

# Astım Alevlenmesinde Kullanılan İlaçlar

## The Drugs Used in Astma Exacerbation

Mehtap KILIÇ<sup>1</sup>, Mahmut DOĞRU<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Medikal Park Samsun Hastanesi, Çocuk Alerji ve İmmünoloji Kliniği, Samsun, Türkiye

<sup>2</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Zeynep Kamil Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi Çocuk Alerji Kliniği, İstanbul, Türkiye



### ÖZ

Astım çocukluk çağının en sık kronik hastalığıdır. Akut astım alevlenmeleri astım semptomlarında ve solunum fonksiyonlarında kötüleşme ataklarıdır. Belirti ve bulgular hafif ya da şiddetli olabilir. Hışıltı, öksürük, göğüste sıkışma hissi, nefes darlığı, ajitasyon, konuşmakta veya nefes almakta zorluk görülebilir. Akut alevlenmeler yakın izlem ve astım tedavisinde etkin stratejiler gerektirir. Bu derlemede astım alevlenmesinin güncel ilaçlarını ve onların önemli özelliklerini tartıştık.

**Anahtar Sözcükler:** Alevlenme, Astım, İlaç, Tedavi

### ABSTRACT

Asthma is the most frequent chronic lung disease in childhood. Acute asthma exacerbations are episodes of worsening asthma symptoms and lung function. The signs and symptoms can range from mild to severe. They may include wheezing, coughing, chest tightness, shortness of breath, agitation and difficulty speaking or breathing. An acute exacerbation requires close monitoring and effective strategies for managing asthma. In this review, we discuss current therapeutic drugs of asthma exacerbations and their important properties.

**Key Words:** Exacerbation, Asthma, Drug, Treatment

### GİRİŞ

Akut astım alevlenmeleri astım semptomlarında ve solunum fonksiyonlarında kötüleşme ataklarıdır. En yaygın kullanılan kısa etkili beta-2-agonist (KEBA) ilaçlar yanında ağır ve tedaviye yanıtız astım alevlenmelerinde kullanılabilecek diğer tedavi seçenekleri de bulunmaktadır. Burada yeni literatürler eşliğinde zor olgular da dahil olmak üzere astım alevlenmelerinde kullanılabileceğimiz ilaçlar ve yöntemler tartışılmıştır.

#### **Kısa Etkili Beta Agonist (KEBA)**

Astım alevlenmelerinin temel tedavisini bronkodilatör ilaçlar oluşturur. En etkin bronkodilatasyon sağlayan grup ise kısa etkili beta agonist (KEBA) ilaçlardır (1). Ülkemizde bu grupta kullandığımız ilaç ise salbutamoldür. Bir puf salbutamol 100 mcg etken madde içerir.

Altı yaş ve üzeri çocuklardaki astım ataklarında/alevlenmelerinde, 2 puf KEBA (200 mcg salbutamol eşdeğeri) hemen uygulanıp gerekli oldukça 20 dakika ara ile iki kez daha uygulanır. Hafif ve

orta alevlenmelerde başlangıç olarak 20 dakikada bir 4-10 puf ölçülü doz inhaler spacer ile sıklıkla hava yollarını açar (Kanit A). Daha sonra ise 3-4 saatte bir 4-10 puf maksimum 1-2 saatte bir 6-10 puf geçilmeyecek şekilde devam ettirilebilir. Semptomlar kontrol altında ise ve yapabildiği hastalarda PEF çocuğun en iyi değerinin %60-80'ine ulaşmışsa ek doza gerek yoktur (2).

Beş yaş ve altı çocuklarda başlangıç dozu 2 puf salbutamol veya eşdeğeri olmalıdır ancak ağır alevlenmelerde 6 puf önerilir. Alevlenmenin ağırlığına göre salbutamol 2-6 puf 20 dakikada bir 1 saat içinde uygulanır (2).

Başlangıç KEBA uygulaması ile semptomlar hızla düzelirse ve 1-2 saat içinde tekrarlama olmaz ise ileri tedavi gerekli değildir. 3-4 saat sonra tekrar KEBA verilebilir (24 saatte 10 pufa kadar) ve semptomlar 1 gün boyunca devam ederse İKS veya OKS gibi diğer tedaviler endikedir (Kanit D) (2).

Eğer semptomlar 1 saat içinde rahatlar ancak 3-4 saat içinde tekrarlarsa KEBA saatte bir 2-3 puf gibi daha sık verilebilir ve OKS uygulanabilir. 3-4 saat içinde 10 puf KEBA uygulanmasına rağmen hasta rahat değilse hastaneye refere edilmelidir (2).

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

**Mehtap KILIÇ**

Medikal Park Samsun Hastanesi, Çocuk Alerji ve İmmünoloji Kliniği, Samsun, Türkiye  
E-posta: mehtapkilic507@hotmail.com

Geliş tarihi / Received : 25.02.2019

Kabul tarihi / Accepted : 05.12.2019

Elektronik yayın tarihi : 12.03.2020

Online published

DOI: 10.12956/tchd.532015

İnhale Kortikosteroidler (İKS) almakta olan hastalarda dozun iki katına çıkılması ile ilgili olarak büyük çocuklarda küçük bir grupta çalışma yapılmış ve etkisiz bulunmuştur, beş yaş ve altı çocuklarda ise bu konuda çalışma yoktur (2,3).

