir anafilaksi öyküsü varsa hasta ve yakın aile bireyleri hazır enjeksiyon kalem iğneleri kullanımını yapabilecek seviyede olmalıdır. Astım atağı anafilaksi ile ilişkiliyse semptomlar gelişir gelişmez uygulanmalıdır⁽¹⁾. Doğrudan endotrakeal tüpe uygulanabilirliği kullanım şeklini desteklemek için yeterli kanıt yoktur⁽²⁶⁾.

Astım Eylem Planına Göre Hasta Tarafından Başlatılan Astım Atak Tedavisi

Astım eylem planı hastayı takip eden sağlık uzmanı tarafından özel olarak oluşturulan bir dizi yazılı talimattır. Astımı ve özellikle astım atak öyküsü olan hastalara astım eylem planı verilmelidir. Astım semptomlarına ve/veya PEF'e göre hastanın kendisi tarafından başlatılan tedavi için bir rehber ve ne zaman tıbbi yardım alınacağına dair bir çerçeve sağlar⁽¹⁾. Astım eylem planının kullanımı planlanmamış poliklinik, acil servis başvurusunda ve hastaneye yatışlarda azalma sağladığı gösterilmiştir⁽²⁷⁾. Astım eylem planı ekstra dozlarda SABA tedavisinin ne zaman

kullanılacağına dair önerilere sahip olmalıdır. Hastanın kendi başladığı tedaviden bir-iki gün sonra ekstra doz SABA ihtiyacının olması hastanın ek tedaviye gereksinimini gösterir. İnhal kortikosteroid dozunun iki katına çıkarılması bazı hastalara fayda sağlayabilir, ancak her zaman işe yaradığı gösterilememiştir⁽¹⁷⁾. Astım eylem planı oral kortikosteroidlerle ilgili talimatları içermelidir. Eğer inhale ilaçları arttırılmasına rağmen iki-üç gün sonra hala semptomlar düzelmezse, semptomlarında hızlı bir bozulma varsa, FEV₁ veya PEF < %60 ve şiddetli ve/veya ani alevlenmeler öyküsü varsa hastalara beş-yedi gün boyunca her gün 40-50 mg prednizon almaları önerilmektedir⁽¹⁾. Bu aşamada hastalar alevlenme hakkında tedavi uyarıları için takibini yapan sağlık profesyoneli ile iletişime geçmeli ve böylece tedavide ayarlamalar yapılabilir.

Hafif astımı olan ve gerektiğinde düşük doz İKS-formoterol kombinasyonu reçete edilen hastalar için astım atağında ihtiyaç duyulan İKS-formoterol dozlarının arttırılması, OKS gerektiren şiddetli alevlenmeleri ve hastaneye yatışları azaltır⁽²⁸⁻³⁰⁾. Tek bir günde önerilen maksimum İKS-formoterol dozu, beclometason-formoterol için toplam 48 µg formoterol ve budesonid-formoterol için 72 µg formoterol'dür. Rahatlatıcı olarak SABA reçete edilen hastalar için, tekrarlanan SABA dozu kötüleşen semptomların nedeni geçene veya artan İKS ve/veya OKS tedavisinin etkili olması için zaman alana kadar geçici bir rahatlama sağlar. Bununla birlikte, SABA rahatlatıcı kullanımı, OKS gerektiren şiddetli alevlenmeye ilerlemenin önlenmesinde veya günlük bakım kontrolörü olmadan düşük doz İKS-formoterol rahatlatıcıdan daha az etkilidir^(31,32). Bu rejimin alevlenmeleri önlemedeki faydası, astımın kötüleşmesinin çok erken bir aşamasında müdahaleye bağlı gibi görünmektedir⁽³³⁾.

ASTİM ATAĞININ AYAKTAN-POLİKLİNİKTEN TEDAVİSİ

Astıma bağlı planlanmamış poliklinik ziyaretleri sıklığıdır. Astım atağı açısından değerlendirilen hastalarda yaşamı tehdit eden koşullar varsa ayrıntılı anemnez ve fizik muayene yapılmalıdır. Astım tanısı olduğu bilinen hastalarda astım atağını taklit eden durumları dışlamak gereklidir. Semptomların ne zaman başladığı, herhangi bir tanımlanabilir neden (örneğin; irritana maruz kalma, enfeksiyonlar, tedaviye uyumsuzluk), semptomların ciddiyeti, önceki şiddetli alevlenmeler ve ilaç rejimlerindeki değişiklikler öyküde sorgulanmalıdır⁽¹⁾. Fizik muayene, hastanın ihtiyaç duyacağı bakım seviyesine karar vermek için önem-

lidir. Hafif ve orta şiddette astım atağı olan hastalar; tam cümlelerle konuşabilir, takipneiktir, nabız 100–120/dakika, oksijen satürasyonu %90-95 arasında ve PEF > %50'dir. Şiddetli astım alevlenmesi olan hastalar; eksik cümlelerle konuşur, tipik olarak ileri pozisyonda oturur, solunum sıklığı > 30/dakika, aksesuar solunum kasları kullanır, nabız > 120/dakika, oksijen satürasyonu < %90 ve PEF < %50'dir. Hayatı tehdit eden astımı olan hastalarda; fizik muayenede sessiz akciğer bulguları vardır. Hastada konfüzyon ve uykuya meyil varsa hayatı tehdit eden astım akılda tutulmalıdır.

Hafif ila orta derecede astım alevlenmesi olan hastalar ayakta tedavi edilebilir. Bu hastalar bir saat boyunca her 20 dakikada bir ÖDİ ile SABA 4-10 puf inhale veya bir nebulizatör (2.5 mg salbutamol) ile tedavi edilmelidir. OKS, SABA ve İKS dozlarının arttırılmasına rağmen rahatlamamış ve genel durumu kötüleşen hastalarda tedaviye eklenir. Yetişkinler için önerilen doz prednizolon 1 mg/kg/gün veya maksimum 50 mg/güne eşdeğer olmalı ve beş-yedi gün tedaviye devam edilmesi önerilmektedir. Oksijen satürasyonu < %93 ise oksijen desteği sağlanmalıdır.

