

Acil Servise Başvuran Akut Astım Ataklı Hastaların Tedavisinde Magnezyum Sülfatın Yeri

¹Okumuş M., ²Ak A., ³Bayır A., ⁴Duran A., ⁵Bircan M.

¹Yard.Doç. Dr. Sütçüimam Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı

²Doç. Dr. Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı

³Yard.Doç. Dr. Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı

⁴Uzm. Dr. Bolu İzzet Baysal Devlet Hastanesi Acil Servis

⁵Uzm. Dr. Aydın Devlet Hastanesi Acil Servis

MAGNESIUM SULPHATE IN EMERGENCY TREATMENT OF ACUTE ASTHMA PATIENTS

SUMMARY

Introduction-Aim: In recent years, the increase in asthma prevalence has been paralleled by an increase in inflammation, morbidity and mortality of patients. We were, due to concerns of major morbidity and cost increase involved, interested in new methods of treatment for acute asthma inflammation patients as well as improvements on existing methods.

Methods: 89 acute asthma patients admitted to emergency service participated in our study. All patients were administered 100 mg iv metilprednizolon, 3 consequent doses of nebulized salbutamol and 2litres/minute oxygen inhalation as standart procedure. Thereafter, a first group (n:38) inhaled nebulised magnesium sulphate (MgSO₄), second group (n:31) was administered intravenous MgSO₄ and third group (n:20) received nebulised serum physiologic. On admission to hospital, prior to any treatment forced expiratory volumes in 1 second (FEV₁), blood magnesium values and arteriel blood gas measurements were recorded. As the first hour of treatment elapsed blood gas levels and FEV₁ measurements were taken, then after 4 hours, blood magnesium level was measured as well as FEV₁ and blood gas levels. FEV₁ readings were taken as basic criteria of treatment effectiveness. One way variance analysis and Mann-Whitney U test were applied to establish statistical significance.

Findings: There were no significant differences between groups regarding age, sex and height. There was a significant difference between the 4. hour blood magnesium levels of the second group and control group. Again, the two groups differed significantly in their 1. hour O₂ saturation(SO₂) values.(p<0.05).

There was no significant trend regarding FEV₁ measurements of groups neither for the first hour, nor for the fourth.

Conclusion: This study establishes the fact that nebulised or intravenous MgSO₄ administered in addition to traditional methods of treatment is of no benefit.

Keywords: Acute asthma inflammation, FEV₁, MgSO₄, Arteriel blood gasses

İletişim Adresi ve Sorumlu Yazar:

Yrd. Doç. Dr. Mehmet Okumuş,

Sütçüimam Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı/ Kahramanmaraş

E-mail: okumus@hotmail.com

Fax: 0344 2217239

Tel: 0344 2213097 / 357

Başvuru Tarihi: 27.05.2007

Kabul Tarihi: 04.06.2008

ÖZET

Giriş-Amaç: Son yıllarda, astımın prevalansındaki artış, astım alevlenmeleri, morbidite ve mortalitesindeki artış ile paralellik göstermektedir. Önemli morbidite ve ekonomik maliyet nedeniyle, akut astım alevlenmeli hastalar için yeni tedavi yöntemlerini araştırmayı amaçladığımız gibi, halen kullanılmakta olan ilaçların etkili kullanım yollarını da araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza acil servise başvuran akut astım alevlenmeli 89 hasta katıldı. Hastalar üç gruba ayrıldı. Bütün hastalara ilk değerlendirme ile birlikte standart tedavi olarak intravenöz (iv) 100 mg metilprednizolon, ardışık 3 defa nebulize salbutamol ve 2 lt/dk sürekli oksijen inhalasyonu yapıldı. Bu tedavi sonunda ilave olarak, birinci gruba (n=38) nebulize magnezyum sülfat (MgSO₄), ikinci gruba (n=31) iv. MgSO₄, üçüncü gruba da (n=20) nebulize serum fizyolojik (SF) verildi. Hasta başvurusunda tedavi öncesi spirometre ile birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm (FEV₁) değeri kaydedilirken, kan magnezyum (Mg) düzeyi ve arteriyel kan gazları ölçümleri yapıldı. Çalışmanın 1. saatinde hastaların kan gazları ve FEV₁ değerleri, 4. saatinde ise kan gazları, FEV₁ ve kan Mg değerleri ölçüldü. Hastalara uygulanan farklı tedavi yöntemlerinin etkinliğinin değerlendirilmesinde esas olarak FEV₁ değerleri kullanıldı. İstatistiksel olarak tek yönlü varyans analizi ve Mann-Whitney U testi uygulandı.