Başlangıçta KEBA uygulaması maske, spacer, ağızlık ile ölçülü doz inhaler olarak veya nebulizer ile verilebilir. Pek çok çocukta spacer ile ölçülü doz inhaler uygulama nebulizer ile uygulamadan daha etkin bulunmuştur (Kanıt A), ancak ağır astım alevlenmeleri bu gruba dahil edilmemiştir. Üstelik ölçülü doz inhaler kullanımı nebulizer kullanımına göre daha az taşikardiye ve hipoksiye neden olmaktadır (4,5).

Plastik spacer kullanımlarında statik elektrik yükünü azaltmak ve ilacın spacer duvarına yapışmasını engellemek için her kullanım sonrası yıkanması ve havada kuruması sağlanmalıdır. İlk kullanım öncesi salbutamolun spacer'a en az 20 kez sıkılması önerilir (6). Hafif ve orta alevlenmelerde spacer ile ölçülü doz inhaler ağır alevlenmelerde ise nebül form önerilmektedir. Bu durumda bile 2-4 saatte bir uygulamalar ile hasta rahatlıyorsa ölçülü doz inhalere geçilebilir.

Nebülizer kullanımında 2.5 mg salbutamol veya eşdeğeri 3 ml steril salin içinde dilüe verilmelidir. Ağır alevlenmelerde 5 mg'a kadar salbutamol oksijen ile beraber kullanılabilir (2, 7).

### **İpratropium Bromür**

KEBA etkisine göre zayıf bronkodilatör yanıt sağlar, ancak beraber kullanımları sinerjistik etki sağlar (8-10).

Orta-ağır alevlenmelerde ve başlangıç KEBA yanıtı zayıfsa ipratropium bromür eklenebilir. Önerilen doz nebulizer ile <4 yaşta 125-250 mcg'dan ≥4 yaşta 250-500 mcg'a kadar olabilir ve salbutamol ile beraber uygulanması önerilir. Bu uygulama ilk 1 saatte 20 dakikada bir olarak önerilir. 4-6 saatte bir devam edilebildiği gibi ilk 1 saat uygulanıp bırakılabilir. Tek başına kullanımı önerilmez (2,7).

Beraber kullanımlarının hastanede yatış riskini belirgin azalttığı 2013 Cochrane review incelemede gösterilmiştir. Tek başına KEBA tedavisine göre beraber kullanımlarda bulantı ve tremor daha fazla bildirilmiş olsa da kusma yönünden fark saptanmamıştır (8).

KEBA ile beraber kullanımları sinerjistik etki sağlar. Orta-ağır alevlenmelerde tedaviye ipratropium bromür eklenmesi hastanede yatış riskini azaltmaktadır ve iyileşmeye olumlu katkı sağlamaktadır. Hastanede yatan çocuklarda kalış süresi üzerine olumlu etkisi saptanmamıştır (11).

### **Oksijen**

6-11 yaş arası çocuklarda istenen oksijen saturasyonu %94-98, daha büyük çocuklarda ise %93-95 aralığıdır. Bu değerlere ulaşmak için oksijen desteği solunum eforunu azaltmak için mutlaka gereklidir. Kontrollü ve titre edilen oksijen tedavisi yüksek akımlı %100 verilmesinden daha etkindir (Kanıt B) (12).

### **Sistemik Steroidler**

Sistemik steroid uygulamaları alevlenmeyi rahatlattığı gibi tekrarlamaları da azaltır ve orta ağır ataklarda kullanımı önerilir

(Kanıt A), mümkünse ilk 1 saat içinde verilmelidir. Şu durumların varlığında steroid uygulaması özellikle önemlidir (2,13):

- \*Başlangıç KEBA tedavisi ile klinik iyileşme yok ise,
- \*Oral kortikosteroid (OKS) alan bir hastada alevlenme oluşmuş ise,
- \*Daha önce OKS gerektiren alevlenme öyküsü mevcut ise,
- \*Kurtarıcı ilaç kullanımı ve kontrol edici ilaç dozunda artışa rağmen 2-3 günde iyileşme gözlenmemişse,
- \*Kişinin en iyi veya beklenen PEF veya FEV1 değeri <%60 ise,
- \*Daha önce hızlı gelişen ağır alevlenme öyküsü varsa.

Ağır alevlenmelerde 1-2 mg/kg/gün prednisolona eşdeğer OKS (<2 yaş maksimum 20 mg, 2-5 yaş maksimum 30 mg (Kanıt A), 5 yaş üzerinde maksimum 40 mg (Kanıt B)) önerilmektedir. 3-5 gün uygulamalar çoğu çocukta yeterlidir ve aniden kesilmesinde bir sakınca yoktur (Kanıt D) (2).

