

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AKUT ASTIM ATAĞI NEDENİYLE YOĞUN BAKIMDA TAKİP EDİLEN
HASTALARIN ÖZELLİKLERİ

Dr.Selen USLU

UZMANLIK TEZİ
Olarak hazırlanmıştır

ANKARA

2013

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AKUT ASTIM ATAĞI NEDENİYLE YOĞUN BAKIMDA TAKİP EDİLEN
HASTALARIN ÖZELLİKLERİ

TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr.Gül KARAKAYA

UZMANLIK TEZİ
Olarak hazırlanmıştır

ANKARA
2013

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleşmesi için gerekli koşulları sağlayan, tezin planlanmasından tamamlanmasına kadar her aşamasında, benden manevi ve bilimsel desteğini esirgemeyen, ve uzmanlık eğitimime büyük katkıları olan, Sayın Prof. Dr. Gül Karakaya'ya, Sayın Prof. Dr. A.Fuat Kalyoncu'ya, hastaların yoğun bakım verilerinin değerlendirilmesi ve hasta toplama aşamasında destek veren Sayın Prof. Dr. Arzu Topeli İskit'e, Sayın Dr. Serpil Öcal'a, Sayın Dr. Ebru Ortaç Ersoy'a, tezin istatistik çalışmalarını yapan Sayın Prof. Dr. Ahmet Uğur Demir'e, uzmanlık eğitimim boyunca tecrübelerini benden esirgemeyen Sayın Prof. Dr. K. A.Salih Emri'ye, Sayın Prof. Dr. Lütfi Çöplü'ye, Sayın Prof. Dr. Z.Toros Selçuk'a, uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam boyunca kıymetli arkadaşlıkları ve büyük manevi destekleri için Dr. Aynur Soyuöz, Dr. Canan Aycan, Dr. Elir Er, Dr. Pamir Çerçi, Dr. Yasemin Yaşar, Dr. Ebru Çelebioğlu, Dr. Tuba Erdoğan, Dr. Begüm Ergan'a, değerli çalışma arkadaşlarım ve tüm göğüs hastalıkları ailesine ve bu günlere gelmemde en büyük pay sahibi olan değerli aileme teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Uslu S, Akut astım atağı nedeniyle yoğun bakımda takip edilen hastaların özellikleri. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Ankara, 2013. Akut astım atağı zamanında ve doğru şekilde müdahale edilmediğinde ciddi morbidite ve mortalite nedeni olabilmektedir. Erişkinlerde astım atağı nedeniyle gelişen solunum yetmezliğinde NIV veya MV kullanılması ile ilgili yayınlanmış veriler kısıtlıdır. Bu çalışma ile yoğun bakıma ağır astım atağı ile yatırılan hastaların yaş, cinsiyet, eşlik eden komorbiditeler, astım süreleri, atak anında almakta oldukları tedaviler, tedaviye uyumları ile atağın ağırlığı arasındaki ilişki, YBÜ'de aldıkları NIV/IMV desteklerinin mortalite ve hastanede yatış süreleri üzerine etkileri belirlenmeye çalışıldı. Bu amaçla astım atağı nedeni ile yoğun bakım ünitesine (YBÜ) yatırılan hastaların özellikleri incelendi. Ocak 2002 ile Aralık 2012 tarihleri arasında iç hastalıkları yoğun bakım ünitesine astım atak tanısı ile yatırılan hastalar retrospektif olarak tarandı ve verilerine tam olarak ulaşılabilen 22 hasta çalışmaya dahil edildi. Medikal tedavilerin yanında 8 hasta NIV (noninvaziv mekanik ventilasyon), 5 hasta IMV (invaziv mekanik ventilasyon), 5 hasta önce NIV sonrasında MV desteği almıştı, 4 hasta hiçbir MV desteği almamıştı. Dört hasta yoğun bakım ünitesinde exitus olmuştu. Sonuç olarak hastaların bahsedilen demografik özellikleri ile hastanede yatış süreleri ve mortaliteleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi. Ancak arteriel kan gazı değerlerinden yoğun bakıma yatış anında ve son olarak alınan pH, PaCO₂ ve HCO₃⁻ giriş ve değişkenlikleri arasında anlamlı bir ilişki olduğu görüldü. Bunlar yoğun bakımda uygulanan NIV veya IMV tedavilerinin doğru ve etkin olarak yapıldığını göstermekle birlikte bunların da mortalite ile bir ilişkisi tespit edilmedi. Bu nedenle ölen hastaların ölüm sebeplerinin solunumsal problemler olmadığı, enfeksiyon veya komorbiditelere bağlı olabileceği düşünüldü.

Anahtar kelimeler: Astım, ciddi astım, yoğun bakım

ABSTRACT

USLU S, Characteristics of patients with asthma attack followed in the intensive care unit. Hacettepe University Medical School, Department of Chest Diseases, Speciality Thesis, Ankara, 2013. Asthma attack is a serious reason for morbidity and mortality when it is not treated effectively at the right time. The data about efficiency of noninvasive mechanical ventilation in respiratory insufficiency due to asthma attack are scant. In this study we investigated if there is a relation between age, sex, comorbidities, asthma duration, asthma treatment, compliance to this treatment, NIV/IMV treatment efficiency if performed and its relation with severity of asthma attack, length of hospital stay and mortality. In this study we investigated the characteristics of patients with severe asthma who were treated in Hacettepe University Medical Intensive Care Unit(ICU) between January 2002 and December 2012 by reviewing the patients' records retrospectively. A total of 22 patients were included in this study. Besides medical treatment, noninvasive positive pressure ventilation (NPPV) was provided to 8 (36.6%), invasive mechanical ventilation was to 5 (22.7%) and both were provided to 5 (22.7%) patients. Four (18.1%) patients died in the ICU. In conclusion, we did not observe any relation between these parameters and length of hospital stay and mortality. Only the first and the difference of PaCO₂, pH and HCO₃⁻ changes were significant which shows the correct and effective use of NIV/IMV. There was no relation between these and mortality which revealed that the reasons of death of the patients were not respiratory, but rather infection or comorbidity.

Key words: Asthma, severe asthma, intensive care unit

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER	ix
TABLolar	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Astım	3
2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji	3
2.1.2. Risk Faktörleri	4
2.1.3. Patogenez	6
2.1.4. Klinik Tanı ve Sınıflama	9
2.1.5. Tanı ve Takip İçin Kullanılan Testler	13
2.1.6. Astım Sınıflaması	16
2.1.7. Astım İlaçları ve Tedavisi	18
2.1.8. Astımın Değerlendirilmesi ve İzlemi	22
2.2. Astım Atak	24
2.2.1. Tanım	24
2.2.2. Risk Faktörleri	24
2.2.3. Tedavi	25
2.3. Astım ve Solunum Yetmezliği İlişkisi	28
2.3.1. Yoğun Bakıma Yatış Endikasyonları	28
3. HASTALAR VE YÖNTEM	31
3.1. Hasta Grubu ve Tanımlamalar	31
3.2. İstatistiksel Analiz	32
4. BULGULAR	33
4.1. Hasta Özellikleri	33
4.2. Yeni Tanılar	34
4.3. Başvuru Anındaki Bulgular	35

4.4. İzlem	36
4.5. Yoğun Bakım Ünitesine Yatışta Başlanan Tedaviler	38
5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	49
KAYNAKLAR	50

SİMGELER VE KISALTMALAR

AAA	Abdominal aort anevrizması
ACE	Anjiotensin dönüştürücü enzim
AF	Atrial Fibrilasyon
BIPAP	İki Seviyeli Pozitif Havayolu Basıncı
BNP	Beyin Natriüretik Peptid
BPH	Benign Prostat Hipertrofisi
EF	Ejeksiyon Fraksiyonu
EKO	Ekokardiyografi
FEV1	1. Saniyede Zorlu Ekspiratuar Volüm
FVC	Zorlu Vital Kapasite
GÖRH	Gastroözefageal Reflü Hastalığı
HT	Hipertansiyon
İKS	İnhaler Kortikosteroid
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KBY	Kronik Böbrek Yetmezliği
KKY	Konjestif Kalp Yetmezliği
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LABA	Uzun Etkili Beta Agonistler
IMV	İnvaziv Mekanik Ventilasyon
NPPV	Noninvasive Positive Pressure Ventilation
NIV	Noninvaziv Mekanik Ventilasyon
NSAİİ	Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaç
PEF	Tepe Ekspiratuar Akım Hızı
PTE	Pulmoner Tromboemboli
SABA	Kısa Etkili Beta Agonist
SFT	Solunum Fonksiyon Testi
TY	Triküspit Yetmezliği
ÜHÖS	Üst Havayolu Öksürük Sendromu
YBÜ	Yoğun Bakım Ünitesi

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Astımda hava yollarındaki inflamatuvar cevap ve hava yolu yeniden yapılanması (remodelling)	8
Şekil 2.2. Hava yolu inflamasyonu, klinik semptomlar ve astımın patogenezi arasındaki ilişki.	9
Şekil 2.3. Kontrole dayalı tedavi yaklaşımı.....	23
Şekil 2.4. Acil serviste astım atak tedavisi.....	27
Şekil 5.1. Yatış PaCO ₂ 'si ile PaCO ₂ değişimi arasındaki ilişki a: Tüm hastalarda; b: Yaşayanlarda; c: Ölenlerde.....	44
Şekil 5.2. Yatış HCO ₃ 'ü ile HCO ₃ değişimi arasındaki ilişki a: Tüm hastalarda; b: Yaşayanlarda; c: Ölenlerde	45
Şekil 5.3. Yatış pH'sı ile pH değişimi arasındaki ilişki a: Tüm hastalarda; b: Yaşayanlarda; c: Ölenlerde	45

TABLULAR

Tablo 2.1. Astımdan şüphelenilen veya astım tanısı almış bir kişide sorgulanması gerekenler.....	10
Tablo 2.2. Tedavi öncesi astım ağırlık sınıflaması.....	16
Tablo 2.3. Astım kontrol değerlendirilmesi.....	18
Tablo 2.4. Astım tedavisinde kullanılan ilaçlar.....	19
Tablo 2.5. Astım atağının ağırlık derecesinin değerlendirilmesi.....	25
Tablo 4.1. Eşlik eden komorbiditeler.....	33
Tablo 4.2. Başvuru anında almakta oldukları astım tedavileri.....	34
Tablo 4.3. Hastaların YBÜ'de saptanan atak sebepleri.....	34
Tablo 4.4. Giriş ve çıkış anındaki AKG değerlerinin yaşayan ve ölenlerde değerlendirilmesi.....	37
Tablo 5.1. PaCO ₂ , HCO ₃ ⁻ , pH değerlerinin yatış ile değişimleri arasındaki ilişki.....	43

1. GİRİŞ

Astım nedeni henüz tam olarak anlaşılamamış, hava yolu inflamasyonu ve bronş hiperreaktivitesiyle ilişkili kronik inflamatuvar bir hastalıktır (1) . Aralıklı nefes darlığı, öksürük, hışıltı ile karakterizedir. Alerjen, egzersiz, viral enfeksiyon gibi tetikleyicilere maruziyet sonrasında bu semptomlar artar. Tetikleyicilere maruziyetin ortadan kalkmasıyla bu şikayetlerin gerilemesi astım tanısı lehine bir bulgudur. Astım açıklanamayan kronik öksürüğün de sık nedenlerindedir (2) . Ülkemizde astım prevalansının çocukluk döneminde %5-10, yetişkin dönemde %2-6 civarında olduğu bildirilmiştir.

Astım için risk faktörleri kişisel faktörler (genetik yatkınlık, cinsiyet, obezite) ve çevresel faktörlerden (alerjenler, solunum sistemi infeksiyonları, sigara dumanı maruziyeti, mesleki ajanlar, hava kirliliği, beslenme) oluşmaktadır. Tüm dünyada tanı problemi yaratan bir hastalıktır. Tanıda anamnez, fizik muayene, solunum fonksiyon testleri (erken ve geç reverzibilite testleri), bronş provokasyon testi, egzersiz testi, deri testleri veya serumda spesifik IgE ölçümü kullanılır. Astımlı hastada öksürük, nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi ve hışıltılı solunum gibi semptomların ortaya çıkması ya da bu semptomların artması ve semptomlara paralel olarak solunum fonksiyonlarında bozulmaların oluşmasına "astım atağı" denir. Astım atağının ağırlığı semptomlarda basit artışlardan, ölümlü sonuçlanan solunum yetmezliğine kadar değişebilir. Atak tedavisinde en önemli nokta hastanın nöbetin başladığını erken farkedip, uygun tedaviyi evde en kısa sürede başlamasıdır. Evde başlanan tedavi ile atak kontrol altına alınamazsa hasta hastaneye başvurulmalıdır. Atağın ağırlık derecesine göre gerekli tedaviler başlanır ancak her zaman başarılı olunamayabilir ve hastaların bazen solunum yetmezliği tablosu ile yoğun bakım servislerinde izlenmesi gerekebilir. Atakların ağırlık dereceleri ve hastaların tedaviye verdikleri yanıtlar farklı olabilmektedir (3) . Astım, tanısı konulduktan sonra klinik olarak ağırlık derecesine göre tedavi başlanması gereken bir hastalıktır. Tedavinin devamlılığı atakların önlenmesi açısından önemlidir . Astımda ilaç tedavilerinin son yıllarda belirgin iyileşmesi ve hastaların bilinç düzeyinin

artmasıyla atak nedeniyle yoğun bakıma yatışlar gittikçe azalmakta, tedaviler ayaktan da yapılabilmektedir.