Daha önce İKS reçete edilen hastalara iki-dört hafta boyunca ilaç dozunun artırılması tavsiye edilmelidir. İKS almayan hastalara düzenli İKS içeren tedavi başlanmalıdır. Tedavi sırasında hastalar yakından izlenmeli ve tedavi yanıtına göre ilaç dozları titre edilmelidir. Şiddetli veya yaşamı tehdit eden bir alevlenme belirtisi olan (tedaviye cevap vermeyen veya kötüleşmeye devam eden) hastalar derhal acil servise nakledilmelidir.

Bu hastalar rahatladıktan sonra inhaler tekniği ve tedaviye uyumu gözden geçirilmeli ve iki-yedi gün sonra bir takip randevusu düzenlenmelidir. Kontrol muayenesinde astım atağının iyileşip iyileşmediği ve OKS'nin kesilip kesilemeyeceği değerlendirilmelidir. Hastanın semptom, astım kontrol seviyesi ve risk faktörleri belirlenmelidir. Alevlenmenin potansiyel nedeni araştırılmalı ve yazılı astım eylem planı tekrar gözden geçirilmelidir (ya da hastanın zaten yoksa astım eylem planı hazırlanır).

ACİL SERVİSTE ASTIM ATAK TEDAVİSİ

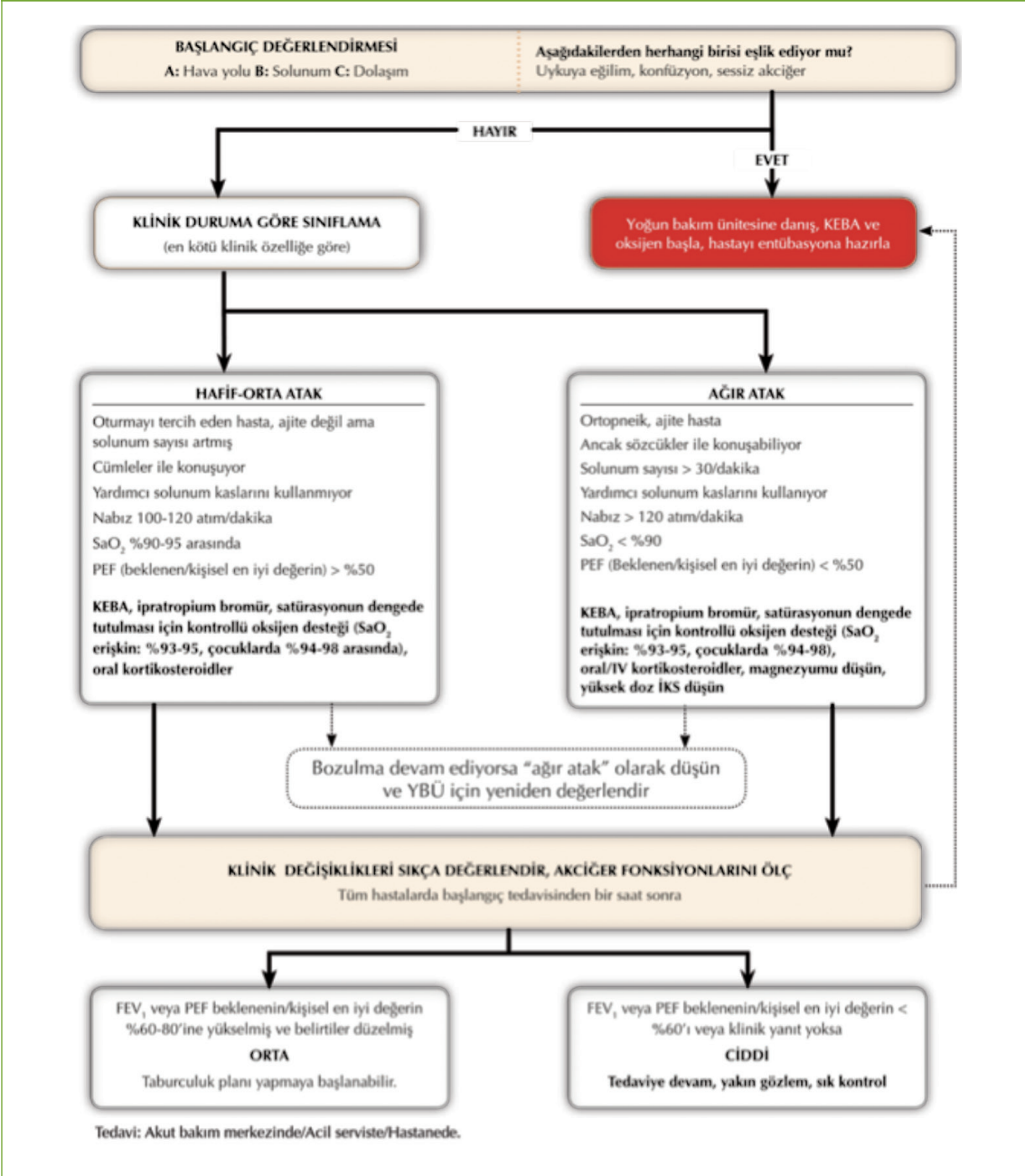
Hafif ile orta derecede astım alevlenmesi olan hastalar acil servise tıbbi yardım istemek üzere başvurabilirler. Bu hastalar ayakta tedavi bölümünde anlatıldığı gibi tedavi edilmelidir. Ciddi veya hayatı tehdit eden astımı olan hastalar her zaman acil servise yönlendirilmeli ve tedavi edilmelidir. Tüm hastalarda ayrıntılı, hızlı bir öykü ve fizik muayene yapılmalıdır.