Pek çok çalışmada hışıltının kötüleşmesinde erken verilen (örneğin aile tarafından) OKS'nin faydası gösterilememiştir (Kanıt D) (14-16). Yeni bir meta-analizde acilde OKS verilmesinin hastanede yatış sıklığını azalttığı ancak ayaktan hastalarda verildiğinde hastanede yatış üzerine açık bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir (17).

Sistemik steroid uygulamalarının oral, IV veya IM verilmesinin birbirine üstünlüğü gösterilememiştir. Bu yüzden kusma yok ise oral yol tercih edilmelidir (18). Non-invazif olması dışında hızlı ve ucuz olması da oral yolun diğer avantajlarıdır. OKS'lerin klinikte iyileşme yapmaları en az dört saat gerektirir (19). Hasta çok dispneikse, kusma varsa ya da non-invazif ventilasyon ya da entübasyon ihtiyacı varsa IV yol seçilmelidir. Oral alımda sorun varsa taburculuk sonrası IM yol kullanılabilir.

Deksametazon, prednison ve prednisolon eşit klinik etkinliğe sahiptir (18). 6 pediatrik çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde, acil hekimlerinin tek veya iki doz deksametazon uygulamasını 5 günlük prednison/prednisolona tercih edebileceklerini önermektedir (20). 10 randomize kontrollü çalışmanın değerlendirildiği yeni bir meta-analiz incelemede ise deksametazonun diğer kortikosteroidlere göre daha az yan etkisinin olduğu ve hastane yatışı ile tekrar hekim değerlendirme gereksinimini azaltmada prednison/prednisolon ile benzer etkiye sahip olduğu sonucuna varılmıştır (21).

Deksametazonun IV formunun oral olarak verilebileceği de literatürde belirtilmektedir (22). Deksametazon 0.6mg/kg/doz tek doz veya sadece bir çalışmada iki doz olarak önerilmiştir. Sıklıkla önerilen ilk dozun acilde yapılması, ikinci dozun ise hastanede 2. gün uygulanması şeklindedir. Deksametazon 1-2 gün, prednison/prednisolon yerine uygulanabilir. Günlük maksimum önerilen deksametazon dozu 15-18 mg/gündür (20).

Hastalar ilaç yan etkileri yönünden uyarılmalıdır. Kortikosteroidlerin uyku bozuklukları, iştahsızlık, reflü ve duyu durum değişiklikleri

yapabileceği belirtilmelidir. Kısa süreli OKS kullanan hastaların 2-4 hafta içinde hekimleri ile iletişime geçmeleri önemlidir (Kanıt D) (1).

### **İnhale Kortikosteroidler (İKS)**

Plasebo kontrollü çalışmalarda İKS dozunun geçici olarak iki katına çıkarılmasının etkili olmadığı belirtilmiş olsa da (Kanıt A) sistematik derlemelere baktığımızda acil eylem planında İKS dozu iki katına çıkarıldığında hem astım alevlenmesinin sonuçlarının daha iyi olduğu hem de sağlık merkezine başvuruda azalma sağladığı sonucuna varılmıştır (2,23). Büyük çocuklarda İKS dozunun artırılması astım semptomlarında kötüleşme farkedildiğinde alevlenmenin şiddetinin ağırlaşmasını önleyebilir (24).

Üç yayınlı sonuçları bildirilen iki randomize klinik çalışmada yüksek doz İKS ile sistemik steroid uygulaması karşılaştırılmış ve iki uygulama arasında etkinlik ve klinik iyileşme arasında fark saptanmamıştır (25-27). Hatta farklı bir çalışmada yüksek doz budesonid (800 mcg/20 dak) alan çocuklar 2 mg/kg prednisolon alanlara göre 2. saatte daha fazla hastaneden taburculuk oranlarına sahip bulunmuşlardır (26).

1995-2006 arasında yapılmış sekiz çalışmanın derleme sonuçlarında ise iki grup arasında fark saptanmamıştır (28). Hem çocuk hem erişkinlerin incelendiği iki Cochrane derlemesinde sistemik steroide ek olarak İKS verilmesinin solunum fonksiyonlarında veya klinik skorlarda önemli bir değişiklik sağlamadığı gözlenmiştir (29,30). Benzer şekilde 2012 Cochrane derlemesi acil servisten taburculuk sonrası sistemik steroid uygulaması yanında verilen İKS tedavisinin ek bir katkı sağlamadığı sonucuna varmıştır (31).

Acil serviste ilk bir saatte yüksek doz İKS verilmesi sistemik steroid almamış hastalarda hastaneye yatışı azaltmaktadır (Kanıt A) ancak sistemik steroide ek olarak verilmesinin faydası tartışmalıdır (Kanıt B) (2).

İKS'ler iyi tolere edilse de hem pahalı oldukları hem de hangisinin seçileceği, hangi dozda ve sürede verilmesi gerektiğinin tartışmalı olduğu unutulmamalıdır.

Ağır alevlenmeler gelecekte alevlenme için risk faktörü olduğundan taburculukta İKS kontrol edici olarak reçete edilmelidir (Kanıt B) ve İKS içeren ilaçlar astım ilişkili hastanede yatışları ve ölüm riskini belirgin olarak azaltırlar (Kanıt A) (2).