Bulgular: Gruplar arasında cinsiyet, yaş ve boy yönünden anlamlı bir fark tespit edilmedi. İkinci grup ile kontrol grubunun 4. saatteki kan magnezyum seviyeleri arasında ve yine aynı grupların 1. saatteki O₂ saturasyonu (SO₂) değerleri arasında anlamlı bir fark bulundu. (p<0.05). Grupların 1. ve 4. saatte ölçülen FEV₁ değerleri arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi. Sonuç: Bu çalışmada standart tedaviye ilave olarak verilen nebulize veya iv. MgSO₄'ün akut astım atağı tedavisinde solunum fonksiyonları üzerine ek bir yarar sağlamadığı tespit edildi.

Anahtar kelimeler: Akut astım alevlenmesi, FEV₁, MgSO₄, Arteriyel kan gazları

GİRİŞ

Bronşiyal astım her yaşta ortaya çıkabilen bir hastalıktır. Çocukluk çağıının % 5-10'luk bir prevalans ile en sık rastlanılan kronik hastalıktır. Diğer taraftan astım yetişkinlerin % 7-10'unu etkilemektedir. Hastalığın yarısı 10 yaşından önce ve diğer üçte biri 40 yaşından önce gelişir (1). Akut astım ataklı hastalarda, bronkospazm, solunum yollarında inflamasyon, mukozal ödem ve mukus sekresyonundaki artış önemli bir rol oynamaktadır (2,3).

Günümüzde tedavi edilebilir bir hastalık olmasına karşın bronşiyal astımın prevalansı, mortalite ve morbiditesi giderek artmaktadır(4,5). Amerika Birleşik Devletleri'nde astım nedeniyle acil servislere yılda 1,8 milyondan fazla başvuru olmakta ve yaklaşık 500.000 hasta bu nedenle hastanelere yatırılmaktadır (6). Ülkemizde de tüm yaş grupları içinde astım oranının %5'ten az olmadığı öne sürülmektedir (7,8).

Günümüzde astım tedavisinde kullanılan ilaçlar ya bronkodilatasyon sağlamak ya da antiinflamatuvar etki ile inflamasyonu önlemektedirler (9). Halen kullanılmakta olan ilaçların yetersiz kalması, bilim adamlarını yeni ilaçların araştırılmasına ve denenmesine yönlendirmiştir. Özellikle son yıllarda magnezyumla ilgili başarılı sonuçlar alınan çalışmalar rapor edilmiştir (10,11). Çalışmaların bir kısmında da magnezyumun akut astım alevlenmelerindeki etkisi konusunda çelişkili bilgiler mevcuttur (12-16).

Bu çalışmada akut astım alevlenmesi ile acil servise başvuran erişkin hastalarda standart tedaviye ek olarak verilen nebulize ve İV. MgSO₄'ün solunum fonksiyonları üzerine olumlu etkisi olup olmadığı araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Meram Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı'na şiddetli akut astım atağı ile müracaat eden ve yaşları 38-87 arasında değişen 89 erişkin hasta üzerinde etik kurul ve hastaların onayı alınarak yapıldı.