Bu çalışma ile astım atak nedeniyle yoğun bakım ünitemizde takip edilen hastaların genel özellikleri incelenerek yaş, cinsiyet, eşlik eden komorbiditeleri, astım süreleri, kullandıkları astım ilaçları ve diğer ilaçlar, atakların sebepleri, yoğun bakımda aldıkları medikal tedaviler ve varsa NIV/IMV tedavilerinin incelenmesi, bunlarla mortalite ve hastanede kalış süreleri arasında bir ilişki olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Astım

2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Astım klinik, fizyolojik ve patolojik özelliklerine göre tanımlanan bir hastalıktır. Nöbetler halinde gelen nefes darlığı, hışıltılı solunum ve sıklıkla bunlara eşlik eden öksürük klinik özellikleridir. Astımın başlıca fizyolojik özelliği hava akımı kısıtlanması ile karakterize hava yolu daralmasıdır. En belirgin patolojik bulgu ise bazı olgularda kalıcı yapısal değişikliklerin de eşlik ettiği kronik hava yolu inflamasyonudur. Astım oluşumunda genetik ve çevresel faktörlerin birlikte rol aldıkları bilinmesine karşın etyopatogenezi henüz tam açıklığa kavuşmamıştır. Bu nedenle tanımı büyük ölçüde hastalık özelliklerini tarif edici niteliktedir.

Havayolu inflamasyonunun yol açtığı fonksiyonel değişikliklere göre yapılan astım tanımı şöyledir: Astım hava yollarının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Kronik inflamasyon, özellikle gece veya sabahın erken saatlerinde meydana gelen tekrarlayıcı hırıltılı solunum, nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi ve öksürük ataklarına neden olan hava yolu aşırı duyarlılığı ile ilişkilidir. Bu ataklar kendiliğinden veya tedavi ile geri dönüşlü, değişken bir hava yolu obstrüksiyonu ile birlikte (4) .

Astımın dünyada yaklaşık 300 milyon kişiyi etkilediği düşünülmektedir. Dünyanın farklı bölgelerinden bildirilen çok sayıda araştırma sonuçları, prevalans oranlarında büyük farklılıklar göstermektedir. Çocuk ve erişkinler için nispeten standardize ve karşılaştırılabilir yöntemlerle yapılan araştırmalarda, bu rakamların farklı ülkelerde %1-18 arasında değiştiği bulunmuştur. Bazı ülkelerde artış trendi göstermektedir. Dünya Sağlık Örgütü tarafından astımdan dolayı dünyada yılda 15 milyon sakatlığa ayarlanmış yaşam yılı kaybı (DALY) olduğu bildirilmiş olup bu rakam dünyadaki tüm hastalıklara bağlı toplam kayıpların %1'ine karşılık gelmektedir. Astımdan dolayı dünyada yılda yaklaşık 250.000 kişinin öldüğü tahmin edilmektedir.

Astım prevalansı ülkemizde şehirler ve bölgeler arasında önemli farklılıklar göstermektedir. Genelde kıyı kesimleri, şehirler, büyük metropoller

ve düşük sosyoekonomik yaşam koşullarında daha sıktır. Çocuklukta erkeklerde, erişkin dönemde kadınlarda biraz daha sıktır. Ülke çapında morbidite, mortalite ve maliyete ilişkin net bilgiler yoktur. Türkiye’de çocukluk çağında 1992-2004 yılları arasında, yayımlanmış bir metaanalizde hışıltı semptomunda yıllar içinde artış eğilimi olduğu görülmüştür (1,5-7) .

Ankara’da 183 çocuk astımlıda yapılan bir aştırmada astımın şiddeti, koruyucu ilaçların kullanımı, acil servis başvurusu ve hastane yatışı maliyetle ilişkili bulunmuştur (8) . Ülkemizde erişkinlerde yapılan çok merkezli PARFAIT çalışmasında astım, hışıltı, alerjik rinit ve egzemanın erkeklerde görülme sıklığı sırasıyla %8.5, %13.5, %17.5 ve %10.8 iken kadınlarda %11.2, %14.7, %21.2 ve %13.1 olarak bildirilmiştir (9) .

2.1.2. Risk Faktörleri

Risk faktörleri; kişiyi astıma yatkın kılan kişisel faktörler ve genetik olarak astıma yatkın olanlarda astım gelişimine yol açan çevresel faktörler olmak üzere iki grupta toplanmaktadır. Astım gelişmesine yol açan faktörlerin yanı sıra astım semptomlarını tetikleyen faktörler de vardır. Astımın ortaya çıkmasında etkili risk faktörlerinin başında genetik faktörler gelir. Astım alevlenmesine yol açan faktörler ise genellikle çevresel olanlardır. Genlerin hem kendi aralarında, hem de çevresel faktörler ile etkileşerek bireyin astıma eğilimini arttırdıkları düşünülmektedir.

Kişisel faktörler

Genetik

Astımın genetik bir hastalık olduğuna dair yeterince veri bulunmaktadır. Anne babadan birinin astımlı olması durumunda çocukta astım görülme riski %20-30’a yükselmekte, anne ve babanın her ikisinin de astımlı olması durumunda bu risk % 60-70’e ulaşmaktadır. Çeşitli kromozomlar üzerinde astım ile ilişkili bölgeler tayin edilmişse de astım veya atopi ile ilişkili spesifik bir gen henüz bulunamamıştır.

Obezite

Obezite de son yıllarda astım için risk faktörü olarak bildirilmektedir. Yağ dokusunda bulunan leptin gibi bazı mediatörlerin hava yolu fonksiyonunu etkilemesi ve astıma eğilimi artırması söz konusu olabilir.

Cinsiyet

Erkek cinsiyet çocukluk dönemi astımı için önemli bir risk faktörüdür. On dört yaşından önceki dönemde astım prevalansı erkek çocuklarında kız çocuklarının yaklaşık iki misli olarak bulunmuştur. Yaş ilerledikçe bu fark kapanmakta, yetişkin döneme gelindiğinde astım kadınlarda daha sık görülür hale gelmektedir.

Çevresel faktörler

Alerjenler, enfeksiyonlar, mesleksel ajanlara maruziyet, sigara, dış ve iç ortam hava kirliliği ve diyetin, astım oluşumunda direk rol oynadıkları ispatlanamasa da astım gelişimini hızlandırdıkları, astımlı olanlarda semptomatik hale gelme ve semptomların kötüleşmesine sebep oldukları bilinmektedir. Astımdaki “hijyen hipotezi” de erken çocukluk döneminde enfeksiyonlara maruziyetin, çocuğun immün sistemini “nonallerjik” yola kanalize edeceğini ve astım ile diğer allerjik hastalıkların riskini azaltabileceğini ileri sürmektedir (10) . Bununla paralel olarak, kırsal kesimde yetişen çocuklarda, astım prevalansı genel olarak düşük bulunmuştur. Atopi ve viral enfeksiyonlar arasındaki ilişki oldukça karmaşıktır. Atopik durum, alt solunum yollarının viral enfeksiyonlara olan cevabını etkilemekte, daha sonra viral enfeksiyonlar allerjik duyarlanmanın oluşumuna katkıda bulunmaktadır. Bu etkileşim bireyler eş zamanlı olarak allerjenlere ve viral enfeksiyonlara maruz kaldıklarında ortaya çıkmaktadır. Mesleksel ajanlara baktığımızda ise üç yüzden fazla maddenin mesleksel astım ile ilişkili olduğu bulunmuştur (11) .

Sigara kullanımı ve/veya dumanına maruziyet, astımlılarda akciğer fonksiyonlarındaki bozulmanın şiddetlenmesi, astım semptomları ve ağırlığında artışa yol açmaktadır (10,12) . Annenin sigara içmesinin bebeğin akciğer gelişimini olumsuz etkilediği ve anneleri sigara içen infantların, hayatlarının ilk yılında hışıltı geçirme olasılıklarının 4 kat arttığı bildirilmektedir (10,13) . Dış ortam hava kirliliği ile astım arasındaki nedensel ilişki halen tartışmalıdır. Hava kirliliğinin olduğu ortamda büyüyen çocuklarda akciğer gelişimi kısıtlı olmakla beraber, bunun astıma yol açıp açmadığı bilinmemektedir. Diğer yandan, astım alevlenmeleri ve astıma bağlı hastane başvuruları ile hava kirliliği düzeylerindeki artışlar arasında ilişki olduğu bir

çok çalışmada gözlenmiştir. İç ortamdaki hava kirleticileri ve alerjenler (gaz ve 'biomass'dan kaynaklanan duman ve buharlar, küf ve hamam böceği) ile de benzer ilişkiler gözlenmiştir (10,14) . Diyet açısından bakıldığında artmış oranlarda hazır gıda ile beslenme, düşük antioksidan (meyve, sebze) alımı, artmış n-6 poliansatüre yağ asidi (margarin ve bitkisel yağlarda bulunan) alımı, yetersiz oranlarda n-3 poliansatüre yağ asidi alımının (yağlı balıkta bulunan) son zamanlarda görülen astım ve atopik hastalıktaki artışa katkıda bulunduğu ileri sürülmektedir (15) .

2.1.3. Patogenez

Astım hava yollarının inflamatuvar bir hastalığı olup karakteristik patofizyolojik değişikliklerle sonuçlanan birçok inflamatuvar hücre ve mediatörleri içerir (16) . Bu inflamasyonun hava yolu hiperreaktivitesi ve astım semptomları ile güçlü ilişkisi de bilinmektedir.

Hava yolu inflamasyonun temel özellikleri

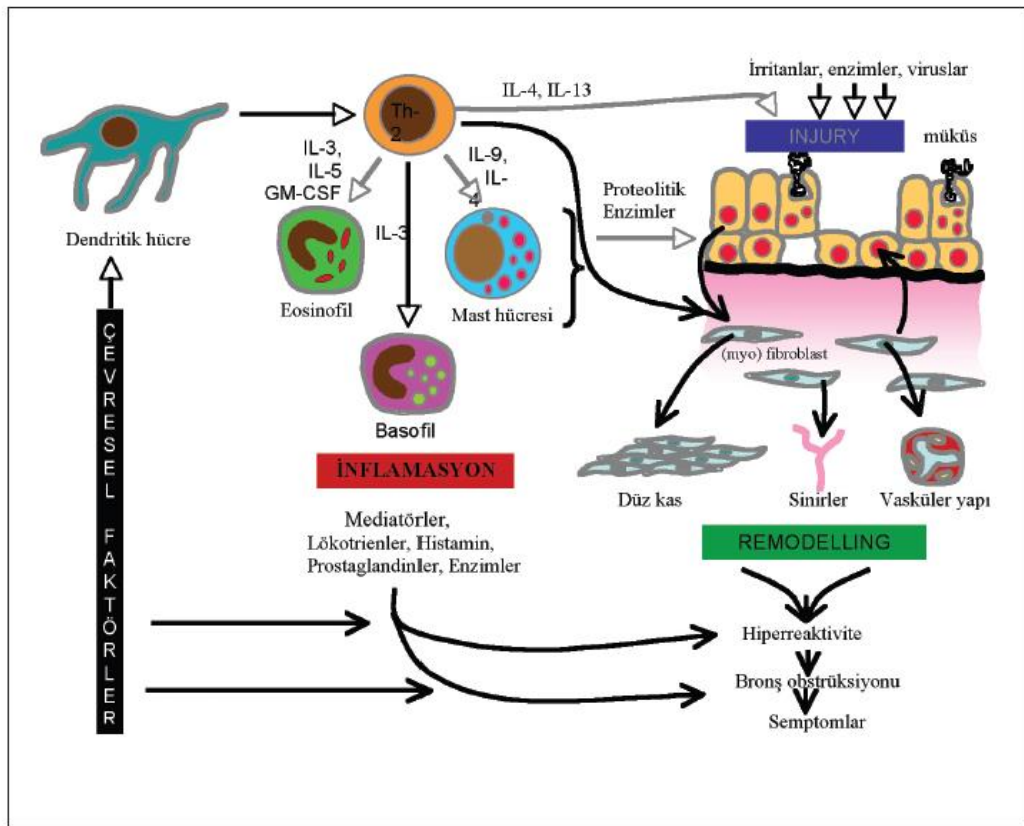
Semptomlar epizodik olsa da astımdaki hava yolu inflamasyonu sürekli ve astım şiddeti ile inflamasyonun yoğunluğu arasındaki ilişki de net olarak gösterilememiştir (17) . İnflamasyon bütün hava yollarını etkiler ama fizyolojik etkileri orta boy bronşlarda en belirgindir. Hava yollarındaki inflamasyon paterni, allerjik, non-allerjik, veya aspirinle indüklenen olmak üzere astımın bütün klinik formlarında ve bütün yaş gruplarında benzer görünmektedir.

Mast hücreleri, eozinofiller, T lenfositler, dendritik hücreler, makrofaj ve nötrofiller inflamasyonda rol alan inflamatuvar hücreler olup ayrıca epitel, düz kas, endotel hücreleri, fibroblastlar, miyofibroblastlar ve hava yolları sinirleri de inflamasyonda rol alan yapısal hücrelerdir. Astım patogenezinde rol alan anahtar mediatörler kemokinler, sisteinil lökotrienler, IL1 β , TNF- α , GM-CSF, IL4, IL5 ve IL13'ü içeren sitokinler, histamin, nitrik oksit ve prostaglandin D2'dir. Astım hastalarının hava yollarında inflamatuvar cevaba ek olarak, hava yolu yeniden yapılanması (remodelling) olarak adlandırılan karakteristik yapısal değişiklikler de olmaktadır (18,19) . Bu değişikliklerin bir kısmı astımın ağırlığı ile ilişkilidir ve hava yollarında rölatif olarak irreverzibil darlıkla sonuçlanabilir. Bazal membran altında kollajen lifleri ve proteoglikanların

birikimine bağlı olarak astımlılarda subepitelyal fibrozis oluşur. Aynı zamanda hava yolu düz kasında artış, kan damarlarında proliferasyon ve mukus sekresyonunda artış olur (20) (Şekil 2.1).