Pnömoni, konjestif kalp yetmezliği, pnömotoraks ve miyokard enfarktüsü gibi ciddi bir astım alevlenmesini taklit edebilecek diğer durumları ekarte etmek kritik öneme sahiptir. Şiddetli alevlenmesi olan hastalarda bilinç, oksijen satürasyonu, solunum sıklığı, dinlenme nabızı, kan basıncı seviyesine ve aksesuar solunum kaslarının kullanımına dikkat edilmelidir (Şekil 1). Şiddetli astımı olan hastalar klinik görünümünde hızlı bozulma gösterebileceğinden bu hastaların sürekli izlenmesi gerekir. Astım alevlenmesinin ileri aşamalarında, pulmoner fizik muayenede yaklaşmakta olan solunum yetmezliğini haber veren sessiz akciğer ortaya çıkabilir. Şiddetli astımı olan hastalar ayrıca pnömotoraks, pnömomediastinum ve anafilaksi gibi astımın potansiyel komplikasyonları açısından da izlenmelidir.

Astım atak progresyonunu, verilen tedaviye yanıtı değerlendirmek ve hastaneye yatış ihtiyacını belirlemek için her saat PEF veya FEV₁ ölçümleri yapılmalıdır. Oksijen satürasyonu < %90 olması yoğun tedavi ihtiyacını gösterir⁽¹⁾. Arteriyel kan gazı ölçümü tüm hastalarda endike değildir, ancak FEV₁ < %50 olan hastalarda önerilmektedir⁽³⁴⁾. PaO₂ < 60 mmHg veya oksijen satürasyonu < %90 olan hastalar ek oksijen ile tedavi edilmelidir. Her ne kadar akciğer grafisi rutin olarak önerilmese de atipik özelliklere sahip tüm hastalarda ve ilk tedaviye cevap vermeyen hastalarda çekilmesi önerilir. SABA derhal uygulanmalıdır. Çoğu hasta aralıklı dozlamaya yeterince cevap vermesine rağmen, şiddetli astım alevlenmelerinde sürekli nebulizasyon etkili olmuştur⁽¹⁰⁾. Acil servise başvurunun ilk saatinde verilen yüksek dozda İKS, sistemik kortikosteroid almayan hastalarda hastaneye yatma ihtiyacını azaltır⁽¹⁸⁾. Genel olarak, İKS iyi tolere edilir fakat acil serviste astım tedavisinde İKS ile tedavinin ajanı, dozu ve süresi belirsizliğini korumaktadır⁽¹⁾.

PEF veya FEV₁ > %70 değilse, 30 dakikalık tedaviden sonra PEF veya FEV₁ > %70 olmadıysa sistemik kortikosteroidler acil başvurusunun ilk saatinde uygulanmalıdır. Oral uygulama intravenöz kadar etkilidir. Daha hızlı, daha az invaziv ve daha ucuz olduğu için oral yol tercih edilir^(35,36). OKS'nin klinik bir iyileşme sağlaması için en az dört saat gereklidir. İntravenöz kortikosteroidler; hastalar yutmak için çok dispneik olduğunda, hasta kusuyorsa, hastada invaziv olmayan ventilasyon veya entübasyon gerektirdiğinde uygulanabilir. Beş-yedi günlük kullanım 10-14 gün kullanım kadar etkili olduğu gösterilmiştir^(15,37). Az sayıda çalışmada bir-iki gün boyunca günde bir kez verilen oral deksametazon

Şekil 1. Acil serviste astım atak tedavi yönetimi (Bu algoritma, Türk Toraks Derneği Astım Tanı ve Tedavi Rehberi 2016'dan alınmıştır Referans 80).



0.6 mg/kg'ı incelemiş olup, relaps oranı üç-beş gün kullanılan prednizolon ile benzer bulunmuş olmasına rağmen deksametazon iki günden fazla devam ederse metabolik yan etkilerle ilgili bozulmalar oluşabileceği bildirilmiştir⁽³⁸⁻⁴⁰⁾. Semptomlar tekrardan başlarsa prednizolona geçilmesi gerekliliği akılda tutulmalıdır. Çalışmalar kısa süreli veya birkaç hafta boyunca OKS dozunun azaltılmasının hiçbir ek yararı olmadığını göstermektedir^(41,42).

Orta derecede şiddetli astım alevlenmelerinde acil serviste hem SABA hem de kısa etkili antikolinergik ipratropium ile tedavi, sadece SABA ile karşılaştırıldığında daha az hastaneye yatış, PEF ve FEV₁'de daha fazla artış sağladığı gösterilmiştir^(13,43,44). İntervenöz aminofilin ve teofilin, astım alevlenmelerinin tedavisinde, zayıf etkinlik ve güvenlik profilleri ve SABA'nın daha yüksek etkinliği ve nispi güvenliği açısından kullanılmamalıdır⁽¹⁹⁾. Astım alevlenme-

lerinde rutin kullanım için intravenöz magnezyum sülfat önerilmez; bununla birlikte, 20 dakika boyunca tek bir 2 g infüzyon olarak uygulandığında, FEV₁ < %25-30 prezentasyonda olan yetişkinler de dahil olmak üzere bazı hastalarda hastane yatışı azalttığı gösterilmiştir^(20,22,45). Daha şiddetli astımı olan hastaları dışlayan randomize, kontrollü çalışmalarda astım atağı rutin tedavisinde plasebo ile karşılaştırıldığında intravenöz veya nebulize magnezyum ilavesinin faydası gösterilememiştir⁽⁴⁶⁻⁴⁸⁾.

İKS-LABA kombinasyonlarının acil serviste veya hastanedeki rolü belirsizdir. Acil serviste yapılan bir çalışmada, hepsi prednizolon alan hastalarda yüksek dozda budesonid-formoterolün, SABA ile benzer etkinlik ve güvenlik profiline sahip olduğu vurgulanmıştır⁽⁴⁹⁾. Başka bir çalışma, hastaneye yatırılan hastalarda OKS'ye salmeterol ilavesini incelemiş, ancak etkili bulamamıştır⁽⁵⁰⁾. PEF veya FEV₁ < %25 olan ya da bir saatlik tedaviden sonra PEF veya FEV₁ < %40 olan hastalar hastaneye yatırılmalıdır. Acil servis tedavisinden sonra PEF veya FEV₁ %40-60 oluyorsa, hasta risk faktörlerine bağlı olarak acilden taburculuğu düşünülebilir. Entübasyon, psikiyatrik hastalık öyküsü olan veya tıbbi bakıma erişmekte güçlük çeken hastalar yüksek riskli hastalar olarak değerlendirilmelidir⁽⁵¹⁾.