Taburculuk sonrası kısa dönem sonuçlara baktığımızda sistemik steroid yanına İKS eklenmesinin tekrar hastane başvurusu, klinik iyileşme ve yaşam kalitesi üzerine bir katkısının olmadığı görülmektedir.

Tüm incelemeler sonucunda yüksek doz İKS'lerin sistemik steroidler yerine kullanılmaması ve alevlenme sürecinde alınmakta olan İKS tedavisine ara verilmemesi önerilmektedir (2,32).

### **Düşük Doz İks İle Uzun Etkili Beta Agonist (UEBA) (FORMOTEROL)**

Astım şiddetlenmesinin çok erken evrelerinde ve risk grubu hastalarda kullanıldığında OKS ve UEBA hastaneye yatış

ihtiyacını azaltmaktadır (Kanıt A) ve 4 yaş üzeri çocuklarda da kullanılması önerilir (Kanıt B) (2,33,34).

Acil başvurular ya da hastanede kullanımı konusunda faydası bilinmemektedir. Terbutalin ile karşılaştırılarak yapılmış bir çalışmada günde altı keze kadar KEBA gerektiren stabil hastalarda formoterolün de terbutalin kadar etkili ve güvenilir olduğu sonucuna varılmıştır (35).

Günlük önerilen maksimum formoterol dozu 72 mcg'dır (Kanıt A) (2). Ancak çoğu ülkede 12 yaş altında kullanımı desteklenmemektedir. Dikkat edilmesi gereken etkisi daha yavaş başlayan diğer UEBA ilaçların (salmeterol gibi) bu amaçla kullanılmayacağıdır.

Tedavinin etkinliği, astım seyrinde değişiklik hissedilir hissedilmez, erken evrede başlanması ile ilişkilidir.

### **Lökotrien Reseptör Antagonistleri (LTRA)**

Astım kötüleşmesinde tedavideki yeri ile ilgili yeterli çalışma yoktur. Metaanaliz sonuçları LTRA tedavisinin kullanılmamasını önerir (2).

Acil serviste astım nedeni ile tedavi edilen 1470 erişkin ve 2-12 yaş arası 470 çocuğu içeren Cochrane review incelemede standart tedaviye ek olarak plasebo ve montelukast eklenmiş ve hastaneye yatış üzerine anlamlı fark saptanmamıştır (36). Yakın zamanda plasebo ve montelukastı karşılaştıran bir diğer çalışmada 2-5 yaş arası 117 çocuk incelenmiş ve PEF ve solunum testlerinde iyileşme yönünden fark saptanmamıştır (37).

### **Magnezyum Sulfat**

Astım alevlenmelerinde IV kullanımı rutin önerilmez ve 5 yaş ve altında henüz etkinliği onaylanmamıştır (2). Başlangıç tedavisine yanıt alınamamış hipoksemik çocuklarda, 1. saat sonunda FEV1 deperi beklenenin <%60 olanlarda IV yol ile verilebilir (Kanıt A) (38-40). IV magnezyum sülfat tek doz 40-50 mg/kg (maksimum 2 gram) yavaş infüzyon ile (20-60 dakika) de verilebilir (2).

Ağır astım alevlenmesi olan 143 çocukta IV magnezyum sülfatin ilk 1 saatte verilmesinin mekanik ventilasyon ihtiyacını belirgin azalttığı görülmüştür (41). Ağır alevlenmesi olan 19 çocukta yapılan farmakokinetik incelemede 50-75 mg/kg bolus, takiben 40 mg/kg/saat 4 saat uygulanmasının güvenli olduğu ve serum düzeylerinin uygun seviyelerde seyrettiği gözlenmiştir (42).

Nebülize magnezyum sülfatin faydası ile ilgili veriler de çelişkilidir (43,44). 2 yaş üzerinde ağır alevlenmelerde nebülize salbutamol ve ipratropium ile ilk 1 saatteki tedaviye adjuvan olarak nebülize izotonik magnezyum sülfat kullanılabilir. Nebülize salbutamol salin yerine izotonik magnezyum sülfat içinde de verilebilir, bu konuda çalışmalar yetersizdir ancak yapılan üç çalışmanın sonucu özellikle ağır astım alevlenmelerinde FEV1 beklenenin > %50 ise solunum fonksiyonlarında iyileşme sağladığı yönündedir (Kanıt B) (45). İtalyan rehberinde nebülize magnezyum sülfatin geniş bronkodilatör etkiye sahip olsa da FEV1 ve PEF' te oluşturduğu düzelmelerin salbutamole üstün olmadığı belirtilir.

Ayrıca salbutamol ve magnezyum sulfat kombinasyonunun sinerjist etkiye sahip olduğunu destekleyen kanıtların olmadığı vurgulanır (32).

Randomize kontrollü çalışmalarda ağır alevlenme dışında IV veya nebül magnezyum uygulamalarının plaseboya üstünlüğü gösterilememiştir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada da orta şiddette astım alevlenmesinde uygulanan adjuvan nebül magnezyum tedavisinin standart tedaviye bir üstünlüğü gösterilememiştir (46).