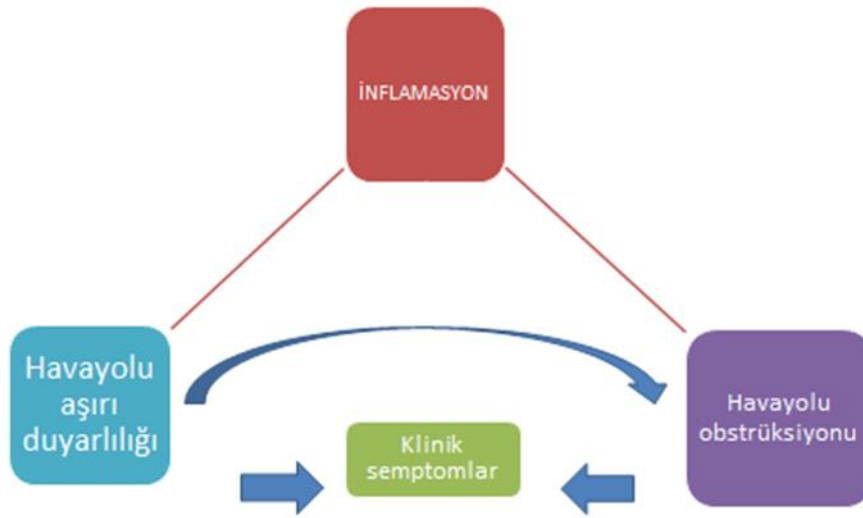
Fizyopatoloji

Hava yolu daralması semptom ve fizyolojik değişikliklere yol açan asıl olaydır. Hava yollarındaki düz kas kontraksiyonu, ödem, yeniden yapılanmaya bağlı duvar kalınlaşması, mukus sekresyonu artışı ve bunun oluşturduğu tıkaçlar hava yolu daralmasını ortaya çıkarır. Astım tanımının bileşenlerinden biri olan hava yolu aşırı duyarlılığı astımlı hastanın hava yollarının normalde zararsız olan bir uyarana karşı daralmayla cevap vermesidir. Bu daralma da değişken hava akımı kısıtlanmasına ve aralıklı semptomlara neden olur. Hava yollarındaki bu aşırı duyarlılık hem inflamasyon hem de hava yollarının onarımı ile ilişkili olup, tedavi ile kısmen geri dönebilir. Astım patogenezinde göre artan inflamasyon havayolu aşırı duyarlılığını artırır, klinik semptomlar ortaya çıkar veya kötüleşir aynı şekilde inflamasyon hava yolu obstrüksiyonunu artırır bu da semptomların oluşmasına veya kötüleşmesine sebep olan bir kısır döngü oluşturur (Şekil 2.2).



Şekil 2.1 :Astımda hava yollarındaki inflamatuvar cevap ve hava yolu yeniden yapılanması (remodeling), Türk Toraks Derneği Astım Tanı ve Tedavi Rehberi 2010 dan alınmıştır.

Hava yolu aşırı duyarlılığının mekanizması için birkaç hipotez ileri sürülmüş olmakla birlikte, henüz tam olarak bilinmemektedir (19,20) . Hava yolu düz kas hücrelerinin hacimce artışı, inflamasyon ve ödem nedeniyle hava yolunun daralması, düz kas kontraksiyonu ve bronş aşırı duyarlılığı patogenezdaki basamaklardır.



Şekil 1.2 : Hava yolu inflamasyonu, klinik semptomlar ve astımın patogenezi arasındaki ilişki. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma–Summary Report 2007’ den alınmıştır.

2.1.4. Klinik Tanı ve Sınıflama

Doğru medikal tedavinin verilebilmesi için astım tanısının doğru konulması çok önemlidir. Tıbbi öykü, fizik muayene, akciğer fonksiyonlarının ölçülmesi ve erken reverzibilitenin gösterilmesi tanı için gereklidir (Tablo 2.1).

Semptomlar

Astım, KOAH gibi diğer obstrüktif akciğer hastalıklarıyla karışabildiği için tanıda anamnez çok önemlidir. Tanı, nöbetler halinde gelen nefes darlığı, hışıltı, öksürük ve göğüste baskı hissi gibi semptomların varlığı ile konur. Tanıda kullanılan SFT (solunum fonksiyon testi) ve akciğer grafileri gibi yardımcı tetkikler normal olabilir. Pozitif olmaları tanıyı destekler ancak negatif olmaları hastalığı ekarte ettirmez (21) .

Tablo 2.1 : Astımdan Şüphelenilen veya Astım Tanısı Olan Bir Kişide Sorgulanması Gerekenler- Türk Toraks Derneği Astım Tanı ve Tedavi Rehberinden Alınmıştır.

Semptomlar
<ul style="list-style-type: none"> • Öksürük • Hışıltılı solunum • Nefes darlığı • Göğüste baskı hissi • Balgam
Semptomların özelliği
<ul style="list-style-type: none"> • Mevsimsel, yıl boyu veya ikisi birlikte • Sürekli, epizodik veya ikisi birlikte • Başlangıç süresi, sıklığı (gece ve gündüz sıklığı, ayda veya yılda sayısı) • Günlük değişkenlik
Tetikleyen ve/veya şiddeti arttıran nedenler
<ul style="list-style-type: none"> • Viral solunum yolu enfeksiyonları • İç ortam alerjenleri (mantar, ev tozu akarları, hamam böceği, evcil hayvanlar ve bunların sekresyonları) veya dış ortam alerjenleri (polen gibi) • Mesleksi kimyasal ve alerjenler • Çevresel değişiklik (taşınma, iş değişikliği, seyahat etme, kullanılan malzemelerde değişiklik) • İritanlar (sigara dumanı, güçlü kokular, mesleksi kimyasallar, partiküller ve tozlar, buhar, gaz veya aerosoller) • Emosyonel faktörler (korku, kızgınlık, aşırı gülme veya ağlama) • İlaçlar (aspirin, beta-blokörler, NSAİİ) • Gıdalar, katkı maddeleri ve koruyucular (sülfidler gibi) • Hava koşullarında değişiklikler, soğuk havaya maruziyet • Endokrin faktörler (menstrasyon, hamilelik, tiroid hastalıkları)

Hastalığın gelişimi ve tedavi

- Başlangıç yaşı ve tanı
- Hava yollarında erken yaşlarda harabiyet öyküsü
- Hastalığın ilerlemesi (iyiye veya kötüye gidiş)
- Şu anda uygulanan tedavi planı ve cevap, atak planı
- Sistemik kortikosteroid kullanım ihtiyacı ve sıklığı
- Komorbid durumlar

Aile öyküsü

- Yakın akrabalarda astım, alerji, rinit, sinuzit veya nazal polip öyküsü

Sosyal öykü

- Yaşanılan konutun, işyeri, okul veya günün geçirildiği yerin özellikleri
- Sigara içimi
- Madde bağımlılığı olup olmadığı
- Eğitim düzeyi

Astımın hasta ve ailesi üzerine etkileri

- Planlanmış kontrollerin sıklığı (acil başvuruları, hastaneye yatış)
 - Hayatı tehdit eden atak sıklığı (entübasyon veya yoğun bakıma yatış)
 - İşe veya okula gidilemeyen gün sayıları
 - Aktivite kısıtlanması (özellikle spor ve performans gerektiren durumlarda)
 - Gece uyanma öyküsü
 - Büyüme, davranış, okul ve iş performansına, yaşam biçimine etki
 - Aile rutinleri ve aktiviteleri üzerine etki
 - Ekonomik etkisi
-

Hasta ve ailesinin hastalık hakkında izlenimleri

- Hasta, ailesi ve yakınının hastalık hakkında bilgileri, hastalığın kronik seyri ve tedavisi ile ilgili bilgi durumları
- Hastanın uzun süre ilaç kullanma ile ilgili algılama ve inançları
- Hasta ve yakınlarının hastalık ile başa çıkma yetenekleri
- Hasta, ailesi ve yakınlarının astım atak ciddiyetini tanıma yetenekleri
- Ekonomik kaynaklar
- Sosyokültürel inançlar

NSAİ: Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar

Fizik muayene

Hastaların fizik muayeneleri özellikle o an aktif şikayetleri yoksa normal olabilir, hırıltı-hışıltı, dinlemekle ronkus duyulabilir. Her zaman normal inspirasyonla ronkus duyulamayabilir bu nedenle muayene esnasında mutlaka zorlu ekspirasyon manevrası yaptırılmalıdır. Ciddi astım ataklarında ileri derecede azalmış ventilasyon ve hava akımı nedeniyle ronküs ve hışıltı duyulmayabilir. Bu durumdaki hastalarda atağın ciddiyetini gösteren siyanoz, uykuya meyil, konuşma güçlüğü, taşikardi, yardımcı solunum kaslarının kullanımı ve interkostal çekilmeler gibi diğer fizik inceleme bulguları da gözlenir (4) .

Fizik muayene esnasında mutlaka orofaringeal sistem ve burun muayenesi unutulmamalı, nazal polip, geniz akıntısı olup olmadığına da bakılmalıdır.

Astım fenotipleri

Astımın günümüzde birçok klinik fenotipi bulunmaktadır (22) . Önceleri ekstrensek (allerjik) ve intrensek (allerjik olmayan) astım şeklinde başlayan fenotipik yaklaşıma zamanla erken-geç başlangıçlı astım, öksürükle seyreden astım, egzersiz astımı, noktürnal astım, aspirine duyarlı astım, premenstrüel astım, steroide dirençli/bağımlı astım, brittle astım, mesleksi astım gibi fenotipler eklenmiştir. Bunlardan tanı konmayan astımlıların en büyük kısmını öksürükle seyreden astım oluşturur.

Öksürükle seyreden astım, kronik öksürük sebepleri arasında bulunan diğer kronik öksürük nedenlerinden ayırıcı tanısının yapılması gereken, tanısı ve tedavisi zor bir fenotiptir. Öksürükle seyreden astımın, öksürük ve balgam eozinofilisinin görüldüğü ama spirometrik inceleme ve hava yolu duyarlılığının normal olarak bulunduğu eozinofilik bronşitten ayırımının yapılması gerekir (23) . Kronik öksürük ayırıcı tanısında akla gelmesi gereken diğer durumlar postnazal akıntıya bağlı ÜHÖS (üst hava yolu öksürük sendromu), GÖRH (gastroözefageal reflü hastalığı), larengofaringeal reflü, ACE inhibitörü kullanımıdır (24) .

2.1.5. Tanı ve Takip İçin Kullanılan Testler

Solunum fonksiyon testleri

Spirometre ile ölçülen FEV1 (1. saniyede zorlu ekspiratuar akım hacmi) ve FVC (zorlu vital kapasite) değerleri ve PEFmetre ile belirlenen PEF (zirve ekspiratuar akım) ölçümleridir. FEV1, FVC ve PEF ölçümlerinin beklenen değerleri popülasyondan elde edilen yaş, cinsiyet ve boy parametrelerine göre belirlenir. Astımda bu ölçümler normal olabilir veya obstrüktif bulgular görülebilir.

Reverzibilite ve değişkenlik kavramları, spontan olarak veya ilaçlara yanıt sonucunda ortaya çıkan ve semptomlardaki değişikliklere paralel oluşan hava akımı kısıtlamasındaki değişiklikleri ifade eder. Reverzibilite terimi genellikle FEV1 (veya PEF) değerinde kısa (hızlı) etkili bronkodilatörlerin etkisiyle ortaya çıkan veya inhaler kortikosteroidler gibi kontrol edici ilacın uygulanmasından günler veya haftalar sonra daha yavaş ortaya çıkan düzelmeyi ifade eder (25) . Hava yolu obstrüksiyonu saptanan hastalarda kısa etkili beta-2 agonist olan 4 puf salbutamol (400 mikrogram) veya 4 puf terbutalin (1000 mikrogram) inhalasyonundan 15-20 dakika sonra FEV1'de bazal değere göre $> \%12$ veya > 200 ml, PEF değerinde $\%20$ artış olması hava akımı kısıtlılığının reverzibil olduğunu gösterir. Bazı hastalarda reverzibil hava akımı kısıtlanması 2-3 hafta oral kortikosteroid (20-40 mg/gün prednizolon) veya 6-8 hafta uygun doz inhaler steroid tedavisi sonrasında ortaya konulabilir. Tedavi sonrası FEV1 değerlerinde başlangıca göre $\%15$ artış görülmesi geç reverzibilite varlığı olarak değerlendirilir. Birçok hastalıkta

FEV1 değeri düşük bulunabileceğinden, hava akımı kısıtlılığı tanısını koymak için en uygunu FEV1/FVC oranının kullanılmasıdır. Bu oranın %75'den düşük bulunması hava yolu obstrüksiyonunu gösterir. Ciddi hava yolu darlığı olanlarda hava hapsi nedeniyle FVC değeri de azalabilir, FEV1/FVC oranı değişmeyebilir (4,26,27) .

Semptomların astımı düşündürdüğü fakat solunum fonksiyonlarının normal olduğu hastalarda metakolin, histamin, adenozin, mannitol veya egzersiz ile bronş provokasyonu astım tanısının konmasına yardımcı olabilir. Test sonucu genellikle FEV1'de başlangıca göre %20 veya daha fazla azalmayı provoke eden doz (veya konsantrasyon) şeklinde ifade edilir. Bu test astım için duyarlıdır fakat özgül değildir yani testin negatif olması, inhaler kortikosteroid kullanmayan bir hastada, astımın ekarte edilmesi açısından yararlıdır fakat pozitif test her zaman hastanın astım olduğu anlamına gelmez. Çünkü hava yolu duyarlılığı allerjik rinit, kistik fibrozis, bronşektazi veya KOAH gibi hastalıklarda da olabilir (2,4) .

Alerjinin değerlendirilmesi

Astım ile başta allerjik rinit olmak üzere diğer allerjik hastalıklar arasında güçlü bir ilişki vardır. Anamnezinde alerji düşünülen hastada ilk tercih edilecek yöntem deri prik testidir. Eğer hastanın anamnezi test sonuçları ile uygunluk göstermiyorsa bu değerlendirme anlam taşımaz (28,29) .

Allerjen ile spesifik bronş provokasyon testi, tüm dünyada çok az merkezde mesleksel astım tanısı ve akademik araştırmalar yönünden uygulanmaktadır. Yaşamı tehdit eden astım atağını tetikleyebileceğinden rutin olarak kullanılmamaktadır (28) .

Ülkemizdeki atopik astımlı hastaların çoğunda hemen hemen tüm dünya ülkelerindeki gibi ev tozu akarlarına karşı duyarlılık saptanmaktadır (29) . Spesifik IgE ölçümü, pahalı ve duyarlılığı düşük bir yöntemdir. Serum total IgE ölçümünün atopi tanısında kişisel bazda hiçbir değeri yoktur.