Taburculukta; şiddetli bir alevlenmenin ortaya çıkması gelecekteki alevlenmeler için bir risk faktörü olduğu için hastalara düzenli olarak İKS içeren tedavi verilmelidir. İKS içeren ilaçlar önemli ölçüde astıma bağlı ölüm veya hastaneye yatış riskini azaltır⁽⁵²⁾. Sistemik kortikosteroidlere İKS eklendiğinde semptomlarda, tekrar acile başvurmada ve astım yaşam kalitesinde anlamlı bir fark bulunmamıştır⁽⁵³⁾.

Hasta acil servisten taburcu olduktan sonra semptom kontrolü sağlanana ve kişisel en iyi akciğer fonksiyonuna ulaşılan kadar sonraki haftalarda sağlık uzmanları tarafından düzenli olarak gözden geçirilmelidir. Ücretsiz ulaşım ve telefonla ilgili hatırlatmalar gibi teşvikler birinci basamak takibini iyileştirir, ancak uzun vadeli sonuçlar üzerinde olumlu etkisi gösterilememiştir⁽⁵⁴⁾. Hastalar, varsa astım eğitim programına yönlendirilmelidir. Hastanın astım atak sebeplerini anlamasına ve astım atağı için değiştirilebilir risk faktörlerini (sigara içimi gibi) öğrenmeye astım eğitim programları yardımcı olur. Hastaya astım ilaçlarının ne amaçla kullanıldığı, doğru cihaz kullanımının nasıl olduğunu anlaması, kötüleşen semptomlara yanıt vermek için ne yapması gerektiği bu eğitim programlarında anlatılmalı ve öğretilmelidir.

Acil servisten sonra inhaler tekniği ve kendi kendini yönetme eğitimi (kendi kendini izleme ve yazılı eylem planı) içeren kapsamlı müdahale programları düşük maliyetlidir ve astım takip ve tedavisinde önemli iyileşme sağladığı gösterilmiştir⁽⁵⁵⁾. Astım nedeniyle hastaneye yatırılmış veya birinci basamak sağlık hizmeti sağlayıcısına rağmen sürekli olarak acil servise başvuran hastalar için uzman hekim takibi önerilmelidir. Çalışmalar uzmanın hekim takibinin daha sonraki acil servis başvurusunda veya hastaneye yatışlarda azalma ve daha iyi astım kontrolü ile ilişkili olduğunu göstermektedir⁽⁵⁴⁾. Şekil 1'de acil serviste uygulanacak olan tedavi algoritması görülmektedir.

HASTANEE YATIRILAN HASTALARDA ASTIM ATAK TEDAVİ YÖNETİMİ

Servis ve Yoğun Bakım

Astım alevlenmesi olan bir hasta hastaneye kabul edildiğinde gerekli olan astım bakım düzeyine dikkat edilmelidir. Genel olarak FEV₁ veya PEF < %25 ise veya acil servis tedavisinden sonra FEV₁ veya PEF < %40 olması durumunda, hastaların gözlem ve ileri tedavi için hastaneye yatırılarak takip edilmesi gerektiği önerilmektedir. Tedaviye zayıf yanıt veren (PEF / FEV₁'de < %10 artış), kalıcı veya yanıt vermeyen hiperkapni ve şuur bulanıklığı olan, hipotansiyon veya önemli komorbid durumları (miyokardiyal iske mi, taşiaritmiler veya pnömoni) olan hastalar yoğun bakımda takip edilmelidir⁽⁵⁶⁾.

Yatan hastaya acil serviste verilen tedaviye benzer şekilde SABA (2.5 mg) genellikle bir-dört saatte bir nebulizasyon yoluyla verilir. Doz aralıkları tedaviden önce ve sonra dispne, solunum sıklığı ve PEF, FEV₁ düzeyini değerlendirerek ayarlanır. Hastanede yatan hastalarda yapılan bir çalışmada, isteğe bağlı aralıklı tedavinin dört saatlik aralıklı tedaviye kıyasla daha az nebulizasyon, daha az çarpıntı ve daha kısa hastanede kalış ile ilişkili olduğu bulundu⁽⁵⁷⁾. Her ne kadar birçok hastada şiddetli hava yolu tıkanıklığına rağmen iyi oksijen saturasyonu olsa da bazı hastalarda PEF, FEV₁ normalleştikten sonra bile küçük hava yollarında mukusu tıkaçları gelişir. Kılavuzlar, yetişkinlerde %93-95 arteriyel oksijen saturasyonunu korumak için oksijenin nazal kanül veya oronazal maske ile uygulanması gerektiğini önermektedir. Şiddetli alevlenmelerde, oksijen saturasyonunu %93-95'e titre ederek düşük akışlı oksijen tedavisi, yüksek akışlı %100 oksijen tedavisinden daha iyi fizyolojik sonuçlarla ilişkilendirilmiştir⁽⁵⁸⁻⁶⁰⁾.

Kısa etkili antikolinergik tedavinin acil servis tedavisinden sonra devam ettirilmesi tartışmalıdır ve

çoğu kılavuzda hasta hastaneye yatırıldıktan sonra ipratropiumun devam ettirilmesini önermemektedir. Kılavuzlar, yetişkinler için oral kortikosteroidlerin, tek bir sabah dozu olarak 50 mg prednizolon veya prednizona eşdeğer günlük dozda veya bölünmüş dozlarda 200 mg hidrokortizonun kullanımını önermektedir⁽¹⁾. Bu doz hastaneye yatış süresi boyunca devam eder ve hastalar beş-yedi günlük prednizon tedavisini tamamladıktan sonra sıklıkla eve gönderilir. Çalışmalar hastaların inhale kortikosteroidlerle tedaviye bağlı kaldığı sürece prednizon tedavi süresinin uzatma ihtiyacını azalttığını göstermiştir^(41,61).