Gruplar, akut astım atağı kriterlerini taşıyanlar arasından rasgele seçilerek oluşturuldu. Son 4 saat içinde bronkodilatatör ilaç almamış ve idame tedavisi olarak kortikosteroid kullanmamış hastalar çalışmaya dahil edildi. Kronik bronşit, pnömoni, konjestif kalp yetmezliği, kronik böbrek hastalığı gibi ilave rahatsızlığı olan astımlı hastalar çalışmaya alınmadı. Akut astım alevlenmesi olan 89 hastanın 43'ü (%48,3) erkek, 46'sı (%52,7) kadın idi. Çalışmaya dahil edilen hastaların rutin fizik muayeneleri yapıldı, 12 derivasyonlu elektrokardiyogramları alındı ve laboratuvar tetkikleri (böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, kan şekeri ölçümü ve tam kan sayımı, kan Mg düzeyi) için venöz kan örneği ve arteriyel kan gazı analizi için de arteriyel kan örneği alındı. Ayrıca tedavi öncesi bütün hastaların spirometre ile FEV1 değerleri ölçüldü. Bütün hastalara bu ilk değerlendirme sonrası standart tedavi olarak intravenöz 100 mg metilprednizolon, ardışık 3 defa nebulize salbutamol (2,5mg/2,5ml) ve 2 l/dk sürekli oksijen inhalasyonu yapıldı. Çalışmanın 1. saatinde kan gazları ve FEV1 değerlerine, 4. saatte ise kan gazları, FEV1 ve kan magnezyum değerlerine bakıldı. FEV1 ölçümleri "Clement Clarke International" marka Mini-Wright Peak Flow Meter

ile yapıldı. Hastalara solunum fonksiyon testleri üç defa tekrarlatıldı ve bu ölçümlerde en yüksek değerler geçerli kabul edildi.

Standart tedavi sonrası olgular üç gruba ayrıldı. Birinci gruptaki hastalara standart tedaviye ilave olarak 500 mg/3ml dozunda MgSO₄ nebulizör ile aerosol şeklinde verildi. İkinci gruptaki hastalara standart tedaviye ilave olarak 150 ml %5 dekstroz içinde 2 gr. MgSO₄ İV. yoldan 30 dakikada verildi. Üçüncü gruptaki hastalara standart tedaviye ilave olarak 150 ml %5 dekstroz infüzyonu İV. yoldan ve 3 ml serum fizyolojik nebulizör ile aerosol şeklinde uygulandı.

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 10.0 Data Editor for Windows programı kullanıldı. Bütün grupların ortalamaları arasındaki farklılıkların önemli olup olmadığını tespit etmek için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve aralarındaki anlamlı farklılıkların önemli olduğu grupların belirlenmesi için de Mann-Whitney U testi uygulandı. P<0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Gruplar arasında cinsiyet, yaş ve boy yönünden anlamlı bir fark tespit edilmedi (Tablo I).

Tablo I. Çalışmaya alınan hastaların yaş, boy, cinsiyet dağılımları.

| | Grup 1 (n=38) | Grup 2 (n=31) | Grup 3 (n=20) |
|------------------------|---------------|---------------|---------------|
| Cinsiyet (Erkek/Kadın) | 15/23 | 17/14 | 1/9 |
| Yaş/yıl | 61.8 ± 8 | 60.8 ± 10 | 63.4 ± 8 |
| Boy (cm) | 162 ± 7 | 162 ± 9 | 160 ± 9 |

Grup 1, Grup 2 ile kontrol grubunda, parametrelerin başvuru anında 0. saatteki değerleri Tablo II' de, 1. saatteki değerleri Tablo III' de ve 4. saatteki değerleri ise Tablo IV' de sunulmuştur.

Tablo II. Parametrelerin başvuru anında 0. saatteki ortalama değerleri

| Parametre | Grup 1 | Grup 2 | Grup 3 |
|------------------|-----------|-----------|-----------|
| FEV1 (%) | 19.1±10 | 18.3±6.7 | 23.4±7.4 |
| Mg+2 | 2.1±0.3 | 2.1±0.7 | 2.0±0.2 |
| pH | 7.41±0.5 | 7.39±0.07 | 7.42±0.08 |
| pCO ₂ | 40.3±11.3 | 46.2±15.6 | 37.6±7.3 |
| pO ₂ | 59.3±17.6 | 62.8±15.5 | 81.9±17.4 |
| SaO ₂ | 85.9±12.5 | 87.3±10.0 | 92.1±9.4 |

Başvuru anında 0. saatteki değerlerine göre 1. saatteki arteriyel O₂ saturasyonunda ve yine başvuru anında 0. saatteki değerlerine göre 4. saatteki magnezyum değerlerinde gruplar arasında anlamlı bir fark bulundu. Bu farklılıkların hangi gruplar arasında olduğu ve p değerleri Tablo V' de verilmiştir.