Diğer tetkikler

Hastaların ilk muayenesinde diğer hastalıkları ekarte etmek, ataklarda ise pnömoni ve pnömotoraks yönünden değerlendirmek amacıyla PA akciğer grafisi çekilmelidir. Grafi genellikle normal olup, ataklarda hiperinflasyon bulguları vardır. Hastanın düzenli kontrollerinde rutin grafi çekimi gerekmez (30) . Kanda eozinofili astım tanısı için spesifik değildir ve izlem için rutin kullanılması önerilmez (30) .

Ayırıcı tanı

Çocukluk çağı ve erişkin yaşlarda ayırıcı tanıları değişkenlik gösterebilir. Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken durumlar ise:

- Obstrüktif hava yolu hastalıkları: Başlıca KOAH ve bronşiektazi gibi
- Hiperventilasyon sendromu ve panik atak
- Obstrüktif olmayan akciğer hastalıkları: difüz parankimal akciğer hastalıkları gibi
- Üst hava yolu obstrüksiyonu ve yabancı cisim aspirasyonu
- Kronik öksürük nedenleri: ÜHÖS, GÖRH, laringofaringeal reflü gibi
- Akut bronşit ve bronşiolitler
- Vokal kord disfonksiyonu
- Akciğer dışı hastalıklar: Sol ventrikül yetersizliği gibi

KOAH tam reverzibil olmayan, genellikle ilerleyici ve akciğerin irritan partikül ve gazlara anormal inflamatuvar cevabı ile seyreden hava yolu hastalığıdır (31) . Belirgin sigara öyküsünün olması, atopi öyküsünün yokluğu, geç başlangıçlı olması ve hava yolu darlığının tam olarak geri dönüşümlü olmaması ile astımdan ayrılır. Ülkemizde astımlı hastaların 1/4'ünün halen veya geçmişte sigara içicisi olduğu gösterilmiştir (32) . Bu hastalarda fiks hava yolu darlığı gelişebilir ve hastalar KOAH'dan ayırt edilemeyebilir.

Üst solunum yolu enfeksiyonlarından sonra olan kronik öksürük öyküde yakın zamanda geçirilen üst solunum yolu hikayesinin olmasıyla, kronik sinüzit, postnazal akıntı, GÖRH, ACE inhibitörü kullanımı gibi durumlar ayrıntılı anamnez, spirometre, PEF takibi, reverzibilite durumu gibi parametreler kullanılarak, sol kalp yetersizliğine bağlı gelişen hışıltı, nefes

darlığı ve öksürükte ise ayrıntılı anamnez, fizik inceleme, spirometri, akciğer grafisi, EKG (elektrokardiyografi) ve EKO (ekokardiyografi) incelemeleri ile ayırıcı tanı yapılabilir. Astım tedavisinden fayda görülmediği durumlarda akla vokal kord disfonksiyonu, endobronşial lezyonlar, bronkopulmoner displazi, bronş tüberkülozu akla gelmeli, hasta toraks bilgisayarlı tomografi ile değerlendirilerek gerekirse bronkoskopi yapılmalıdır (30) .

2.1.6. Astım Sınıflaması

Astım intermittan, hafif persistan, orta persistan ve ağır persistan olarak sınıflandırılır (Tablo 2.2). Bu tanı anında kullanılan bir sınıflandırmadır, takiplerinde ağırlık derecesi değil kontrol kavramı kullanılmaktadır (4) . Çünkü hastalıkların ağırlık dereceleri zaman içinde değişebilmekte, semptomlar her zaman ağırlıkla korele olmayabilmekte ve ağırlık tedavi yanıtını öngörmede yetersiz olabilmektedir. Bu nedenle hastayı o anki semptom ve fonksiyonlarıyla değerlendirmenin hastalığın değişken doğasına aykırı olduğu sonucuna varılmıştır. Kontrole göre değerlendirme (Tablo 2.3)' te gösterildiği şekilde yapıp basamak tedavisi şeklinde düzenlenebilir.

Tablo 2.2 : Tedavi Öncesi Astım Ağırlık Sınıflaması

İntermittan
<ul style="list-style-type: none"> • Haftada birden az semptomlar • Kısa ataklar • Gece semptomları ayda ikiden az • FEV1 veya PEF \geq beklenenin %80'i • PEF veya FEV1 değişkenliği \leq %20
Hafif persistan
<ul style="list-style-type: none"> • Semptomlar haftada birden fazla, günde birden az • Ataklar aktivite ve gece semptomlarını etkileyebilir • Gece semptomları ayda ikiden fazla • FEV1 veya PEF \geq beklenenin %80'i

-
- PEF veya FEV1 değişkenliği < %20-30
-

Orta persistan

- Semptomlar günlük
 - Ataklar aktivite ve uykuyu etkileyebilir
 - Gece semptomları haftada birden fazla
 - Günlük hızlı etkili inhaler beta agonist kullanımı
 - FEV1 veya PEF beklenenin %60-80'i
 - PEF veya FEV1 değişkenliği > %30
-

Ağır persistan

- Günlük semptomlar
 - Sık alevlenme
 - Sık gece semptomları
 - Fiziksel aktivitelerde kısıtlanma
 - FEV1 veya PEF ≤ beklenenin %60'ı
 - PEF veya FEV1 değişkenliği > %30
-

Astım kontrolünde amaç sadece klinik semptomları kontrol altına almak değil alevlenmeler, akciğer fonksiyonlarında azalma, tedavinin yan etkileri gibi hastanın gelecekte beklenen riskini de kontrol altına almaya çalışmaktır (33) .

İnhale glukokortikosteroidler hem klinik kontrolü çok iyi sağlarlar hem de gelecekteki riski azaltırlar, ama bazı farmakolojik ajanlar klinik kontrolü daha iyi sağlar, bazıları da alevlenmeleri daha iyi azaltır. Hastaların fenotiplerine göre tedavi hedefleri belirlenip ona göre ilaç seğimi yapılmalıdır.

Astımın klinik kontrolünü belirlemek için birçok ölçütler geliştirilmiştir, rneğin Astım Kontrol Anketi (ACQ), Astım Kontrol Testi (ACT), ocukluk ağı Astım Kontrol Testi(C-ACT), Astım Tedavisi Değerlendirme Anketi (ATAQ), Astım Kontrolü Skorlama Sistemi bunlar arasında en sık kullanılanları olarak sayılabilir (4) .

Tablo 2.3: Astım Kontrol Değerlendirilmesi

Özellik	Kontrol altında (aşağıdakilerden tümünün karşlanması)	Kısmen kontrol altında (herhangi birinin bulunması)	Kontrol altında değil
Gündüz semptomları	Haftada ≤ 2 kez ya da yok	Haftada 2 kezden fazla	Bir haftada kısmen kontrol altında olan astım özelliklerinden 3 ya da daha fazlasının bulunması
Aktivitelerin kısıtlanması	Yok	Varsa	
Gece semptomları	Yok	Varsa	
Rahatlatici ilaç gereksinimi	Haftada ≤ 2 kez ya da yok	Haftada 2 kezden fazla	
Solunum fonksiyonları (PEF ya da FEV1)	Normal	Beklenen ya da bilinen en iyi değerin ≤ 80 'i	
Alevlenmeler	Yok	Yılda bir kez ya da daha fazla	Haftada bir kez

PEF: Tepe Ekspiratuar Akım Hızı, FEV1: 1.Saniyede Zorlu Ekspiratuar Volüm

2.1.7. Astım İlaçları ve Tedavisi

Astım tedavisinin amacı, klinik kontrolün sağlanması ve bunun sürdürülmesidir. Astım tedavisinde kullanılan ilaçlar kontrol edici ve rahatlatıcı (semptom giderici) ilaçlar olarak ikiye ayrılır (2,4,30) .

Tablo 2.4: Astım Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

	Kontrol edici	Semptom giderici
Etki	Antiinflamatuvar	Hızlı etkili
Kullanım	Her gün devamlı Uzun süre	Lüzumu halinde
İlaçlar	İKS LABA Sistemik steroid Yavaş salınımlı teofilin Kromonlar Anti-Ig E	SABA Kısa etkili teofilin Kısa etkili anti kolinerjikler

İKS: İnhaler kortikosteroid, LABA: Uzun etkili beta agonist, SABA: Kısa etkili beta agonist

Astım ilaçları uygulama yolu

Astım ilaçları erişkinlerde inhale, oral, parenteral (subkutan, intramuskuler veya intravenöz) yollar gibifarklı yollardan verilebilir. İnhaler tedavinin avantajı etken maddenin direk akciğerlere ulaşması, yüksek lokal konsantrasyonlara ulaşmaları ve sistemik yan etkilerinin daha az olmasıdır.

Astım için kullanılan inhale ilaçlar; basınçlı ölçülü doz inhale (34) , nefesle harekete geçen ÖDİ, kuru toz inhale (KTİ), ve nebülizasyon şeklinde bulunmaktadır. İnhalasyon cihazları, ilaçları alt solunum yollarına ulaştırabilme konusundaki etkinlikleri ile birbirinden ayrılmaktadır ve bu özellik aygıtın şekline, ilaç formülasyonuna, partikül büyüklüğüne, aerosolün hızına (aygıtı bağlı olarak) ve hastalara sağladığı kullanım kolaylığına bağlıdır (35,36) .

Kontrol edici ilaçlar

a) İnhaler Steroidler

İnhale steroidler günümüzde persistan astımın tedavisinde kullanılan en etkili antiinflamatuvar ilaçlardır. İnhaler steroidlerin astım semptomlarının (37) , havayolu aşırı duyarlılığının (38) , hava yolu inflamasyonunun (39) , atak sıklığı ve şiddetinin azalması (40) , astıma bağlı mortalitenin azalması (41) , yaşam kalitesi ve akciğer fonksiyonlarının artırılması, astımın kontrol

altına alınmasındaki etkinliği gösterilmiştir. Ancak bu ilaçlar astımda sürekli kullanım gerektirir, tedavi kesilecek olursa klinik kontrolde bozulma meydana gelir (42,43) . Daha yüksek dozların kullanılması astım kontrolü açısından yalnızca küçük bir ek yarar sağlamakta ama yan etki riskini artırmaktadır. İnhaler steroid tedavisine iyi uyum gstermeyenlerde ve sigara kullanan hastalarda daha yüksek dozlar gerekebilmektedir (44,45) .

İnhaler steroidlerin lokal yan etkileri orofaringeal kandidiyazis, ses kısıklığı (disfoni) ve st solunum yolu iritasyonuna bağlı oluşan öksürüktür. Kullandıktan sonra ağzı çalkalama ve spacer (hazne) kullanımı bu yan etkileri azaltabilir (2,10,30,35) . İnhaler steroidlerin akciğerlerden emilimi sistemik biyoyararlanımın bir bölümünden sorumludur. Yüksek dozda uzun süre kullanılan inhaler steroidlerin sistemik yan etkileri ciltte incelleme ve ekimoz (46) , böbrek üstü bezlerinin baskılanması (2,10,30,47) ve kemik mineral yoğunluğunun azalmasıdır (48,49) . Özellikle postmenopozal dönem kadınlarda tedaviye kalsiyum ve D vitamini eklenmesi önerilmektedir.

b) Lökotrien antagonistleri

Lökotrien antagonistlerinden montelukast ve zafirlukast ülkemizde bulunmaktadır. Bronkodilatör, antiinflamatuvar ve astım alevlenmelerini azaltıcı etkileri vardır (50-53) . Tedavi basamaklarında tek başına, hafif persistan düzeyde alternatif ilaç olarak kullanılabilmesiyle beraber özellikle inhaler steroidlere eklenebilmektedir.

Olgu sunumu olarak bildirilen Churg-Strauss sendromu gelişmesine sebep olduğuna dair bilgi ise sistemik ve/veya inhaler steroid dozunun azaltılmasıyla bu sendromun ortaya çıkmasına bağlanmaktadır (54) .

c) Uzun etkili inhaler beta 2 agonistler

Formoterol ve salmeterol gibi uzun etkili inhaler beta2-agonistler hava yolu inflamasyonunu etkilemediği için tek başına kullanılmamalıdır. İnhaler steroidlerle birlikte kullanıldığında en yüksek etkiyi gösterir (55,56) . Tek başına inhaler steroid tedavisinin klinik semptomları kontrol altına alamadığı durumlarda inhaler uzun etkili beta agonist eklenmesi gece ve gündüz semptomlarında azalma sağlar, hızlı etkili beta 2 agonist eklenmesi ise alevlenme sayısında azalma (43,57-62) ve hızlı klinik kontrol sağlar. Daha

uzun süreli koruma sağladığı için uzun etkili beta 2 agonistler egzersize bağlı bronkospazmı önlemede de kullanılabilir (57) . Inhaler steroidle kontrol sağlanamazsa teofilin eklenmesi yarar sağlayabilir ancak, uzun etkili inhaler beta 2 agonist eklenmesine göre daha az etkilidir (63,64) .

Beta2-agonistlerin düzenli olarak kullanılması taşifilaksiye yol açabilir (58) . Ölüm riskinde artış yapabilecekleri için mutlaka steroid ile beraber kullanılmaları önerilir (59) .

d) Teofilin

Teofilin düşük dozlarda hafif antiinflamatuvar etkisi olan bir bronkodilatördür (65) . En sık görülen yan etkiler; bulantı ve kusma olup, bunun dışında gastrointestinal semptomlar, yumuşak dışkılama, kardiyak aritmi, konvülsif nöbet görülebilir. Plazma düzeyi bazı durumlardan ve ilaçlardan etkilenebilir bu açıdan da dikkatli olunmalıdır (66) .

e) Anti- IgE

Anti-IgE (omalizumab), inhaler steroidlerle kontrol altına alınamayan ağır allerjik astımı olan, perennial bir allerjene (akar, küf, ev hayvanı) duyarlı hastalarda endikedir (10,67) , serum total IgE düzeyi 30-700 IU/ml olan, 12 yaş üzeri ergen ve erişkin astımlılarda kullanılabilir (68) .

f) Sistemik steroidler

Astımda uzun süreli sistemik steroid tedavisinin terapötik indeksi (etki/yan etki) uzun süreli inhaler steroide göre daha düşüktür (69,70) . Oral yolun çizgili kas üzerine etkisi daha az, yarılanma ömrü daha kısa ve doz uygulaması daha esnek olduğu için parenteral (İM ya da İV) yola tercih edilmelidir.