Çalışmalarda nebül magnezyum sulfat kullanımının faydalı olduğuna dair yeterli delil bulunmamış olsa da BTS-SIGN rehberleri 2014 MAGNETIC çalışması (47) sonuçlarına dayanarak akut ağır alevlenme semptomları ile beraber oksijen saturasyonu 92'nin altında ise 150 mg magnezyum sulfatın nebül olarak ilk bir saatte verilmesini önermektedir (48,49). 2017 Cochrane inceleme sonuçları da nebülize magnezyum tedavisinin ciddi yan etkileri olmaması nedeni ile etkinliği tam kanıtlanamamış olsa da düzelmeyen astım alevlenmesi olgularında kullanılmasını önermektedir (50).

### **Aminofilin**

Beş yaş ve altı çocuklarda güvenlik ve etkinlik yönünden yetersiz olması ve küçük çocuklarda veri yetersizliği nedeni ile kullanımı önerilmez (2,32).

Zayıf etkinlik ve güvenlik problemi nedeni ile astım alevlenmeleri tedavisinde IV aminofilin ve teofilin önerilmez. Hafif ve orta alevlenmelerde hiç yeri yoktur. Orta astım alevlenmelerinde beta agonist ve steroid yanına eklenmesinin bir katkısı gözlenmemiştir (32,51). On iki çalışmanın olduğu Cochrane reviewda IV aminofilinin altı saat içinde solunum fonksiyonlarında düzelmeye sağlasa da hastanede yatış süresi, semptomlarda iyileşme ve yoğun bakım gereksinimi üzerine bir etkisinin olmadığı görülmüştür (52).

Ağır alevlenmelerde IV salbutamol ile IV aminofilini karşılaştıran veriler yetersizdir ve aralarında etkinlik olarak fark saptanmamıştır. 202 çocuğu içeren dört randomize kontrollü çalışmada iki ilaç kafa kafaya karşılaştırılmış ve önemli bir etkinlik farkı görülmemiştir. Tedavi seçeneği olarak ikisi arasında seçimde bir kanıt yoktur (53).

Yeni yapılan bir çalışmada ağır astım alevlenmesi olan 100 çocukta KEBA ve sistemik steroide ek olarak tek doz IV magnezyum sülfat uygulamasının IV aminofiline göre daha güvenli ve etkili olduğuna dikkat çekilmiştir (54).

Aminofilin dozu düzenlenmesinde yaş, ağırlık ve önceki serum konsantrasyonunun güvenilirliği bilinmemektedir ve önemli bireysel klirens farklılıkları vardır (55,56). Önerilen serum aminofilin konsantrasyonu 10-20 mg/L olsa da yeni yapılan sistematik bir review incelemede aminofilin serum konsantrasyonunun 10 mg/L'yi geçmesinin etkinlik artışında ya da 20 mg/L'yi geçtiğinde toksisite artışında bir katkı sağladığına dair kanıt olmadığı belirtilmiştir (57). Düzey takibi gerektiği de unutulmamalıdır.

Sonuç olarak gerek IV salbutamol gerekse IV aminofilin KEBA ve sistemik steroid tedavisine yanıtı olmayan çocuklarda bir seçenek gibi görünse de IV aminofilinin özellikle yavaş salınımlı teofilin alan hastalarda ağır fatal yan etkileri olduğu akıldan tutulmalıdır (2).

### **İv Kısa Etkili Beta Agonist**

IV KEBA kullanımı ile çocuklarda yapılan çalışma çok azdır (32). Bazı araştırmacılar başlangıç tedavisine yanıtı iyi olmayan ağır alevlenmesi olan çocuklarda UEBA tedavisine ek olarak IV salbutamol önermektedirler ancak ağır astım alevlenmelerinde rutin IV KEBA kullanımını destekleyen kanıt yoktur (Kanıt A) (2,58).

Önerilen doz 15 mcg/kg (dilüsyon: santral IV yol ile 200 mcg/ml, periferik IV yol ile 10-20 mcg/ml) 10 dakikanın üzerinde verilmesi şeklindedir. Devamı 0.2 mcg/kg/dk infüzyon şeklinde olmalıdır. Yüksek dozlar (1-2 mcg/kg/dk dan 5 mcg/kg/dk ya kadar) tedaviye yanıtı olmayan çocuklarda verilebilir (59). IV salbutamol kesinlikle yoğun bakım şartlarında verilmeli ve devamlı EKG monitörizasyonu ve günde 2 kez elektrolit ve laktat izlemeye uygulanmalıdır (49).

### **Epinefrin**

Astım alevlenmelerinde kullanımı önerilmez. Yan etkilerinin fazla olması da (özellikle hipoksemik hastalarda) istenmeyen özelliğidir. Sadece KEBA kullanamayan hastalarda bir seçenek olabilir (2,32).

IM yol ile sadece anafilaksiye eşlik eden astım varlığında kullanılması uygundur (2).