Tablo III. Parametrelerin tedaviden sonra 1. saatteki ortalama değerleri

| Parametre | Grup 1 | Grup 2 | Grup 3 |
|-----------|-----------|-----------|-----------|
| FEV1 (%) | 28.0±11.0 | 28.3±7.3 | 29.6±9.7 |
| pH | 7.40±0.04 | 7.38±0.05 | 7.42±0.04 |
| pCO2 | 42.9±11.7 | 45.7±12.1 | 36.7±7.5 |
| pO2 | 61.4±16.7 | 70.4±12.5 | 79.6±21.4 |
| SaO2 | 87.6±11.8 | 92.1±5.2 | 92.7±8.9 |

Tablo IV. Parametrelerin tedaviden sonra 4. saatteki ortalama değerleri

| Parametre | Grup 1 | Grup 2 | Grup 3 |
|-----------|-----------|-----------|-----------|
| FEV1 (%) | 30.8±11.1 | 33.1±9.6 | 33.6±12.6 |
| Mg+2 | 2.2±0.2 | 2.5±0.6 | 2.1±0.3 |
| pH | 7.41±0.04 | 7.37±0.07 | 7.40±0.06 |
| pCO2 | 43.4±11.3 | 46.2±17 | 37.7±5.4 |
| pO2 | 68.7±14.8 | 70.3±16.2 | 66.8±23.3 |
| SaO2 | 91.2±8.5 | 90.2±9.4 | 91.8±6.8 |

Tablo V. Gruplar arasında fark olan bulguların karşılaştırılması

| Parametre | Grup 1-2 | Grup 1-3 | Grup 2-3 |
|-----------------|----------|----------|----------|
| Mg 0.-4. Saat | 0.081 | 0.424 | 0.034* |
| SaO2 0.-1. Saat | 0.502 | 0.423 | 0.002** |

* p< 0.05, ** p< 0.01

Diğer parametreler incelendiğinde 0., 1. ve 4. saatlerde gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamadı (p>0.05).

TARTIŞMA

Bu çalışmada akut astım atağında standart tedaviye ilave olarak verilen intravenöz veya nebulize magnezyumun solunum fonksiyonlarını iyileştirici ek bir katkısının olmadığı görüldü. Bronşiyal astımda birçok kalsiyum bağımlı patojenik mekanizmaların rol oynadığı ileri sürülmektedir (17). Magnezyumun, kalsiyumun fizyolojik antagonisti olması ve bronş düz kas hücrelerinden kalsiyum salınımını azaltması (18), kolinerjik sinir uçlarından asetilkolin salınımını ve mast hücrelerinden histamin salınımını direkt olarak inhibe etmesi (19) gibi etkileri nedeniyle bronşiyal astımda kullanılabilirliği halen araştırılmaktadır. Akut astım atağında MgSO4' ün etkinliğini araştıran çalışmaların sonuçlarında çelişkiler bulunmaktadır. Bazı çalışmalar (14,16,20,21,22) MgSO4 kullanımını etkili olarak bulurken, diğer bazı çalışmalar (23, 24, 25, 26) MgSO4' ün ilave bir katkısının olmadığını ileri sürmüşlerdir. Silverman ve arkadaşları (20), başvuru anında FEV1 değeri %30' un altında olan 248 astım alevlenmeli hasta üzerinde