Yoğun bakım ünitesine kabul edilen hastalar ventilatör desteğine ihtiyaç duyan veya tedavisi başarısız olan ciddi astımı atağı olan kişileri içerir. Bu hastalarda çoğu zaman refrakter hiperkapni, devam eden veya kötüleşen hipoksemi, PEF ve/veya FEV₁'de azalma, uykuya meyil, konfüzyon veya yaklaşan solunum arrest belirtileri vardır. Entübasyon ihtiyaç belirtileri görülür görülmez deneyimli bir klinisyen tarafından elektif entübasyon tavsiye edilir. Entübasyon ve mekanik ventilasyon yüksek pozitif intratorasik basınçlara bağlı olarak hipotansiyon ve barotravmaya yol açabilir. Entübasyondan önce intravasküler hacmin yeterli olduğundan emin olmak için özen gösterilmelidir⁽⁵⁶⁾.

Darioli ve Perret tarafından yapılan çalışmada; pik hava yolu basınçlarını 50 cmH₂O ile sınırlayarak elde edilen permisif hiperkapni stratejisinin ölüm oranını azalttığı gösterilmiştir⁽⁶²⁾. Bu uygulamayı destekleyen kanıt eksikliğine rağmen, bu yaklaşım bakım standardı haline gelmiştir. Hiperkapnik asidoz, serebral vazodilatasyona, serebral ödem ve pulmoner vazokonstriksiyona neden olabilir. Kafa içi basıncı artmış hastalarda hiperkapnik asidozdan kaçınılmalıdır⁽⁵⁶⁾.

Entübe olan astım atak hastalarında optimum mekanik ventilasyon modunu belirleyen bir çalışma yoktur. Çoğu araştırmacı, pH ve plato hava yolu basıncına dayalı olarak 90-130 mL/kg (70 kg'lık bir hasta için yaklaşık 6-9 L/dakika) ilk dakika ventilasyonunu önermiştir⁽⁶⁶⁾. Yapılan çalışmalara dayanarak, solunum frekansı genellikle 10-14 nefes/dakika, 100 L/s akış ve 0 PEEP ile 8-9 mL/kg'lık bir tidal hacim kullanılabilir^(63,64). Birçok merkez 6-8 mL/g hacimlerini kullanmayı tercih etmekte olup 30 cmH₂O'luk bir plato basıncını korumayı ve ventilatörle uygulanan PEEP'i intrinsik PEEP'i düşürme yeteneğine bağlı olarak ayarlamayı önermektedir⁽⁵⁶⁾.

Yoğun bakımda astım atak tedavisi özel ele alınması gerekmektedir. Çünkü ilaçların doz-yanıt eğrisi ve aktivite süresi bronkokonstriksiyon derecesinden olumsuz etkilenmektedir. Akut şiddetli astım atak tedavisinde daha fazla ve daha sık ilaç dozlarına ihtiyaç duyulmaktadır⁽⁶⁵⁾. Yoğun bakım ünitesindeki yetişkinler için klinik yaklaşım, hasta stabilize olana kadar, hiperkapni düzelinceye kadar β_2 -agonistin sürekli nebulizasyonu kullanmaktır⁽⁵⁶⁾. Mekanik ventilasyonda β_2 -agonistin daha yüksek dozlarının gerekli olduğu destekleyen veriler vardır. MacIntyre ve ark. küçük hacimli nebulizatör ile verilen radyoaktif bir aerosolün sadece %2.9'unun alt hava yoluna gittiğini göstermiştir⁽⁶⁶⁾. Farklı bir yaklaşım da 2.5 mg β_2 -agonistin nebulize edildikten sonra ve etkiyi gözlemleyerek tepe-plato basıncındaki değişikliği ölçmektir. Tepe-plato basıncı %15'ten fazla azalmazsa, basınç gradiyenti azalana veya hastada ilaç toksisitesi (taşikardi veya kas titremeleri) yaşayana kadar β_2 -agonist dozu kademeli olarak 2.5 mg arttırılması önerilmektedir⁽⁵⁶⁾.

Her ne kadar kılavuzlar astım alevlenmesi olan hastaların günde en fazla 40-80 mg prednizolon veya 200 mg hidrokortizon ile tedavi edilmesi gerektiğini önermekle birlikte, daha yüksek dozlarda intravenöz metilprednizolon kullanılabilir. Haskell ve ark. her altı saatte bir 125 mg intravenöz metilprednizolon alan astım ataklı hastaların tedavinin ilk iki günü boyunca 40 mg ilaç alan hastalara göre daha hızlı iyileştiğini göstermiştir⁽⁶⁷⁾. Hasta kötü kontrolü diyabete sahip olmadıkça ilk 24-48 saat boyunca daha yüksek dozlarda kortikosteroid kullanılabilmesi belirtilmiştir⁽⁵⁶⁾. Entübasyon veya yoğun bakım ünitesinde kalış süresinde bir farklılık gösterilemesine rağmen entübe edilen şiddetli astımı olan hastalarda daha yüksek dozlarda kortikosteroid düşünülmesini gerekliliği vurgulanmıştır⁽⁶⁷⁾. Bu yüksek dozlarda hiperglisemi, uyku bozukluğu veya zihinsel durum değişiklikleri gibi yan etkiler daha olası olabilir.

AĞIR ASTIM ATAK TEDAVİSİNDE KANITLANMAMIŞ ALTERNATİF TEDAVİLER

Noninvaziv ventilasyon (NIV) uygulamasının KOAH'da güvenli ve etkili olduğu kanıtlanmış olmasına rağmen, astım atak tedavisinde NIV kullanımı açıkça tanımlanmamıştır. Sistematik bir derleme; NIV ve plaseboya randomize edilmiş 200 vakadan fazla şiddetli astımı olan beş çalışma bulmuştur⁽⁶⁸⁾. Çalışmalardan ikisi entübasyon ve mekanik ventilasyon gerekliliği arasında fark bulmamıştır^(69,70). Ajite olan veya kooperasyonu olmayan hastalarda NIV denenmemeli

ve NIV denenirse hastalar yakından izlenmelidir. Retrospektif çalışmalar NIV'in potansiyel yararları konusunda cesaret verici olsa da akut, şiddetli astımı olan birçok hasta NIV'i tolere edemez^(71,72).