### **Heliox**

Heliox helyum oksijen gaz karışımıdır (%70:%30 veya %80:%20). Hava yolu daralmalarında ventilasyonun düzeltilmesi ve solunum yetmezliğinin azaltılmasında etkili olabilir. Hafif ve orta alevlenmelerde yeri yoktur. Oksijen uygulaması yerine rutin kullanımının faydası yoktur (Kanıt B). Başlangıç tedavisine yanıtı olmayan ağır astım alevlenmelerinde oksijene alternatif olarak kullanılabilir (2,32).

Akut alevlenmelerde rutin kullanımı ile ilgili veriler yeterli değildir. Güvenli bir tedavi olması nedeni ile solunum fonksiyonlarında ciddi düşüklük olduğunda faydalı olabileceği ifade edilmektedir.

113 çocuk içeren 3 çalışmanın meta-analiz sonuçları KEBA verilen yolla oksijen yerine heliox verilmesinin özellikle ağır alevlenmelerde iyileşme sağladığını ve hastaneye yatış gereksinimini azalttığını göstermektedir (60).

### **Antibiyotikler**

Akciğer enfeksiyonuna ait güçlü bir delil (ateş ve pürülan balgam, x-ray ile pnömoni gibi) olmadıkça önerilmez. Antibiyotik kararından önce kortikosteroid ile agresif tedavi yerine getirilmiş olmalıdır (2).

### **Sedatifler**

Anksiyolitik ve hipnotik ilaçların solunum depresyonu yapıcı etkilerinden dolayı astım alevlenmelerinde bu ilaçlardan özellikle



kaçınılmalıdır hatta kullanımları ile ilgili fatal sonuçlar bildirilmiştir (2). Sedasyonun şart olduğu hastalarda bronkodilatör etkisi de bilinen ketamin tercih edilmelidir. Hatta ağır astım ataklarında nebül olarak ketamin uygulanmasının mekanik ventilasyon ihtiyacının azaltılmasına katkı sağladığını bildiren yeni bir çalışma da vardır (61).

### Non-İnvazif Ventilasyon (NIV)

Astım tedavisinde yeri ile ilgili veriler azdır. Ağır astım alevlenmesinde plasebo ile NIV'in karşılaştırıldığı 5 çalışmanın sistematik review incelemesinde 2 çalışmada endotrakeal entübasyon gereksinimi yönünden fark saptanmamıştır, bir çalışmada ise NIV grubunda daha az başvuru gözlenmiştir. Hiçbir çalışmada ölüm bildirilmemiştir. Çalışma büyüklükleri yeterli olmadığından bir öneri getirilmemiştir (62).

NIV gerekli ise yakın monitörizasyon gerekir (Kanit D). Ajite hastalarda uygulanmamalıdır ve uygulama yapılan hastalarda sedasyon verilmemelidir (Kanit D) (2).

Önemli bir nokta olarak solunum yetersizliği olan astımlı hastalarda endotrakeal entübasyon ile solunumun senkron desteği çok zor olduğundan öncelik her zaman non-İnvazif ventilasyon olmalıdır. Medikal tedaviye yanıtız hastalarda mevcut birimde NIV yapılamıyorsa hastanın bu tedavinin yapılacağı merkeze sevki daha uygun olabilir.