yaptıkları plasebo kontrollü bir çalışmada 2 gr MgSO4'ü İV. olarak vermişler ve sonuçta 240. dakikada Mg verilen grupta plasebo grubuna göre küçük de olsa anlamlı bir değişiklik bulmuşlardır. Yapılan başka bir çalışmada (16) başvuru anındaki FEV1 değerleri %25'in altında olan astım alevlenmeli hastalarda Mg'nin bronkodilatör etkiyi artırdığını ileri sürmüşlerdir. Çalışmamızda da 2 gr MgSO4 iv. olarak verildi ve hasta gruplarımızın ortalama FEV1 değeri % 25'in altında idi. Biz sonuçta Mg'nin bronkodilatör etkiyi artırıcı ek bir katkısının olmadığını tespit ettik. Çalışmamızı Mg'nin olumlu etkisinin olduğunu öne süren yukarıdaki çalışmalarla karşılaştırdığımızda astım alevlenmesi tedavi protokollerindeki farklılık dikkati çekmekteydi. Temel farklılık atak tedavisinde yukarıdaki çalışmalarda, 2 agonistlere ilave olarak ipratropium kullanılmasıydı. Yapılan çalışmalarda astım alevlenmesi tedavisinde, 2 agonist ve ipratropium kombinasyonunun, tek başına, 2 agonist kullanımına göre daha iyi bir bronkodilatör etki gösterdiğini (27,28) ve bu etkinin de şiddetli havayolu obstruksiyonu (FEV1 < %35) olan hastalarda daha belirgin olduğu belirtilmektedir (29). Yukarıda sözü geçen çalışmalarda Mg'nin olumlu etkisi, 2 agonistlerle antikolinerjiklerin kombinasyonuna bağımlı olabilir.

Bessmertny ve arkadaşlarının hafif ya da orta derecede astım alevlenmesi olan hastalarda yaptığı plasebo kontrollü bir çalışmada (25), nebulize albuterol ve MgSO4 verilen grupta kontrol grubuna göre anlamlı bir değişiklik saptanmamış ve sonuçta hafif-orta astım ataklarının tedavisinde nebulize MgSO4'ün solunum fonksiyonları üzerine olumlu bir etkisinin olmadığını ileri sürmüşlerdir. Bizim çalışma grubumuz çoğunlukla ağır astım ataklı hastalardan oluşmuş olsa da yukarıdaki çalışmanın sonuçları bizim çalışmanın sonuçlarıyla paralellik göstermektedir.

Nannini ve arkadaşların (24) yaptığı randomize kontrollü bir çalışmada, akut astım alevlenmesinde standart tedaviye ilave olarak bir grup hastaya izotonik nebulize MgSO4, diğer gruba da aynı miktarda izotonik NaCl verilmiştir ve sonuçta MgSO4 verilen grupta kontrol grubuna göre tepe akım hızında belirgin artış saptanmıştır.

Nebulizasyon yoluyla verilen hiperosmolar solüsyonların bronkokonstrüksiyonu indükleyebileceği ileri sürülmüştür (30). Çalışmamızda %15'lik 10 ml. MgSO4'den (639mosm/L) 3 ml nebulize olarak verildi ve bronkokonstrüksiyonu artırıcı bir etki gözlemlenmedi. Bu nedenle bu hipotezin doğruluğu tartışmaya açıktır.

Akut astım ataklı hastalarda standart tedaviye ilave olarak nebulizatörle ya da İV. olarak verilen MgSO4'ün solunum fonksiyonlarını iyileştirici ilave etkisinin olduğunu ileri süren çalışmaların birçoğu nispeten genç hasta grubunda yapılmıştır. Bizim çalışma grubunda ise hastaların yaşlarının ortalaması altmıştan daha yukarıda idi. Astımın son döneminde olan ya da solunum rezervleri kısıtlı olan yaşlı hastalarda solunum fonksiyonları artık daha fazla düzelecek durumda olamayabilir. Bu faktörler de bizim çalışmamızdaki sonuçları olumsuz etkilemiş olabilir.

SONUÇ

Bu çalışmada şiddetli akut astım alevlenmesi olan hastalarda standart tedaviye ilave olarak İV. yolla ya da nebulizatörle verilen MgSO₄'ün solunum fonksiyonlarını iyileştirici ek bir katkı sağlanmadığı tespit edildi. Ancak MgSO₄'ün farklı dozlarında ve genç hasta gruplarında farklı sonuçlar alınabilir.