İntravenöz aminofilinin, inhale bronkodilatörler ve kortikosteroidlerle yapılan standart bakım ile karşılaştırıldığında ek bir bronkodilasyona yol açması muhtemel olmasa da neredeyse ağır astım atağı olan bazı hastalara intravenöz aminofilin ile fayda sağlanabilir. Normal yükleme dozu intravenöz olarak 20 dakikada verilir ve daha sonra 0.5-0.7 mg/kg/saat hızında infüze edilir. Bu tür hastalar nadirdir fakat potansiyel yan etkiler nadir değildir (aritmi ve kusma). Aminofilin infüzyonu alan tüm hastalar için kan seviyeleri günlük olarak kontrol edilmelidir⁽¹¹⁾.

Oral lökotrien inhibitörlerinin bir-iki saat içinde FEV₁'i arttırdığı gösterilmesine rağmen astım atak tedavisinde yararlılıkları belirsizdir. Şiddetli astımı olan randomize plasebo kontrollü bir çalışmada (bir saatlik tedaviden sonra FEV₁ < %50), intravenöz montelukast, FEV₁'i 60 dakikada önemli ölçüde iyileştirdiği, ancak hastaneye yatış ihtiyacını azaltmadığı gösterilmiştir⁽⁷³⁾. Oral montelukast hızla emildiği ve güçlü bir güvenlik profiline sahip olduğu için, başlangıç tedavisi başarısız olan entübe hastalarda ora-gastrik tüp yoluyla 10 mg montelukast kullanılabilir⁽⁵⁶⁾.

Astım atağın rutin tedavisinde sistemik β_2 -agonistlerin rutin kullanımı önerilmez. Standart tedaviye cevap vermeyen veya anafilaksi şüphesi olan hastalarda subkütan epinefrinin önerilmektedir⁽¹⁾. Bir çalışmada, iki saat inhale β_2 -agonist tedavisine cevap vermeyenlerin %60'ında subkütan epinefrin uygulamasından sonra ekspiratuar akışta artış saptanmıştır⁽⁷⁴⁾. Koroner arter hastalığı olan hastalarda kullanılmamalıdır ve hipokalemi, laktik asidoz veya taşiaritmilerden kaçınmak için özen gösterilmelidir.

Tarihsel olarak genel anestezi nadiren ağır astım atak tedavisinde kullanılmıştır. Propofol ve ketamin, bronkokonstriksiyonu azaltma yetenekleri nedeniyle kullanılmıştır. Propofol, anestezik derinlik sedasyonuna titre edilebilir ve hızlı solunum sıklığı olan hastalarda nöromüsküler blokaj ihtiyacını azaltır, ancak propofol kaynaklı bronkospazm raporları olduğu için dikkatli olunmalıdır⁽⁷⁵⁾. Ketamin sempatomimetik özelliklere sahiptir ve intrakraniyal ve sistemik kan basıncını artırabilir ve taşikardiye neden olabilir⁽⁷⁶⁾.

Mekanik ventilasyona, agresif inhale ve sistemik tedaviye rağmen ilerleyici hiperkapni ve solunum asidozu olan ağır astım ataklı hastalarda ekstrakorporeal yaşam desteği kullanımının vaka raporları vardır⁽⁷⁷⁾.

Ağır astım atağı geri dönüşümü olduğundan ekstrakorporeal yaşam desteği için ideal bir endikasyon gibi görünebilir. Nadir refrakter hipoksemi veya yanıt vermeyen ve ilerleyici solunum asidozu olan vakalarda ekstrakorporeal yaşam desteği faydalı olabilecek bir alternatif olabilir^(78,79).

KAYNAKLAR

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. Revised 2020; available from <http://www.ginasthma.org>
2. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 59-99.
3. Castillo JR, Peters SP, Busse WW. Asthma Exacerbations: Pathogenesis, Prevention, and Treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5: 918-27.
4. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 836-44.
5. Bloom CI, Palmer T, Feary J, et al. Exacerbation Patterns in Adults with Asthma in England. A Population-based Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 199: 446-53.
6. Kimura H, Konno S, Makita H, et al. Prospective predictors of exacerbation status in severe asthma over a 3-year follow-up. *Clin Exp Allergy* 2018; 48: 1137-46.
7. Kang HR, Song HJ, Nam JH, et al. Risk factors of asthma exacerbation based on asthma severity: a nationwide population-based observational study in South Korea. *BMJ Open* 2018; 020825.
8. Magadle R, Berar-Yanay N, Weiner P. The risk of hospitalization and near-fatal and fatal asthma in relation to the perception of dyspnea. *Chest* 2002; 121: 329-33.
9. Rodrigo GJ, Rodrigo C. Continuous vs intermittent beta-agonists in the treatment of acute adult asthma: a systematic review with metaanalysis. *Chest* 2002; 122: 160-65.
10. Camargo CA Jr, Spooner CH, Rowe BH. Continuous versus intermittent beta-agonists in the treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4):CD001115.
11. Travers AH, Jones AP, Camargo CA Jr, et al. Intravenous beta(2)-agonists versus intravenous aminophylline for acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD010256.
12. Travers AH, Milan SJ, Jones AP, et al. Addition of intravenous beta(2)-agonists to inhaled beta(2)-agonists for acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD010179.
13. Kirkland SW, Vandenberghe C, Voaklander B, et al. Combined inhaled beta-agonist and anticholinergic agents for emergency management in adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;1:CD001284.
14. Lahn M, Bijur P, Gallagher EJ. Randomized clinical trial of intramuscular vs oral methylprednisolone in the treatment of asthma exacerbations following discharge from an emergency department. *Chest* 2004; 126: 362-8.