### KAYNAKLAR

1. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Bethesda, MD: National Institutes of Health, 2007 NIH publication 07-405.
2. Global Initiative for Asthma (GINA). Revised 2018; available from <http://www.ginaasthma.org>.
3. J Garrett, S Williams, C Wong, D Holdaway. Treatment of acute asthmatic exacerbations with an increased dose of inhaled steroid. Arch Dis Child 1998;79:12-17
4. Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ. Beta-agonists through metered-dose inhaler with valved holding chamber versus nebulizer for acute exacerbation of wheezing or asthma in children under 5 years of age: a systematic review with meta-analysis. J Pediatr 2004;145:172-7.
5. Deerojanawong J, Manuyakom W, Prapphal N, Harnruthakorn C, Sritippayawan S, Samransamruajkit. Randomized controlled trial of salbutamol aerosol therapy via metered dose inhaler-spacer vs. jet nebulizer in young children with wheezing. Pediatr Pulmonol 2005;39:466-72.
6. Piérart F, Wildhaber JH, Vrancken I, Devadason SG, Le Souëf PN. Washing plastic spacers in household detergent reduces electrostatic charge and greatly improves delivery. Eur Respir J 1999 ;13:673-8.
7. Türk Toraks Derneği Astım Tanı ve Tedavi Rehberi. Astım Kötüleşmesi ve Astım Atağı 2016: 56-64.1999 ;13:673-8.
8. 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
9. 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.
10. Kirkland SW, Vandenberghe, Voaklander B, Nikel T, Campbell S, Rowe BH. Combined inhaled beta-agonist and anticholinergic agents for emergency management in adults with asthma. Cochrane Database Syst Rev 2017;11;1:CD001284
11. Vézina K, Chauhan BF, Ducharme FM. Inhaled anticholinergics and short-acting beta(2)-agonists versus short-acting beta2-agonists alone for children with acute asthma in hospital. Cochrane Database Syst Rev 2014 ;31:CD010283.
12. Perrin K, Wijesinghe M, Healy B, Wadsworth K, Bowditch R, Bibby S, et al. Randomised controlled trial of high concentration versus titrated oxygen therapy in severe exacerbations of asthma. Thorax 2011;66:937-41.
13. Rowe BH, Spooner C, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW. Early emergency department treatment of acute asthma with systemic corticosteroids. Cochrane Database Syst Rev 2001;(1):CD002178.
14. Brunette MG, Lands L, Thibodeau LP. Childhood asthma: prevention of attacks with short-term corticosteroid treatment of upper respiratory tract infection. Pediatrics 1988;81:624-9.
15. Panickar J, Lakhanpaul M, Lambert PC, Kenia P, Stephenson T, Smyth A, Grigg J. Oral prednisolone for preschool children with acute virus-induced wheezing. N Engl J Med 2009;22;360:329-38.
16. Grant CC, Duggan AK, DeAngelis C. Independent parental administration of prednisone in acute asthma: a double blind, plasebo-controlled, crossover study. Pediatrics 1995; 96:224-9.
17. Castro-Rodriguez JA, Beckhaus AA, Forno E. Efficacy of oral corticosteroids in the treatment of acute wheezing episodes in asthmatic preschoolers: Systematic review with meta-analysis. Pediatr Pulmonol 2016;51:868-76.
18. Keeney GE, Gray MP, Morrison AK, Levas MN, Kessler EA, Hill GD, et al. Dexamethasone for acute asthma exacerbations in children: a meta-analysis. Pediatrics 2014;133:493-9.
19. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids-new mechanisms for old drugs. N Engl J Med 2005;353:1711-23.
20. Meyer JS, Riese J, Biondi E. Is dexamethasone an effective alternative to oral prednisone in the treatment of pediatric asthma exacerbations? Hosp Pediatr 2014;4:172-80.
21. Bravo-Soto GA, Harismendy C, Rojas P, Silva R, von Borries PI. Dexamethasone as effective as other corticosteroids for acute asthma exacerbation in children? Medwave 2017;17:e6931
22. Chou JW, Decarie D, Dumont RJ, Ensom MH. Stability of dexamethasone in extemporaneously prepared oral suspensions. Can J Hosp Pharm 2001;54:96-101.
23. Gibson PG, Powell H. Written action plans for asthma: an evidence-based review of the key components. Thorax 2004;59:94-9.
24. Ducharme FM, Lemire C, Noya FJ, Davis GM, Alos N, Leblond H, et al. Preemptive use of high-dose fluticasone for virus-induced wheezing in young children. N Engl J Med 2009;22;360:339-53.
25. Alangari AA, Malhis N, Mubasher M, Al-Ghamdi N, Al-Tannir M, Riaz M, et al. Asthma diagnosis and treatment - 1012. The efficacy of budesonide in the treatment of acute asthma in children: a double-blind, randomized, controlled trial. World Allergy Organ J 2013;6(Suppl 1):P12.
26. Alangari AA, Malhis N, Mubasher M, Al-Ghamdi N, Al-Tannir M, Riaz M, et al. Budesonide nebulization added to systemic prednisolone in the treatment of acute asthma in children: a double-blind, randomized, controlled trial. Chest 2014;145:772-8.