Sistemik yan etkiler osteoporoz, hipertansiyon, diyabet, hipotalamo-hipofizer-adrenal aksın baskılanması, obezite, katarakt, glokom, deride stria oluşumu ve deri incilmesi, kolay berelenme ve kas zayıflığıdır. Uzun süreli sistemik steroid kullanan astım hastaları osteoporoz açısından önleyici tedavi almalıdır (71) .

g) Diğer kontrol edici tedaviler

Düşük doz metotreksat, siklosporin, makrolid antibiyotikler, alerjen immunoterapisi, seçilmiş sınırlı hastada kullanılabilen tedavilerdir (72,73) .

Semptom giderici ilaçlar

Hızlı etkili inhaler beta agonistler, sistemik steroidler(5-10 gün gibi kısa süreli), kısa etkili antikolinergik ilaçlar(ipratropium) ve kısa etkili teofilin sayılabilir.

Astım tedavisinde ilaç tedavilerinin yanında hekim-hasta işbirliği ve hasta eğitimi de önemli basamaklardandır (74) . Farmakolojik tedavi astımda kontrolün sağlanması ve yaşam kalitesinin artırılmasında oldukça etkilidir. Buna rağmen astım gelişmesinin engellenmesi, semptomların kontrol altına alınması ve atakların önlenmesi adına risk faktörleri ile temasın ortadan kaldırılması veya azaltılmasına yönelik önlemler mümkün olduğunca uygulanmalıdır. Genel olarak allerjenlerle tetiklenen semptomları olan allerjik astımlı hastalarda allerjenlerden korunma tedavideki ilk basamak önerilerdendir. Astımlılarda iç ortam allerjenlerine maruziyetin atak oluşmasında önemli yeri olduğu bilinmektedir (75,76) . Mesleki astımlılarda maruziyet süresinin kısalması ile semptomların daha fazla düzeldiği belirtilmektedir. Bu nedenle iş ortamındaki maruziyetlerin önlenmesi gereklidir (77) . Astımlı hastalara rutin influenza aşısı yapılması tartışmalı bir konu olmakla beraber ağır astımlı hastalara önerilmelidir (78) .

2.1.8. Astımın Değerlendirilmesi ve İzlemi

Astım tedavisinin amacı klinik kontrolü sağlamaktır. Daha önce hiç tedavi almamış hastada ilk kez başlanacak olan tedavi astımın ağırlığına göre ayarlanır. Olgu hafif intermittan ise başlangıç tedavi 1. basamaktan, hafif persistan ise 2. basamaktan, orta persistan ise 3. basamaktan, ağır persistan ise 4-5. basamaktan başlanmalıdır. Yeni tedavi başlanan astımlılar 4 haftada bir değerlendirilerek tedavinin yeterli astım kontrolü sağlayıp sağlamadığı değerlendirilmelidir (2,30) (Bkz Tablo 2.3). Kontrol sağlanana kadar tedavi her kontrolde basamak yükseltılarak tekrar düzenlenmelidir (10) Kontrolle dayalı tedavi yaklaşımı Şekil 2.2 de gösterilmiştir. Astım kontrolünü

değerlendirmede standardize edilmiş bazı anketler kullanılabilir. Bunlar ACT(Astım Kontrol Testi), ACQ(Astım Kontrol Ölçeği) dir. ACT=25 veya ACQ ≤ 0.75 ise kontrol altında astım, ACT:20-24 arasında, ACQ: 0.75-1.50 arasında ise kısmen kontrol altında, ACT ≤ 19 veya ACQ ≥ 1.5 ise kontrol altında olmayan astım olarak değerlendirilir (79-81) .

Kontrol düzeyi	Tedavi
Kontrol altında	Kontrolü sağlayan en düşük basamağa* ulaşarak kontrolü sürdür
Kısmen kontrol altında	Kontrolü sağlamak için basamak* arttırmayı düşün
Kontrol altında değil	Kontrol sağlanıncaya kadar basamak* artır
Alevlenme	Alevlenme tedavisi uygula

*Astım tedavisinin basamakları



1. Basamak	2. Basamak	3. Basamak	4. Basamak	5. Basamak**
Hasta eğitimi Çevresel Kontrol				
Gerektiğinde hızlı etkili β_2 -agonist				
Kontrol edici tedaviye gerek yok	İlk seçenek kontrol edici tedavi			
	Düşük doz İKS*	Düşük doz İKS+ uzun etkili β_2 -agonist	Orta - yüksek doz İKS+ uzun etkili β_2 -agonist	4. basamak tedavisine
	Alternatif tedavi	Alternatif tedavi	Yetersiz kalırsa eklenebilecekler	eklenebilecekler
	Lökotrien reseptör antagonisti	Orta doz İKS	Lökotrien reseptör antagonisti	Oral kortikosteroid (en düşük doz)
		veya	ve/veya	ve/veya
		Düşük doz İKS+ Lökotrien reseptör antagonisti	Yavaş salımlı oral teofilin	Anti Ig-E tedavisi***
	veya			
	Düşük doz İKS+ yavaş salımlı oral teofilin			

Şekil 2.3: Kontrole Dayalı Tedavi Yaklaşımı – TTD Astım Tanı ve Tedavi Rehberinden Alınmıştır

Hastalar klinik olarak kontrol altına alındıktan sonra kontrolün sürdürülebilmesi için üç ayda bir kontrollerle izlenmelidir. Alevlenmeler sonrasında ise iki hafta sonra hasta kontrole çağrılmalıdır. Uygun tedavi ile astım semptomları 1-2 haftada düzelirken, 3-4 ayda ancak tam kontrol altına alınabilir (40,82) . Bu nedenle ancak 3-4 aydır kontrol altında olan hastada en düşük tedavi basamağı ve dozu belirlemek amacıyla tedavi azaltılıp basamak inilebilir. Daha erken doz azaltmaları astım kontrolünün bozulması ile sonuçlanabilir.

Zor Astım

Hastanın astım tanısı doğru ise, sigara içimi, alerjen maruziyeti, ilaçlar, mesleki maruziyetler, GÖRH gibi diğer durumlar kontrol edildikten sonra tedaviye uyum, inhaler tekniğin doğruluğu da kontrol edilmesine rağmen dördüncü basamak tedavi ile sık kurtarıcı ilaç gereksinimi ve sistemik steroid ihtiyacı olan olgular zor astım olarak tanımlanır (10,83) .

2.2. Astım Atak

2.2.1. Tanım

Astım atağı, astımlı bir hastada ilerleyen nefes darlığı, öksürük, hışıltı veya göğüste baskı hissi yakınmalarının ortaya çıkışı ve bunlara PEF, FEV1 azalması gibi SFT bozukluklarının eşlik etmesi olarak tanımlanır. Solunum fonksiyon testi bozuklukları atak varlığı ve ciddiyetinin en objektif göstergesidir. Atak tanısı, öykü ve fizik inceleme ile konur. Ayırıcı tanıda KOAH, hiperventilasyon sendromu, akciğer tromboembolisi, sol kalp yetmezliği gibi sık görülen klinik tablolar düşünülmelidir (10,30,84) .

2.2.2. Risk Faktörleri

Astım atağını tetikleyen sebepler arasında viral enfeksiyonlar, allerjenler, ilaçlar, egzersiz, soğuk hava, emosyonel durumlar sayılabilir (85,86) . Viral enfeksiyonlardan en sık görüleni rinoviruslar havayollarında eozinofil ve/veya nötrofil ağırlıklı inflamasyon oluşturarak astım atağını tetikleyebilirler. Aspirin, diğer nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ve beta blokerler ise astım atağını tetikleyen ilaçlar içinde en sık karşılaşılanlarıdır.

2.2.3. Tedavi

Astım atağının şiddeti hastanın ilk görüldüğü andaki fizik muayene ve bulgular, SFT, arteriel kan gazına göre hafif, orta, ağır, hayatı tehdit eden şiddette olmak üzere sınıflandırılır (10,87,88) (Tablo 2.5).

Tablo 2.5 : Astım Atağının Ağırlık Derecesinin Değerlendirilmesi-TTD Astım Tanı ve Tedavi Rehberinden alınmıştır

Bulgu/semptom	Hafif	Orta	Ağır	Hayatı tehdit eden
Nefes darlığı	Eforla Yatabilir	Konuşurken oturmayı tercih eder	Dinlenmede öne eğilmiş	
Konuşma	Cümleler	Kısa cümleler	Kelimeler	
Bilinç	Huzursuz olabilir	Çoğunlukla huzursuz	Çoğunlukla huzursuz	Çok huzursuz ve konfüzyon
Solunum hızı	Artmış	Artmış	>30/dakika	
Yardımcı solunum kaslarının katılımı	Genellikle yok	Genellikle var	Genellikle var	Torakoabdominal paradoks hareket
Hişiltılı solunum	Genelde ekspirasyon sonunda	Belirgin	Belirgin	Sessiz akciğer
Nabız/dakika	<100	100-120	>120	Bradikardi
Pulsus paradoksus	Yok,<10mmHg	10-25 mmHg	>25 mmHg	Solunum kaslarının yorgunluğuna bağlı olarak bulunmaz
PEF*	>%80	%60-80	<%60* <100 L/dk	
PaO2(oda havası)	Normal	>60mmHg	<60mmHg	
Ve/veya PaCO2	<45mmHg	<45mmHg	>45mmHg	
SaO2(oda havası)	>%95	%91-95	<%90	

*Bronkodilatör sonrası % beklenen, % kendi en iyisi, PEF: Tepe ekspiratuar akım hızı, FEV1: 1. Saniyede zorlu ekspiratuar volüm, PaO2: Arteriel parsiyel oksijen basıncı, SaO2: Oksijen saturasyonu

Her bir ağırlık basamağında belirleyici olan parametrelerden hepsinin aynı zamanda olması şart değildir, birkaç tanesinin bir arada olması yeterlidir. Özellikle konuşma güçlüğüünün olması, SFT değerleri, SaO2 (oksijen saturasyonu), vital bulguların bozulmuş olması en önemli parametrelerdendir.

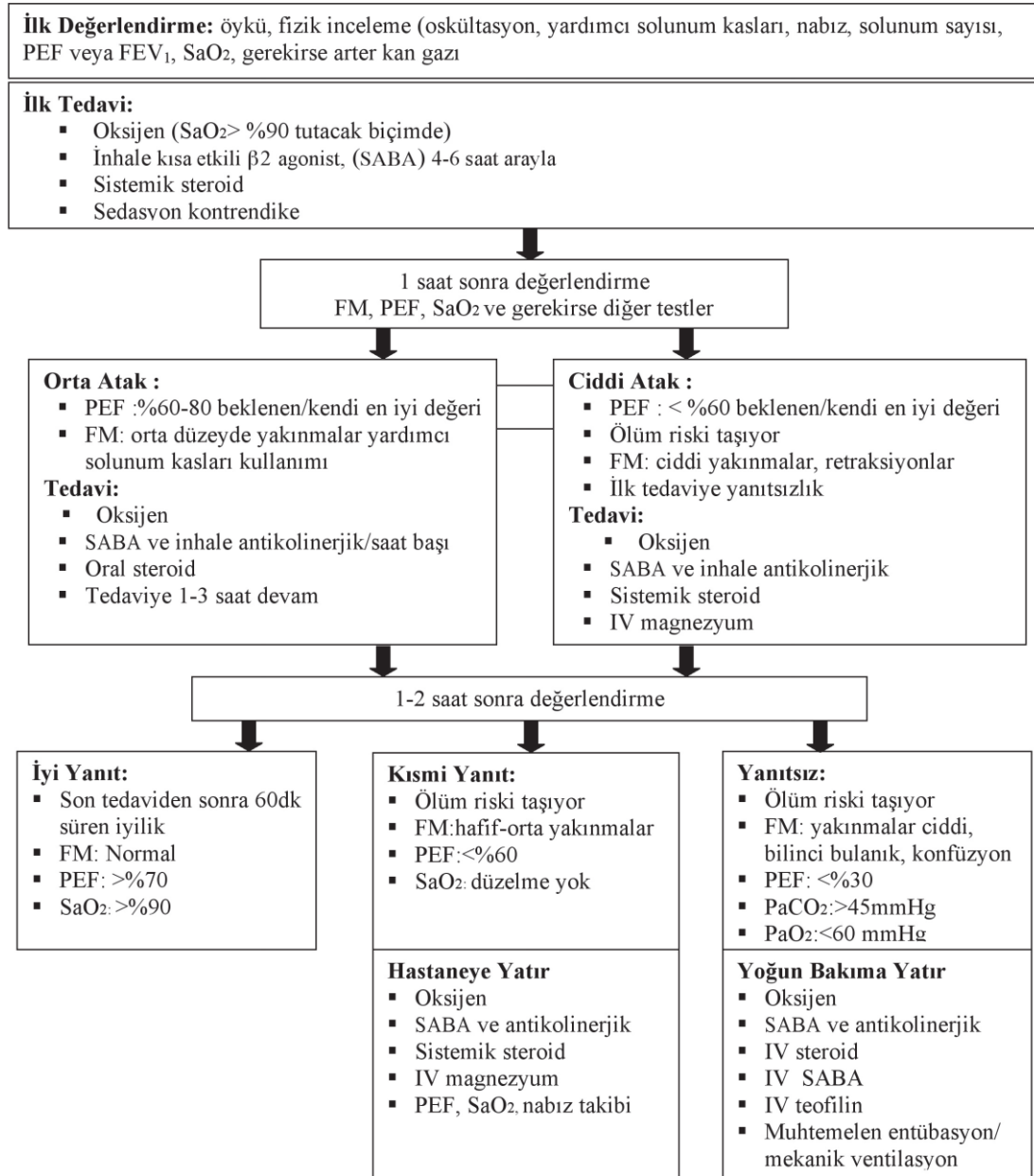
Daha önce astım atağı ile entübasyon öyküsü olanlar, son bir yılda hastaneye yatış veya acil servise başvuru hikayesi olanlar, oral steroid kullanmakta olan veya kullanmayı yeni bırakmış olanlar, inhaler steroid

kullanmayan veya yeni bırakmış hastalar, aşırı beta-2 agonist kullanan hastalar, psikiyatrik hastalığı olanlar, tedaviye uyumsuz hastalar, düşük sosyo-ekonomik düzey, kardiyovasküler veya eşlik eden başka bir akciğer hastalığı olanlar ölümcül atak için risk altındadırlar (2,10,85,89-91) .