15. Jones AM, Munavvar M, Vail A, et al. Prospective, placebo-controlled trial of 5 vs 10 days of oral prednisolone in acute adult asthma. *Respir Med* 2002; 96: 950-4.
16. Rowe BH, Spooner CH, Ducharme FM, et al. Corticosteroids for preventing relapse following acute exacerbations of asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(3):CD000195.
17. Kew KM, Quinn M, Quon BS, Ducharme FM. Increased versus stable doses of inhaled corticosteroids for exacerbations of chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; (6):CD007524.
18. Edmonds ML, Milan SJ, Camargo CA Jr, et al. Early use of inhaled corticosteroids in the emergency department treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12: CD002308.
19. Nair P, Milan SJ, Rowe BH. Addition of intravenous aminophylline to inhaled beta(2)-agonists in adults with acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD002742.
20. Rowe BH, Bretzlaff JA, Bourdon C, et al. Intravenous magnesium sulfate treatment for acute asthma in the emergency department: a systematic review of the literature. *Ann Emerg Med* 2000; 36: 181-90.
21. Bessmertny O, DiGregorio RV, Cohen H, et al. A randomized clinical trial of nebulized magnesium sulfate in addition to albuterol in the treatment of acute mild-to-moderate asthma exacerbations in adults. *Ann Emerg Med* 2002; 39: 585-91.
22. Gallegos-Solo'rzano MC, Pe'rez-Padilla R, Herna'ndez-Zenteno RJ. Usefulness of inhaled magnesium sulfate in the coadjuvant management of severe asthma crisis in an emergency department. *Pulm Pharmacol Ther* 2010; 23: 432-7.
23. Hughes R, Goldkorn A, Masoli M, et al. Use of isotonic nebulised magnesium sulphate as an adjuvant to salbutamol in treatment of severe asthma in adults: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2114-7.
24. Goodacre S, Cohen J, Bradburn M, et al. Intravenous or nebulised magnesium sulphate versus standard therapy for severe acute asthma (3Mg trial): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 293-300.
25. Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA. Heliox-driven 2-agonists nebulization for children and adults with acute asthma: a systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014; 112: 29-34.
26. Nutbeam T, Fergusson A. Towards evidence based emergency medicine: Best BETs from the Manchester Royal Infirmary. BET 2: Is endotracheal adrenaline useful in acute asthma? *Emerg Med J* 2009; 26: 435.
27. Gibson PG, Powell H, Coughlan J, et al. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (1):CD001117.
28. Kew KM, Karner C, Mindus SM, Ferrara G. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus combination inhaler maintenance for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;12:CD009019.
29. Papi A, Corradi M, Pigeon-Francisco C, et al. Beclometasone-formoterol as maintenance and reliever treatment in patients with asthma: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 23-31.
30. Patel M, Pilcher J, Pritchard A, et al. Efficacy and safety of maintenance and reliever combination budesonide/formoterol inhaler in patients with asthma at risk of severe exacerbations: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 32-42.
31. Bateman ED, Reddel HK, O'Byrne PM, et al. As-needed budesonide-formoterol versus maintenance budesonide in mild asthma. *N Engl J Med* 2018; 378: 1877-87.
32. Sobieraj DM, Weeda ER, Nguyen E, et al. Association of inhaled corticosteroids and long-acting beta-agonists as controller and quick relief therapy with exacerbations and symptom control in persistent asthma: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2018; 319: 1485-96.
33. Buhl R, Kuna P, Peters MJ, et al. The effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on the risk of severe asthma exacerbations following episodes of high reliever use: an exploratory analysis of two randomised, controlled studies with comparisons to standard therapy. *Respir Res* 2012; 13: 59.
34. Carruthers DM, Harrison BD. Arterial blood gas analysis or oxygen saturation in the assessment of acute asthma? *Thorax* 1995; 50:186-8.
35. Ratto D, Alfaro C, Sipsley J, et al. Are intravenous corticosteroids required in status asthmaticus? *JAMA* 1988; 260: 527-9.
36. Harrison BD, Stokes TC, Hart GJ, et al. Need for intravenous hydrocortisone in addition to oral prednisolone in patients admitted to hospital with severe asthma without ventilatory failure. *Lancet* 1986; 1: 181-4.
37. Hasegawa T, Ishihara K, Takakura S, et al. Duration of systemic corticosteroids in the treatment of asthma exacerbation; a randomized study. *Intern Med* 2000; 39: 794-7.
38. Keeney GE, Gray MP, Morrison AK, et al. Dexamethasone for acute asthma exacerbations in children: a meta-analysis. *Pediatrics* 2014; 133: 493-9.
39. Kravitz J, Dominici P, Ufberg J, et al. Two days of dexamethasone versus 5 days of prednisone in the treatment of acute asthma: a randomized controlled trial. *Ann Emerg Med* 2011; 58: 200-4.
40. Cronin JJ, McCoy S, Kennedy U, et al. A randomized trial of single-dose oral dexamethasone versus multidose prednisolone for acute exacerbations of asthma in children who attend the emergency department. *Ann Emerg Med* 2016;67:593-601.e3.
41. O'Driscoll BR, Kalra S, Wilson M, et al. Double-blind trial of steroid tapering in acute asthma. *Lancet* 1993; 341: 324-7.
42. Lederle FA, Pluhar RE, Joseph AM, Niewoehner DE. Tapering of corticosteroid therapy following exacerbation of asthma. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med* 1987; 147: 2201-3.
43. Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA. Anticholinergics in the treatment of children and adults with acute asthma: a systematic review with meta-analysis. *Thorax* 2005; 60: 740-6.
44. Griffiths B, Ducharme FM. Combined inhaled anticholinergics and short-acting beta2-agonists for initial treatment of acute asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;8:CD000060.
45. FitzGerald JM. Magnesium sulfate is effective for severe acute asthma treated in the emergency department. *West J Med* 2000; 172: 96.