27. Upham BD, Mollen CJ, Scarfone RJ, Seiden J, Chew A, Zorc JJ. Nebulized budesonide added to standard pediatric emergency department treatment of acute asthma: a randomized, double-blind trial. *Acad Emerg Med* 2011;18:665–73.
28. Beckhaus AA, Riutort MC, Castro-Rodriguez JA. Inhaled versus systemic corticosteroids for acute asthma in children. A systematic review. *Pediatr Pulmonol* 2014;49:326–34.
29. Quon BS, Fitzgerald JM, Lemièrè C, Shahidi N, Ducharme FM. Increased versus stable doses of inhaled corticosteroids for exacerbations of chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;12:CD007524.
30. Edmonds ML, Milan SJ, Camargo CA Jr, Pollack CV, Rowe BH. Early use of inhaled corticosteroids in the emergency department treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD002308.
31. 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.
32. Indinnimeo L, Chiappini E, Miraglia del Giudice M, The Italian Panel for the management of acute asthma attack in children. Guideline on management of the acute asthma attack in children by Italian Society of Pediatrics. *Italian Journal of Pediatrics* 2018; 44:46
33. Zeiger RS, Mauger D, Bacharier LB, Guilbert TW, Martinez FD, Lemanske RF Jr, et al; CARE Network of the National Heart, Lung, and Blood Institute. Daily or intermittent budesonide in preschool children with recurrent wheezing. *N Engl J Med* 2011;365:1990-2001.
34. Knorr B, Franchi LM, Bisgaard H, Vermeulen JH, LeSouef P, Santanello N, et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years. *Pediatrics* 2001;108:E48.
35. Ind PW, Villasante C, Shiner RJ, Pietinalho A, Böszörményi NG, Soliman S, Selroos O. Safety of formoterol by Turbuhaler® as reliever medication compared with terbutaline in moderate asthma. *Eur Respir J* 2002;20:859-66.
36. Watts K, Chavasse RJ. Leukotriene receptor antagonists in addition to usual care for acute asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;5:CD006100.
37. Wang X, Zhou J, Zhao X, Yi X. Montelukast treatment of acute asthma exacerbations in children aged 2 to 5 years: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatr Emerg Care* 2018;34:160-4.
38. Rowe BH, Bretzlaff JA, Bourdon C, Bota GW, Camargo CA Jr. Magnesium sulfate for treating exacerbations of acute asthma in the emergency department. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD001490
39. FitzGerald JM. Magnesium sulfate is effective for severe acute asthma treated in the emergency department. *West J Med* 2000;172:96.
40. Gallegos-Solorzano MC, Perez-Padilla R, Hernandez-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.
41. Torres S, Sticco N, Bosch JJ, Lolster T, Siaba A, Rocca Rivarola M, et al. Effectiveness of magnesium sulphate as initial treatment of acute severe asthma in children, conducted in a tertiary level university hospital: a randomized, controlled trial. *Arch Argent Pediatr* 2012;110:291–6.
42. Egelund TA, Wassil SK, Edwards EM, Linden S, Irazuzta JE. High-dose magnesium sulphate infusion protocol for status asthmaticus: a safety and pharmacokinetics cohort study. *Intensive Care Med* 2013;39:117–22.
43. Mangat HS, D'Souza GA, Jacob MS. Nebulized magnesium sulphate versus nebulized salbutamol in acute bronchial asthma: a clinical trial. *Eur Respir J* 1998;12:341–4.
44. Mahajan P, Haritos D, Rosenberg N, et al. Comparison of nebulized magnesium plus albuterol to nebulized albuterol plus saline in children with mild to moderate asthma. *J Emerg Med* 2004;27:21–5.
45. Powell C, Dwan K, Milan SJ, Beasley R, Hughes R, Knopp-Sihota JA, et al. Inhaled magnesium sulfate in the treatment of acute asthma. *Cochrane Database Review* 2012;12:12:CD003898.
46. Türker S, Dogru M, Yıldız F, Bozkaya Yıldız S. The effect of nebulised magnesium sulphate in the management of childhood moderate asthma exacerbations as adjuvant treatment. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2017;45: 115-20.
47. Powell CV, Kolamunnage-Dona R, Lowe J, Boland A, Petrou S, Doull I, Hood K, Williamson PR; MAGNETIC study group. MAGNEsium Trial In Children (MAGNETIC): a randomised, placebo-controlled trial and economic evaluation of nebulised magnesium sulphate in acute severe asthma in children. *Health Technol Assess* 2013;17:v-vi, 1-216
48. British Thoracic Society (BTS) Guideline on the management of asthma. Revised 2016. Available from <http://www.brit-thoracic.org.uk>.
49. British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. "British guideline on the Management of Asthma". Revised 2016
50. Knightly R, Milan SJ, Hughes R, Knopp-Sihota JA, Rowe BH, Normansell R, et al. Inhaled magnesium sulfate in the treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;28;11:CD003898.
51. 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;12:CD002742.
52. Mitra A, Bassler D, Goodman K, Lasserson TJ, Ducharme FM. Intravenous aminophylline for acute severe asthma in children over two years receiving inhaled bronchodilators. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;2:CD001276.
53. Neame M, Aragon O, Fernandes RM, Sinha I. Salbutamol or aminophylline for acute severe asthma: how to choose which one, when and why? *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2015;100:215–22.
54. Singhi S, Grover S, Bansal A, Chopra K. Randomised comparison of intravenous magnesium sulphate, terbutaline and aminophylline for children with acute severe asthma. *Acta Paediatr* 2014;103:1301–6.
55. Paediatric Formulary Committee. BNF for children (BNFC) 2014–2015. London: Pharmaceutical Press; 2014.
56. Kubo M, Odajima Y, Ishizaki T, Kanagawa S, Yamaguchi M, Nagai T. Intraindividual changes in theophylline clearance during constant aminophylline infusion in children with acute asthma. *J Pediatr* 1986; 108:1011–5.
57. Cooney L, Hawcutt D, Sinha I. The evidence for intravenous theophylline levels between 10-20mg/L in children suffering an acute exacerbation of asthma: A systematic review. *PLoS One* 2016; 11:e0153877.
58. Travers AH, Milan SJ, Jones AP, Camargo CA Jr, Rowe BH. Addition of intravenous beta (2)- agonists to inhaled beta (2)- agonists for acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD010179.

59. Expert Panel Report 3 (EPR-3). N Y: Guidelines for the diagnosis and Management of Asthma. National Heart, Lung and Blood Institute 2007;08–5846.
60. Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA. Heliox-driven  $\beta$ 2-agonists nebulization for children and adults with acute asthma: a systematic review with metaanalysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;112:29–34.
61. Elkundi A, Bentalha A, El Koraichi A, El Kettani SE. Nebulized ketamine to avoid mechanical ventilation in a pediatric patient with severe asthmaexacerbation. *Am J Emerg Med* 2018;36:734.e3-734.e4.
62. Lim WJ, Mohammed Akram R, Carson KV, Mysore S, Labiszewski NA, Wedzicha JA, 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.