Hafif veya orta düzeyde bir atak ise evde atak tedavisine başlanabilir. Hastalar evde PEF takibi yapmalıdırlar. Evde atak tedavisinde kısa etkili beta 2 agonistler spacer (ara odacık) veya nebülizatör aracılığıyla ilk bir saat içerisinde 20 dakika ara ile 2-4 puff uygulanır, yanıtı göre SABA doz ve sıklığı ayarlanır (90,92,93) . İlk bir saat içinde PEF değeri %80' in üzerine çıkmışsa ve bu iyilik hali 3-4 saat devam etmişse ek bir tedaviye gerek yoktur. İlk birkaç doz SABA tedavisi ile cevap alınamamışsa sistemik steroid tedavisi 0,5-1 mg/kg/gün prednizolon veya eşdeğeri dozunda başlanabilir, inhaler steroid dozunu iki kat arttırmanın ise yararı ispatlanamamıştır (2,94,95) .

Ağır atak sırasında ise hastalar hastanede tedavi edilmelidir. Hastanın bilinç durumunun ve konuşabilme halinin değerlendirilmesi, kısa bir anamnez hızlıca ilk yapılması gerekenlerdir. Hastanın düz yatamaması, yardımcı solunum kaslarını kullanıyor olması, solunum sayısı ve nabız hızının artmış olması, pulsus paradoksus ve siyanozun varlığı ağır astım atağını düşündürür. İlk PEF ölçümleri ve AKG analizleri yapılmalı, SaO₂>%90 olacak şekilde izlenmelidir, SaO₂' nin <%90 olması halinde hasta hastaneye yatırılarak tedavi edilmelidir (96) .

Acil serviste astım atak tedavisi Şekil 2.4 de gösterilmiştir. SaO₂ > %90 olacak şekilde başlangıçta nazal kanülle oksijen destek tedavisi verilmeli, ağır havayolu obstrüksiyonu olan olgularda CO₂'i arttırabileceğinden yüksek akımlı oksijen tedavisinden kaçınılmalıdır (90,96) . Atak tedavisinde seçilecek ilaçların başında SABA' lar gelmekte, 4-6 saat ara ile düzenli verilmelidirler, spacer ile 2-4 dakikada verilen 400 mcg salbutamol, jet nebülizatör ile 15-20 dakikada verilen 2,5 mg salbutamole eşdeğerdendir, bu nedenle spacer kullanımı jet nebülizatöre göre üstün görünmekte ve maliyet etkin bir seçenek olarak belirtilmektedir.



Şekil 2.4: Acil Serviste Astım Atak Tedavisi- TTD Astım Tanı ve Tedavi Rehberinden alınmıştır.

PEF: Tepe ekspiratuar akım hızı

FEV₁: 1.saniyede zorlu ekspirasyon hacmi

SaO₂: Oda havasındaki oksijen saturasyonu

SABA: Kısa etkili beta agonist

FM: Fizik muayene

PaCO₂: Parsiyel arteriel karbondioksit basıncı

PaO₂: Parsiyel arteriel oksijen basıncı

Tedavide SABA'nın yanına ipratropium eklenmesi PEF ve FEV1 değerlerinde daha hızlı bir düzelme sağlar, hastaneye yatışları azaltır (97,98) . Sistemik steroidler hafif atak dışında tüm ataklarda kullanılmalıdır, atağın düzelmesini hızlandırır. Hastanın oral alım bozukluğu, gastrointestinal yakınması yoksa oral form tercih edilmelidir, oral ve parenteral yol arasında etkinlik açısından bir fark yoktur. 40 mg/gün prednizolon dozu genellikle yeterli olmakta, >40 mg/gün dozların bir üstünlüğü bulunmamaktadır (90) .

Alternatif tedavi olarak magnezyum sülfat, intravenöz teofilin, heliox sayılabilir. Magnezyum sülfat düz kaslarda kalsiyum kanallarını bloke eder, kas kasılmasını engeller ve varolan spazmı çözer. Astım atak tedavisinde rutin olarak önerilmez ancak hastaneye başvuru anında PEF %25-30 olan ya da bir saatlik tedavi sonrasında PEF>%60 olamayan hastalarda hastaneye yatış oranlarını azaltabildiği gösterilmiştir (10,97,99) . İntravenöz teofilin SABA'lardan daha az etkilidir ve geniş bir yan etki spektrumu vardır bu nedenle atak tedavisinde pek yeri yoktur. Heliox ise helyum ve oksijen karışımından ibarettir, standart atak tedavisinde kullanım yeri henüz yoktur, daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (10) .

Ataklarda ateş, pürülan balgam, pnömoni veya sinuzit yoksa rutin olarak antibiyotik verilmemelidir. Mukolitik ve antihistaminik ilaçların da rutin atak tedavisinde yeri yoktur (30) .

2.3. Astım ve Solunum Yetmezliği İlişkisi

2.3.1. Yoğun bakıma yatış endikasyonları

Astım atak sırasında hasta acil serviste verilen tedaviye rağmen gittikçe kötüleşiyorsa, oksijen tedavisine rağmen PaO₂<60 mmHg ve/veya PaCO₂>45 mmHg ise, bilinç bozukluğu, siyanoz, sessiz akciğer mevcutsa, kalp ve solunum durması olmuşsa hastanın yoğun bakımda izlenmesi gerekmektedir (84) . Hastada yardımcı solunum kaslarının kullanımı ve buna bağlı solunum kaslarında yorgunluk gelişmişse, bilinci açık, koopere ise, aşırı öksürüğü ve balgamı yoksa, kusması yoksa, klinik olarak stabilse NIV uygulanabilir. Bilinç bulanıklığı hiperkarbiye bağlı ise etkin bir pozitif basınçlı

ventilasyon ile bilinci hızla düzelebileceğinden IMV'dan önce NIV denenmelidir. İlk bir saatte bilinç ve AKG'nda düzelme gözlenmesi gerekir, düzelme olmazsa IMV'a geçilmelidir. NIV'nun IMV'a göre avantajları bulunmaktadır. Daha az sedasyon gerektirmektedir, hasta konuşabilir, hastanın biraz sıvı alması, öksürmesi, ekspektore etmesi için işleme ara verilebilir, ventilatör ilişkili pnömoni açısından daha az risklidir (100,101) . NIV gelecek vaad eden bir yöntem gibi görünmesine rağmen hala rutin olarak kullanımı önerilmemektedir. Astımda NIV ile ilgili tecrübeler ve bu konuda literatürde yayınlanmış veriler oldukça azdır (102,103) . Sadece iki küçük randomize kontrollü çalışmada seçilmiş hastalarda, yakın monitörizasyon altında, yoğun bakım şartlarında uygulanabileceği bildirilmiştir (104,105) . Astım atak tedavisinde NIV uygulanmasının temel amacı entübasyona gidişi engellemeye çalışmak, solunum kasları üzerindeki yükün azaltılması ve uygulanan ilaçların etki edebilmesi için zaman kazanılmasıdır.

IMV ise fatal astımda entübasyon ve pozitif basınçlı ventilasyon uygulamalarından doğabilecek komplikasyonlar nedeniyle ideal bir tedavi yaklaşımı değildir ve mümkün olduğunca kaçınılmalıdır (106) . Astım atağındaki hastada entübasyon için gerekli standart arterial kan gazları değerleri bulunmamaktadır, hastanın göğüs karın paradoksik solunumunun olması, bilinç bulanıklığının olması veya gittikçe artması, hastanın solunum distresinde olması gibi durumlarda entübasyon için hazır olunmalıdır (107) . Astımda meydana gelen havayolu obstrüksiyonu ve hiperinflasyonu nedeniyle entübasyonun ve sonrasında ventilasyon desteğinin ehil ellerde yapılması gerekmektedir. IMV sonrasında oksijen saturasyonları \geq %90 olmalı (gerekirse %100 oksijen verilmeli), PaCO₂ yükselirse de sabırlı olunmalı, pH > 7.10 seviyesinde tutulmalı (gerekirse bikarbonat verilebilir), dinamik hiperinflasyon en aza indirgenmeli (solunum sayısı 8-12/dak, tidal volüm 6-8 mL/kg, inspiratuar akım hızı >60 L/dak, inspirasyon zamanı \leq 1-1.5 sn), tepe basıncı < 50 cmH₂O, plato basıncı < 35 cmH₂O), ekspirasyon sonu basıncı düşük değerlerle başlanmalı, hasta ve ventilatör uyumu için veya solunum yükünü kırmak için iv opioitler kullanılabilir (106) .

Astım atak ile hastaneye başvuran hastaların %20-30'unun hastaneye yatışı gerekmektedir. Atak düzeldikten sonra taburculuk kriterleri konusunda kesin bir görüş olmamakla beraber en az 3-4 saat kısa etkili beta agonistlere ihtiyacının olmaması, SaO₂'nin %90'ın üzerinde olması, fizik muayenesinin normal, vital bulgularının stabil, rahat yürüyebilir durumda olması, gece şikayetlerinin olmaması, PEF ve FEV₁ değerlerinin %70' in üzerinde olması durumunda taburcu edilebilirler.

Taburculuk esnasında inhaler kullanım tekniği öğretilmeli, kontrol edilmeli, ipratropium atak sonunda kesilmeli, sistemik steroid 7-10 güne tamamlanmalı, inhaler steroid ve LABA' ya devam edilmeli, atakları tetikleyen etkenlerden uzak kalması gerektiği belirtilmelidir (10,108,109) .

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1. Hasta Grubu ve Tanımlamalar

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hastanesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi'ne astım atağı ile başvuran erişkin hastalar bu çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya başlanırken Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu'nun onayı alındı (Onay tarihi ve numarası:10.04.2013; GO 13/207-10).

Ocak 2002 ile Aralık 2012 tarihleri arasında iç hastalıkları yoğun bakım ünitesine astım atağı nedeni ile yatırılan hastalar retrospektif olarak tarandı. Hasta bilgilerine bilgisayar kayıtlarındaki ve dosyalardaki epikrizlerden ulaşıldı. Başvuru anında giderek artan nefes darlığı tariflemeleri, öksürük, hırıltı, göğüste sıkışıklık hissi gibi semptomların biri veya birkaçının bir arada bulunduğu hastalar epikriz ve başvuru formlarından taranarak seçildi.

Tanı kodu astım olmasına rağmen kliniği yukarıda belirtildiği gibi astım atağı ile uyumlu olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Astım tanılarının hepsi hekim tanılarıydı. Hastaların yaş, cinsiyet, astım başlangıç yaşları, yoğun bakım ünitesine ilk yatışlarına kadar geçen süre, astım atak ile başvurduklarında kullandıkları ilaçları, astım atağına sebep olabilecek durumlar, eşlik eden komorbiditeler, APACHE II skorları, yoğun bakım ünitesinde kalış süreleri, yoğun bakımda aldıkları tedaviler, yoğun bakımdan taburcu oluş halleri, akciğer grafisi ve akciğer bilgisayarlı tomografi bulguları, yapılmışsa EKO, BNP, D-dimer değerleri toplandı. Verilerine ulaşılabilen 22 hasta çalışmaya dahil edildi.

Astım alevlenmeleri (astım atak veya akut astım) tanımı için progresif nefes darlığı, öksürük, wheezing, göğüste sıkışma hissi gibi şikayetlerinden birinin veya bir kaçının bir arada bulunması ile beraber giden epizodların varlığı esas alındı (30) . Vücut sıcaklığı için ≥ 38.3 °C'nin üzerindeki değerler veya en az iki kez 38°C ve üzeri değerler ateş, beyaz küre için >10000 $\mu\text{/L}$ lökositoz olarak tanımlandı. Pnömoni tanısı akciğer grafisinde infiltrasyon yanında ateş veya lökositozdan birinin daha bulunması ya da varsa toraks bilgisayarlı tomografisinde enfeksiyon ile uyumlu bulguların olmasıyla konuldu. BNP için KKY açısından 100 pg/ml üzerindeki değerler anlamlı

kabul edildi. Akciğer grafileri yoğun bakım hekimlerince değerlendirilmiş ve toraks bilgisayarlı tomografileri radyoloji bölümünce raporlanmıştı. EKO değerlendirmeleri kardiyoloji hekimlerince yapılmıştı.

3.2. İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistik, kategorik değişkenler için sayı ve oran ile sürekli değişkenler için ise ortalama \pm standart deviasyon, minimum-maksimum, çeyrek dilimlerin kesim noktası ile bildirildi. Mortalite ve tedavi grupları için yapılan karşılaştırmalarda kategorik değişkenler için ki-kare testi, sürekli değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerle ilgili karşılaştırmalarda hücrelerin %25'inde beklenen sayı 5'in altında olması durumunda Fisher'in kesinlik (Fisher's exact) testi uygulandı. Kan gazı değişimleri ile ilk ölçümler arasındaki ilişki non-parametrik (Spearman) korelasyon katsayısı ile değerlendirildi. Korelasyon grafikleri çizildi. İstatistiksel analizde SPSS 18.0 kullanıldı. Tüm karşılaştırmalarda istatistiksel anlamlılık için, iki taraflı testlerde, $p < 0.05$ kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Hasta Özellikleri

Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi'ne astım atağı nedeni ile yatırılan 22 hasta retrospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Dördü erkek, on sekizi kadın olan hastaların yaş ortalaması 71 ± 14 idi. Hastaların acil servise en sık başvuru nedeni hemen hepsinde olan nefes darlığıydı ve eşlik eden en sık kronik hastalık hipertansiyondu (%50). Astıma sık eşlik edebilen rinit ise sadece iki hastada vardı (Tablo 4.1). Tanı zamanından astım atak nedeniyle YBÜ' ne yatırıldıkları zamana kadar geçen süre ortalama $17 \pm 18,8$ yıl olduğu görüldü. Yoğun bakım ünitesine yattıkları zamanlara bakıldığında 6 hasta kış, 6 hasta sonbahar, 5 hasta yaz, 5 hasta ilkbahar aylarında yatmıştı.