46. Griffiths B, Kew KM. Intravenous magnesium sulfate for treating children with acute asthma in the emergency department. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;4:Cd011050.
47. Knightly R, Milan SJ, Hughes R, et al. Inhaled magnesium sulfate in the treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;11:Cd003898.
48. Turker S, Dogru M, Yildiz F, Yilmaz SB. The effect of nebulised magnesium sulphate in the management of childhood moderate asthma exacerbations as adjuvant treatment. *Allergol Immunopathol* 2017; 45: 115-20.
49. Balanag VM, Yunus F, Yang PC, Jorup C. Efficacy and safety of budesonide/formoterol compared with salbutamol in the treatment of acute asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 2006; 19: 139-47.
50. Peters JI, Shelledey DC, Jones AP, et al. A randomized, placebo-controlled study to evaluate the role of salmeterol in the in-hospital management of asthma. *Chest* 2000; 118: 313-20.
51. Grunfeld A, FitzGerald J. Discharge considerations for adult asthmatics patients treated in emergency departments. *Can Respir J* 1996; 3: 322-7.
52. Suissa S, Ernst P, Benayoun S, et al. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med* 2000; 343: 332-6.
53. Edmonds ML, Milan SJ, Brenner BE, Camargo CA, Jr., Rowe BH. Inhaled steroids for acute asthma following emergency department discharge. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD002316.
54. Schatz M, Rachelefsky G, Krishnan JA. Follow-up after acute asthma episodes: what improves future outcomes? *Proc Am Thorac Soc* 2009; 6: 386-93.
55. Sont JK. How do we monitor asthma control? *Allergy* 1999;54 Suppl 49:68-73.
56. Maselli DJ, Peters JI. Medication Regimens for Managing Acute Asthma. *Respir Care*. 2018; 63: 783-96.
57. Bradding P, Rushby I, Scullion J, Morgan MD. As-required versus regular nebulized salbutamol for the treatment of acute severe asthma. *Eur Respir J* 1999; 13: 290-4.
58. Chien JW, Ciuffo R, Novak R, et al. Uncontrolled oxygen administration and respiratory failure in acute asthma. *Chest* 2000; 117:728-33.
59. Rodrigo GJ, Rodriguez Verde M, Peregalli V, Rodrigo C. Effects of short-term 28% and 100% oxygen on PaCO₂ and peak expiratory flow rate in acute asthma: a randomized trial. *Chest* 2003; 124: 1312-7.
60. Perrin K, Wijesinghe M, Healy B, et al. Randomised controlled trial of high concentration versus titrated oxygen therapy in severe exacerbations of asthma. *Thorax* 2011; 66 :937-41.
61. Lederle FA, Pluhar RE, Joseph AM, Niewoehner DE. Tapering of corticosteroid therapy following exacerbation of asthma. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med*. 1987; 147: 2201-3.
62. Darioli R, Perret C. Mechanical controlled hypoventilation in status asthmaticus. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129: 385-7.
63. Tuxen DV, Lane S. The effects of ventilatory pattern on hyperinflation, airway pressures, and circulation in mechanical ventilation of patients with severe air-flow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 872-9.
64. Peters JI, Stupka JE, Singh H, et al. Status asthmaticus in the medical intensive care unit: A 30-year experience. *Respir Med* 2012; 106: 344-8
65. Kelly HW. New beta 2-agonist aerosols. *Clin Pharm Ther* 1985; 4: 393-403.
66. MacIntyre NR, Silver RM, Miller CW, et al. Aerosol delivery in intubated, mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 1985; 13: 81-4.
67. Haskell RJ, Wong BM, Hansen JE. A double-blind, randomized clinical trial of methylprednisolone in status asthmaticus. *Arch Intern Med* 1983;143: 1324-7.
68. Lim WJ, Mohammed Akram R, Carson KV, et al. Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to severe acute exacerbations of asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD004360.
69. Soroksky A, Stav D, Shpirer I. A pilot prospective, randomized, placebo-controlled trial of bilevel positive airway pressure in acute asthmatic attack. *Chest* 2003; 123: 1018-25.
70. Gupta D, Nath A, Agarwal R, Behera D. A prospective randomized controlled trial on the efficacy of noninvasive ventilation in severe acute asthma. *Respir Care* 2010; 55: 536-43.
71. Murase K, Tomii K, Chin K, et al. The use of noninvasive ventilation for life-threatening asthma attacks: Changes in the need for intubation. *Respirology* 2010; 15: 714-20.
72. Alves D, Freitas AS, Jacinto T, et al. Increasing use of non-invasive ventilation in asthma: a long-term analysis of the Portuguese national hospitalization database. *J Asthma*. 2014; 51: 1068-75.
73. Camargo CA Jr, Gurner DM, Smithline HA, et al. A randomized placebo-controlled study of intravenous montelukast for the treatment of acute asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 374-80.
74. Appel D, Karpel JP, Sherman M. Epinephrine improves expiratory flow rates in patients with asthma who do not respond to inhaled metaproterenol sulfate. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84: 90-8.
75. Takahashi S, Uemura A, Nakayama S, et al. Bronchospasms and wheezing after induction of anesthesia with propofol in patients with a history of asthma. *J Anesth* 2002; 16: 360-1.
76. Stemp LI. Ketamine for status asthmaticus with respiratory failure. *J Emerg Med* 2014; 47: 571-2.
77. Mikkelsen ME, Pugh ME, Hansen-Flaschen JH, et al. Emergency extracorporeal life support for asphyxic status asthmaticus. *Respir Care* 2007; 52: 1525-9.
78. Di Lascio G, Prifti E, Messai E, et al. Extracorporeal membrane oxygenation support for life-threatening acute severe status asthmaticus. *Perfusion*. 2017; 32: 157-63.
79. Yeo HJ, Kim D, Jeon D, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for life-threatening asthma refractory to mechanical ventilation: Analysis of the Extracorporeal Life Support Organization registry. *Crit Care* 2017; 21: 297.
80. Türk Toraks Derneği Astım Tanı ve Tedavi Rehberi, 2016.