KAYNAKLAR

- Rita K. Cydulka Acute Asthma In Adults; In: J. Tintinalli et al. Emergency Medicine Comprehensive Study Guide. 6th, p467.
- Centers for Disease Control and Prevention United States. National Surveillance for Asthma 1980-2007. Oct 2007;56(SS08);1-14;18-54.
- Djukanovic R, Roche WR, Wilson JW, et al. Mucosal inflammation in asthma. Am Rev Respir Dis 1990;142;434-57.
- Davies RJ, Wang J, Abdelaziz MM, Calderon MA, Khair O. New insights into the understanding of asthma. Chest 1997;111;2-10.
- Türktaş H, Türktaş İ: Patogenez. Astma. Ankara 1998;27-48.
- Centers for Disease Control and Prevention United States. National Surveillance for Asthma 1980-2007. Oct 2007;56(SS08);1-14;18-54.
- Türktaş H, Türktaş İ: Epidemiyoloji. Astma. Ankara 1998;5-12.
- Taşbaş NH: Uzmanlık Tezi. Bronşiyal astımlı hastalarda kalsiyum kanal blokleri nifedipinin etkisi. İstanbul 1990.
- Kayaalp SO: Bronkodilatör İlaçlar ve Antiastmatik ilaçlar. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 2000;52:696.
- 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. Lancet 2003;361;2114-7.
- International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema. Lancet 1998;351;1225.
- Okayama H, Aikava T, Okayama M, et al. Bronchodilating effects of Intravenous magnesium sulfate in bronchial asthma. JAMA 1987;257;1076.
- Rolla G, Bucca C, Caria E, et al. Acute effect of intravenous magnesium sulfate on airway obstruction of asthmatic patients. Ann Allergy 1988;61;388.
- Skabeloff EM, Spivey WH, McNamora NM, et al. Intravenous magnesium sulfate for the treatment of acute asthma in the emergency department. JAMA 1989;262;1210-3.
- Bernstein WK, Khastgir T, Khastgir A, et al. Lack of Effectiveness of Magnesium in Chronic Stable Asthma. Arch Intern Med 1995;155;271-6.
- Bloch H, Silverman R, Mancherje N, et al. Intravenous magnesium sulfate as an adjunct in the treatment of acute asthma. Chest 1995;107;1576-81.
- Middleton E. Antiasthmatic drug therapy and calcium ions. A review of pathogenesis and role of calcium. J Pharm Sci 1980;69;243-51.
- Iseri T, French JH. Magnesium nature's physiologic calcium blocker. Am Heart J 1984;108;188-93.
- Hill J, Britton J. Dose-response relationship and time-course of the effect of inhaled magnesium sulfate on airflow in normal and asthmatic subjects. Br J Clin pharmacol 1995;40;539-44.
- Silverman R, Osborn H, Runge J, et al. IV. magnesium sulfate in the treatment of acute severe asthma. Chest 2002;122;489-97.
- Mahajan P, Haritos D, Rosenborg N, et al. Comparison of nebulized MgSO₄ plus albuterol to nebulized albuterol plus saline in children with acute exacerbations of mild to moderate asthma. J Emerg Med 2004;27;21-5.
- Al-Ajmi M, Mandal P. Intravenous magnesium sulfate therapy in severe asthma. Indian Journal of Anaesthesia 2007;51;225-7.
- Kokturk N, Turktas H, Kara P, et al. A randomized clinical trial of magnesium sulphate as a vehicle for nebulized salbutamol in the treatment of moderate to severe asthma attacks. Pulm Pharmacol Ther 2005;18;416-21.
- Nannini LJ, Pendino JC, Corna RA, et al. Magnesium sulfate as a vehicle for nebulized salbutamol in acute asthma. Am J Med 2000;108;193-7.
- Bessmertny O, Di Gregorio 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.
- Armağan E, Akköse Ş, Bulut M, Al G. Bronşiyal astım ve obstrüktif akciğer hastalığı akut atağı tedavisinde magnezyumun etkinliği. Acil Tıp Der 2002; 2(2);24-7.
- Rodrigo G, Rodrigo C. The role of anticholinergics in acute asthma treatment. Chest 2002;121;1977-87.
- Lanens SF, Garrett JE, Wentworth CE, et al. The effect of adding ipratropium bromide to salbutamol in the treatment of acute asthma. Chest 1998;114;365-72.
- Rodrigo G, Rodrigo C. A meta-analysis of the effects of ipratropium bromide in adults of acute asthma. Am J med 1999;107;363-70.
- Nannini LJ. Hyperosmolar challenge by means of a jet nebulizer in asthma. Am J Respir Crit Care Med 1995;151;402.