Başvuru anında hastaların iki tanesi hariç diğerleri astım ilaçları kullanmaktaydı. Hastaların kullanmakta olduğu ilaçlar Tablo 4.2'de özetlenmiştir.

Tablo 4.1 : Eşlik Eden Komorbiditeler

Hastalık adı	n (%)
Hipertansiyon	11 (50)
Diyabetes Mellitus	6 (27,2)
KAH	4 (18,1)
KKY	4 (18,1)
Rinit	2 (9)
Diğer (AAA, bronşiektazi, guatr, AF, BPH, endometrium kanseri, KBY)	12 (54)

KAH: Koroner arter hastalığı, KKY: Konjestif kalp yetmezliği, AAA: Abdominal aort anevrizması, AF: Atrial fibrilasyon, BPH: Benign prostat hipertrofisi, KBY: Kronik böbrek yetmezliği

Tablo 4.2 : Başvuru Anında Almakta Oldukları Astım Tedavileri

İlaç Adı	n (%)
Hiç ilaç kullanmayan	2 (9)
Lüzum halinde SABA	1 (4,5)
İKS	4 (18,1)
İKS+LABA	8 (36,3)
Tiotropium	0 (0)
İKS+LABA+Tiotropium	6 (27,2)
Nebülizer ile İKS	1 (4,5)

SABA: Hızlı etkili beta agonist, İKS: İnhaler kortikosteroid, LABA: Uzun etkili beta agonist

4.2. Yeni Tanılar

Hastaların yoğun bakımdaki izlemleri sırasında en sık aldıkları yeni tanı 20/22 oranla pnömoni iken bir hasta pulmoner tromboemboli nedeniyle bir hasta da asetil salisilik asit kullanımı sonrasında astım atağı nedeniyle yoğun bakım ünitesine kabul edilmişlerdi (Tablo 4.3).

Tablo 4.3 :Hastaların YBÜ'de Saptanan Atak Sebepleri

Başvuru Sebepleri	n (%)
Pnömoni	20 (90,9)
Pulmoner tromboemboli	1(4,54)
NSAİİ ' a bağlı bronkospazm	1(4,54)

NSAİİ: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç

4.3. Başvuru Anındaki Bulgular

Hastaların en sık acile başvuru sebepleri nefes darlığı ve gece nefes darlığı nedeniyle uyuyamamayken, ilk muayene anında hastaların hepsinde en sık klinik bulgu akciğerlerin oskültasyonu sırasında duyulan rünküstü.

Hastaların başvuru anında ortalama PaO₂'leri 71,9 ± 28,2 mmHg, PaCO₂'leri 55,6 ± 21,5 mmHg idi. Yirmi iki hastanın 20' si pnömoni tanısıyla yatırılmıştı. Yoğun bakıma yatırıldıktan sonra hesaplanan APACHE II skorlarına 20 hastada ulaşılabildi, bunların ortalamaları 13,6 olarak hesaplandı. Yatış sırasında 11 hastanın toraks bilgisayarlı tomografisi çekilmişti. Bulgularda emboli, bronşiektazi, sağ kalp boşluklarında genişlemeler, atelektazi, plevral effüzyon gibi bulgular ve enfeksiyon ile uyumlu görünüm tespit edilmişti. İki hasta dışında diğer hastalara akciğer grafisi çekilmiş ve 10 hastanın akciğer filmi normal olarak değerlendirilmişti. Sadece sekiz hastadan BNP gönderilmiş 4 tanesinin BNP düzeyi yüksek tespit edilmişti. On dört hasta EKO ile değerlendirilmiş ve bunlardan 5 tanesinde kalp yetmezliği, dördünde PHT tespit edilmişti.

Kaybedilen 4 kadın hastanın özelliklerine bakıldığında; yaş ortalamalarının 80, yatış sebeplerinin pnömoni olduğu görüldü. Takipte ateşleri olmuş, iki tanesinin lökositozunun olduğu, diğer iki tanesinin beyaz kürelerinin normal olduğu görüldü. Başvurudaki AKG'nda; bir tanesinin metabolik asidoz+respiratuar asidozu diğerlerinin kompanze respiratuar asidozları vardı. Bir tanesi atak anında astım için tedavi kullanmıyorken diğerleri IKS+LABA tedavilerini almaktalardı. Astım atağının ağırlaşmasına sebep olabilecek altta yatan ek bir akciğer hastalığı olup olmadığına bakıldığında bir tanesinde kistik bronşiektazi olduğu diğerlerinde altta yatan başka bir akciğer hastalığı olmadığı görüldü. İki tanesine EKO yapılmıştı, bir tanesinde EF %39, 3.derece TY, diğerinde EF %55 tespit edilmişti. 2 hasta yeni tanı astım iken diğer iki hastanın astım süreleri 10 ve 30 yıld. Yeni tanı astım olan hastalardan bir tanesi yoğun bakıma alındığında NIV tedavisine yanıt vermeyip entübe edilmiş, 28 gün entübe kalarak eksitus olmuştu. Diğer hastalara ise ortalama 7 gün NIV tedavisi uygulanmış sonrasında entübe edilmişlerdi. Bu dört hastanın yoğun bakımda ortalama yatış süreleri 16

gündü. Dördünün de sigara içme hikayesi yoktu, yalnızca bir tanesinin eşlik eden komorbiditesi yoktu, diğerlerinin bir veya daha fazla eşlik eden dahili hastalıkları vardı.

4.4. İzlem

Hastalar acil servisten veya iç hastalıkları servislerinden YBÜ'ne ağır astım atağı tanısı ile yatırıldıktan sonra yakın oksijen saturasyonu, vital bulguların takibi yapılmıştı. Solunum fonksiyon testi veya PEF takip bilgilerine dosyalardan ulaşılamadı. İki hasta hariç diğer hastaların arterial kan gazları almakta oldukları tedaviye yanıtı değerlendirmede kullanılmıştı. Hastaların giriş ve giriş ile çıkış arasındaki fark ile giriş AKG değerlerini karşılaştırması Tablo 4.4'te gösterilmiştir. Ataklarını ağırlaştıracak sebep araştırılırken akciğer grafisi çekilmişti, akciğer grafisinde anormallik tespit edilen hastalara da toraks bilgisayarlı tomografisi çekilmişti. Kardiyak hastalık öyküsü olan veya takipte kardiyak bir patolojiden şüphelenilen hastalar EKO ile de değerlendirilmişlerdi. NIV ve entübasyon uygun endikasyonlar dahilinde hekimler tarafından uygulanmıştı. Medikal tedavinin yanında 8 hasta NIV, 5 hasta IMV, 5 hasta önce NIV sonrasında IMV desteği almıştı, 4 hasta hiçbir mekanik ventilasyon desteği almamıştı. NIV'ların hepsi ağız-burun maskesi ile yapılmış, lokal basıya bağlı yüz yaralanmaları dışında barotravma gibi diğer komplikasyonlar gözlenmemişti.

Tablo 4.4: Giriş ve Çıkış Anındaki AKG Değerlerinin Yaşayan ve Ölenlerde Değerlendirilmesi

	Yaşayanlar (n=15)		Ölenler (n=4)		p değeri
	Median	Çeyrekler arası dilim (%25,%75)	Median	Çeyrekler arası dilim (%25,%75)	
Giriş Değerleri					
pH	7.37	(7.27, 7.4)	7.37	(7.29, 7.39)	0,74
PaO ₂ (mmHg)	60	(54, 85)	62.5	(55.25, 102)	0,89
PaCO ₂ (mmHg)	49	(36, 73)	60.5	(32.25, 82.75)	0,74
SaO ₂ (%)	92	(82, 96)	94	(91.25,96.75)	0,47
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	25	(21.7, 31)	29	(14.5, 33)	0,96
Çıkış Değerleri					
pH	7.40	(7.37, 7.45)	7.43	(7.02, 7.48)	0,81
PaO ₂ (mmHg)	72	(56, 80)	140	(54.25, 156.75)	0,15
PaCO ₂ (mmHg)	41	(35, 47)	37.5	(30, 62.25)	0,74
SaO ₂ (%)	95	(91, 96)	98	(67.75, 99)	0,15
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	26	(23, 29)	28	(12, 33.5)	0,67
Farklar					
pH	0.04	(0.00, 0.10)	0.06	(-0.27, 0.10)	0,74
PaCO ₂ (mmHg)	-10	(-21, 0)	-13	(-43, 10.25)	0,96
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	-1	(-6, 3)	-2	(-6, 5)	0,96

4.5. Yoğun Bakım Ünitesine Yatışta Başlanan Tedaviler

Hastalara YBÜ' nde başlanan tedaviler incelendiğinde, dört saatte bir salbutamol ve ipratropium inhalasyon yoluyla uygulanmıştı ve devamlı oksijen tedavisi oksijen saturasyonu %90 ve üzerinde olacak şekilde verilmişti. Nazal veya yüz maskesi ile istenen oksijen saturasyonu hedeflerine ulaşamadığında veya hastanın takipnesinin yanında yardımcı solunum kaslarının kullanımı mevcut olduğunda NIV uygulanmıştı (13/22). Bu hastalardan 5 tanesinde uygulanan NIV' a cevap alınmadığı için entübe edilerek IMV' a geçilmişti. Beş hasta ise medikal tedaviye yanıt vermeyen ağır astım atağı nedeni ile hemen entübe edilmişlerdi. Dört hastaya NIV/IMV uygulanmamıştı. Pnömoni tespit edilen hastalara uygun antibiyotikler verilmişti, 1 hastada pulmoner emboli tespit edildiği için tedavi amaçlı antikoagülasyon başlanmıştı. Hastalarda aldıkları bu tedavilere bağlı herhangi bir yan etki gözlenmemişti.

5. TARTIŞMA

Noninvaziv mekanik ventilasyonun etkinliği özellikle hiperkarbik solunum yetmezliği ile giden KOAH gibi hastalıklarda kanıtlanmış olup hipoksemik solunum yetmezliklerinde ve astım atakta kullanımı ise halen tartişmalıdır (110-113) . Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalarda hipoksemik solunum yetmezliğinde NIV uygulamalarının entübasyona gidişi, mortaliteyi ve hastanede yatış süresini azalttığına dair veriler elde edilmiştir (111,113,114) . Bu çalışmada yoğun bakıma astım atağı nedeniyle yatırılan hastaların demografik özellikleriyle ve NIV/IMV tedavileri almalarıyla mortalite ve hastanede yatış süreleri arasındaki ilişki incelenmiştir.

Toma S. ve ark. yaptıkları prospektif randomize kontrollü bir çalışmada (yaş ortalaması <45, kadın erkek oranı 16/24), 44 astımlı hastaya 5mg/kg iv hidrokortizon verdikten sonra hastaları NIV ile birlikte standart astım atak tedavisi grubu ve kontrol grubu olarak randomize etmişlerdir. Kontrol grubundaki hastalara fizyolojik düzeye çok yakın olan çok düşük pozitif basınç uygulanmıştır. NIV grubundaki 30 hasta da 16'sı yüksek basınçlı (IPAP: 8 cmH₂O, EPAP: 6 cmH₂O) tedavi grubuna, 14'ü düşük basınçlı (IPAP: 6 cmH₂O, EPAP: 4 cmH₂O) tedavi grubuna olmak üzere ikiye ayrılmışlardır. Hastaların FEV₁, SaO₂, kalp hızı, solunum sayısı, yardımcı solunum kaslarının kullanımlarının skorları, hışıltı varlığı, modifiye Borg skalası skorları, ortalama hava yolu içi basınçları incelenmiştir. Yirmi altı hasta çalışmayı tamamlayabilmiş ve eksitus olmamıştır. Yüksek basınç tedavisindeki hastalarda kontrol grubuna göre 40. dakikada FEV₁ değerleri anlamlı olarak daha yüksektir(p<0.0001). Yüksek ve düşük basınç tedavi gruplarında modifiye Borg skalası skorları ve fizik muayene bulguları benzer bulunmuştur. Toma S. ve ark.nın yaptığı bu çalışmada hastalara NIV sadece 60 dakika uygulanmış ve anlamlı fayda sağladığı gösterilmiştir (105) . Bu çalışmada ise NIV gün boyu hastanın solunum distressi düzelene kadar uygulanmıştır. Hastalara uygulanan basınçların, yüksek basınç tedavi grubundaki değerlere yakın olduğu belirlenmiştir. Rehberlere göre önerilen NIV basınç ayarlarından daha düşük basınç değerleri astım atağının tedavisinde faydalı olabilmektedir. Böylece barotravmaya bağlı pnömotoraks

gibi komplikasyonların riski de azalmış olacaktır. Yine de astım atağında NIV uygulama süreleri ile IPAP ve EPAP ayarları için daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda NIV sık uygulanmıştı ve bunun mortalite ile ilişkisi tespit edilmedi. Strauss L. ve ark. çalışmalarında acil servise astım atağı ile başvuran 92 hastanın 2.5 mg'lık albuterol dozlarına yanıtlarını incelemişler ve hastaların sadece 2/3'ünün yanıt verdiğini, bunun da 5 veya 7.5 mg dozlarında olduğunu belirtmişlerdir (115) . İnhaler bronkodilatörler her zaman tek başlarına astımdaki bronkokonstriksiyona faydalı olamayabilirler. Toma S. ve ark. da çalışmalarında NIV'un bu nedenle acil müdahalede yeri olabileceğini, bronkodilatör olmadan da akciğer fonksiyonlarını arttırdığını ve genel durumu düzelttiğini, NIV'un bu nedenle acil servislerde veya ayaktan tedavilerde alternatif olabileceğini belirtmişlerdir.

Soroksy A. ve ark. prospektif, randomize, plasebo kontrollü çalışmalarında, astım atağı ile başvuran 30 hastanın yarısını kontrol grubuna(standart astım tedavisinin yanında sham NIV), yarısını da BIPAP+standart astım tedavi grubuna randomize etmişlerdir. Başlangıç FEV1 değerleri iki grup arasında benzer iken, tedavi sonrası bazal FEV1'de %50 artış olması, NIV grubunda %80, kontrol grubunda ise %20 oranında olmuştur. Bu nedenle seçilmiş hastalarda ciddi astım atağında konvansiyonel tedaviye NIV eklenmesinin akciğer fonksiyonlarını daha çok arttırdığını, atağın daha erken düzelmesini sağladığını ve hastaneye yatışları azalttığını (iki grup arasında hastaneye yatışlarda anlamlı bir fark bulunmuştur $p=0.0134$) bildirmişlerdir (104) .

Pollack CV. ve ark. randomize, prospektif klinik çalışmalarında astım atak tedavisi sırasında beta 2 agonistin nazal BIPAP ile verilmesinin nebulizatör ile verilmesine göre daha etkin olduğunu bildirmişlerdir (IPAP: 10 cmH₂O, EPAP: 5cmH₂O ile NIV uygulanan 60 hastanın PEF değişiminin, nebulizatör ile bronkodilatör alan 40 hastaya göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermişlerdir, $p=0.001$).

Gupta D. ve ark. randomize kontrollü çalışmalarında YBÜ'ne astım atak ile yatırılan 53 hastanın (42'si kadın) 28'ini NIV tedavi grubuna, 25'ini ise

standart astım atak tedavisi grubuna randomize etmişlerdir. Tüm hastaların FEV1 değerleri beklenen FEV1 değerlerinin %30'unun altındaydı. İki grup arasında FEV1 artışında anlamlı fark bulunmamakla birlikte, NIV grubunda YBÜ ve hastanede yatış süresi anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p=0.01). İnhaler albuterol ve ipratropium kullanımı NIV grubunda daha azdır ve NIV grubundan iki hasta tedaviye cevap vermeyerek entübe edilmiş ama eksitus olmamışlardır. Diğer çalışmalardan farklı olarak Gupta D. ve ark. çalışmalarının sonucunda NIV ile standart astım atak tedavisinin sonuçlarını benzer bulmuşlardır (114) . Bizim çalışmamızda da buna benzer olarak NIV/IMV uygulanması ile mortalite ve hastanede yatış süresi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Tüm dünyada 300 milyon kişi astım hastasıdır, prevalansı erişkinlerde %2 ile %12 arasında değişmektedir (116) . Astım insidansı da hem erkeklerde hem de kadınlarda gittikçe artmaktadır, astım atağı nedeni ile acile başvuru erkeklerde daha sık iken ağır astım atağı ise kadınlarda daha siktir (117) . Bu çalışmadaki 22 hastanın 4'ü erkek ve YBÜ'de exitus olan 4 hastanın 4'ü de kadındı.

Ağır astım atağı ile acil serviste hasta ilk değerlendirilirken anamnez çok önemlidir. Fizik muayenede ise hastanın genel durumu dikkatle incelenmeli, yardımcı solunum kaslarını kullanıp kullanmadığı, ortopne, takipne, pulsus paradoksus, taşikardi veya siyanoz varlığı dikkatle değerlendirilmelidir. Bu çalışmada acil servise başvuran hastalar değil ama yoğun bakıma astım atağı nedeniyle yatırılan hastalar incelendi. Bu hastalar ya servise astım atak nedeniyle yatırılmış ya da acil servise astım atağı ile başvurmuş, medikal tedavi ile düzelmeyen, NIV veya entübasyon ihtiyacı olabileceği öngörüldüğü için yoğun bakıma nakledilen hastalardı.

İlk basamak tedaviye cevap vermeyen hastalarda iv magnezyum (Mg) ikinci veya üçüncü basamak ilaç olarak kullanılabilir. Astım atakta Mg kullanımı ile ilgili son yayınlar genellikle çocukluk çağı astımı ile ilgilidir. Lydia Ciarallo ve ark. çalışmalarında ciddi astım atağındaki hastalarda iv Mg alanların FEV1, FVC, PEF değerlerinin almayanlara göre daha çabuk düzeldiğini ve hastanede yatış sürelerinin daha kısa olduğunu bildirmişlerdir

(118) . Ahmed S. ve ark. yakın zamanda yayınlanan çalışmalarında ise inhaler Mg ile salınan grupları karşılaştırmış, PEF değerlerinde Mg grubunda plasebo grubuna göre anlamlı bir artış tespit etmişler ancak solunum sayısı, nabız, sistolik ve diastolik kan basınçlarında anlamlı bir fark belirlememişlerdir (119) . Bu çalışmadaki hastaların hiçbiri, hastanemizde ağır astım atağı tedavisinde Mg kullanılmadığı için, iv veya inhaler magnezyum tedavisi almamıştı.

Sistemik steroidler hafif atak dışında tüm ataklarda atağın düzelmesini hızlandırdıkları için kullanılmalıdır (90) , bu çalışmadaki hastaların hepsine rehberlere uygun şekilde sistemik steroid tedavisi başlanmıştır. Her astım atağında antibiyotik başlanması önerilmemektedir (30) . Hastalardan ön tanıya ya da tanıya pnömoni düşünülen 20 hastaya ampirik olarak antibiyotik başlanmıştır. Bronkodilatör tedavi ise her hastaya başlanır ve dozu hastanın dispnesinin ve takipnesinin düzelmesine göre ayarlanır. Hışıltının olup olmamasının hava yolu obstrüksiyonunun derecesi ile zayıf bir korelasyonu vardır bu nedenle hışıltı bronkodilatör dozunun titre edilmesi için kullanılmamalıdır (120) . Bu çalışmadaki hastaların da bronkodilatör dozları kliniğe ve solunum hızının normale dönmesine göre ayarlanmış ve giderek azaltılmıştır.

Hastaların yoğun bakıma giriş arteriel kan gazlarına ve giriş çıkış değerleri arasındaki değişimlere bakıldığında PaO₂ açısından anlamlı fark görülmemekle birlikte, pH, PaCO₂ ve HCO₃⁻ giriş değerleri ile bunların değişimleri arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptandı (Tablo 5.1).

Yatış PaCO₂ ne kadar yüksekse tedavi ile PaCO₂'deki düşme de o kadar fazla olmuştur; ancak bu düzelmelerin mortalite ile bir ilişkisi tespit edilmedi (Şekil 5.1 a,b,c). Bu da hastaların kaybedilmesi ile ventilasyon bozukluğunun düzeltilebilmesi arasında bir ilişki olmadığını düşündürmektedir.

Tablo 5.1: PaCO₂, HCO₃⁻, pH Değerlerinin Yatış ile Değişimleri Arasındaki İlişki

Parametre	Tüm hastalar Korelasyon katsayısı (p değeri)	Ölenler Korelasyon katsayısı (p değeri)	Yaşayanlar Korelasyon katsayısı (p değeri)
PaCO₂	-0,76 (<0,001)	-0,80 (0,2)	-0,80 (<0,001)
HCO₃⁻	-0,61 (0,005)	-0,4 (0,6)	-0,70 (0,003)
pH	0,58 (0,009)	0,94 (0,051)	-0,84 (<0,001)

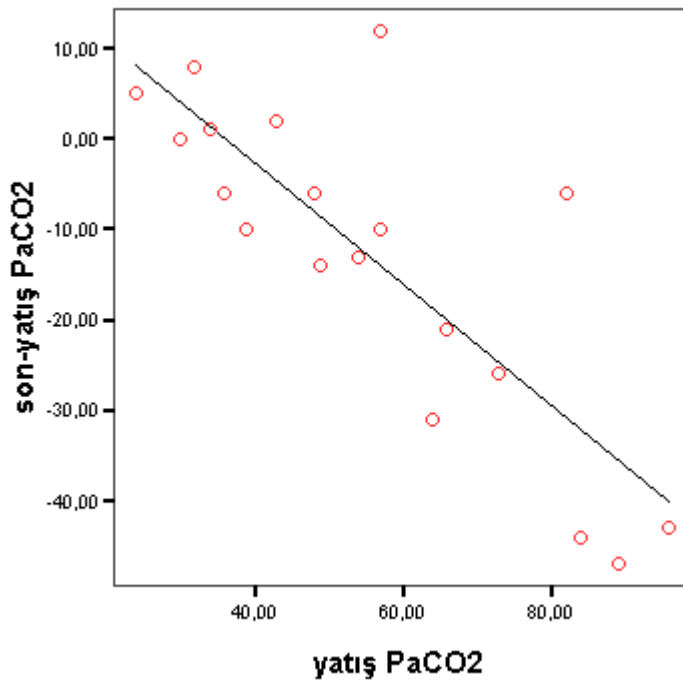
PaCO₂: Parsiyel arteriel karbondioksit basıncı
HCO₃⁻: Plazma Bikarbonat seviyesi

Hastaların giriş HCO₃⁻ ve HCO₃⁻ değişimleri arasındaki ilişkiye bakıldığında (Şekil 5.2 a,b) yaşayanlardaki HCO₃⁻ değişikliği ile, PaCO₂ değişikliği arasında benzer bir ilişki olduğu görüldü. Yani yatış HCO₃⁻ değerleri yüksek olanların bu değerleri tedavi ile düşmüştü, ölenlerde ise böyle bir ilişki yoktu (Şekil 5.2 c). Bu sonuç kaybedilen hastaların solunumsal nedenlerle değil de metabolik hadiseler nedeniyle kaybedilmiş olabileceğini düşündürmektedir.

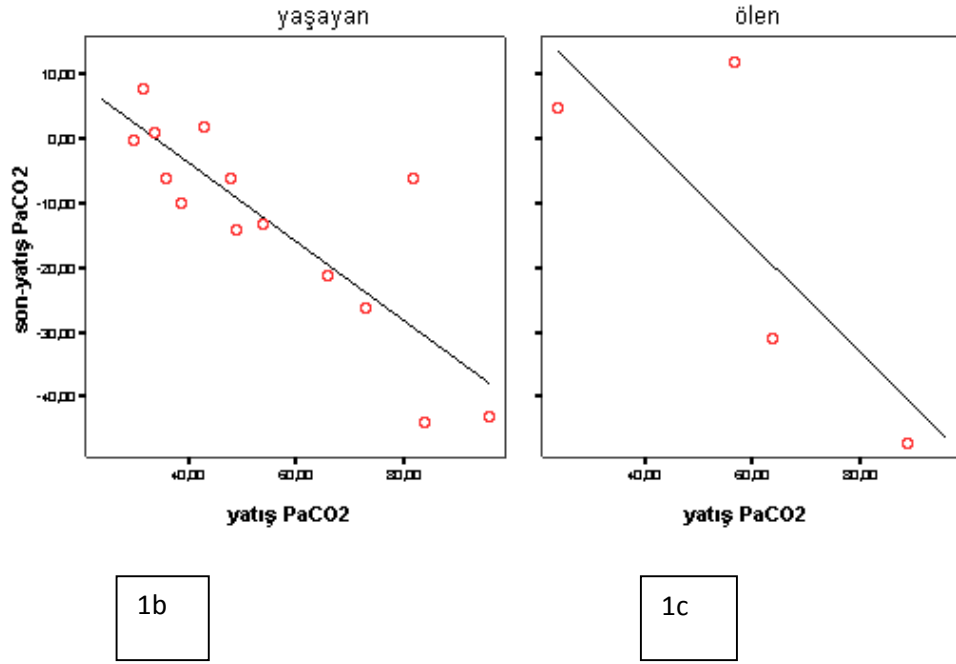
Hastaların kabul anındaki pH değerleri ve pH değişimleri arasındaki ilişkiye bakıldığında diğer parametrelerden ters bir eğilim olduğu görüldü. Yaşayanlarda başlangıç pH'ları daha yüksek olan hastaların bu değerleri tedavi ile normale dönme eğilimindeydi. Ölenlerin yatış süresince pH değerleri giriş değerlerine göre artmaktaydı (Şekil 5.3 a,b,c). Bu bulgular da yine HCO₃⁻ değişiminde olduğu gibi, kaybedilen hastaların solunumsal nedenlerden ziyade metabolik başka sebeplerden ötürü kaybedilmiş olabileceklerini desteklemektedir.

Hodder R. ve ark. yayınladıkları derlemelerinde astım hastalarının aslında mekanik ventilasyon altında çabuk toparladıklarını ve ekstübasyonun diğer hastalara göre daha hızlı olduğunu, ancak hastanın akciğer mekanikleri yavaş düzelse ve PaCO₂ değerleri yüksek seyrederse ekstübasyonun zor

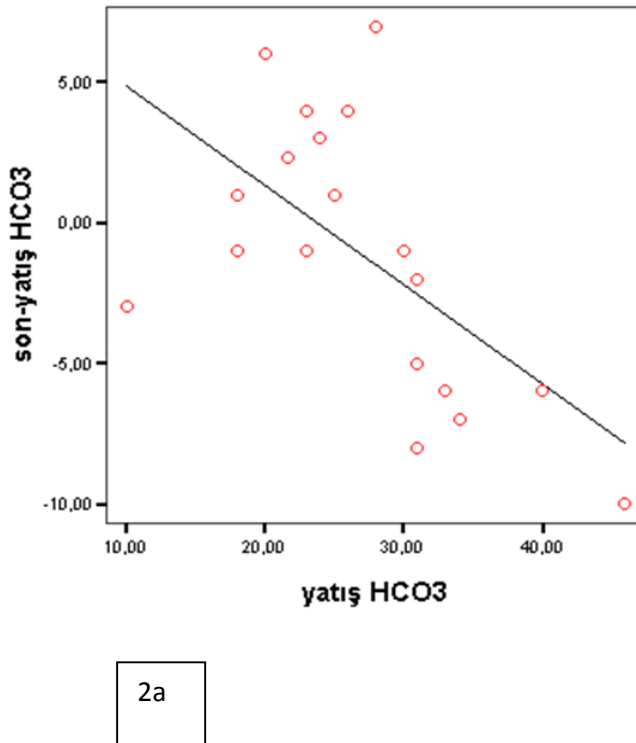
olabileceğini bildirmişlerdir (106) . Bu çalışmadaki hastaların IMV sürelerinin uzun olması da buna bağlanabilir (NIV: 8.4 gün, IMV: 11 gün).

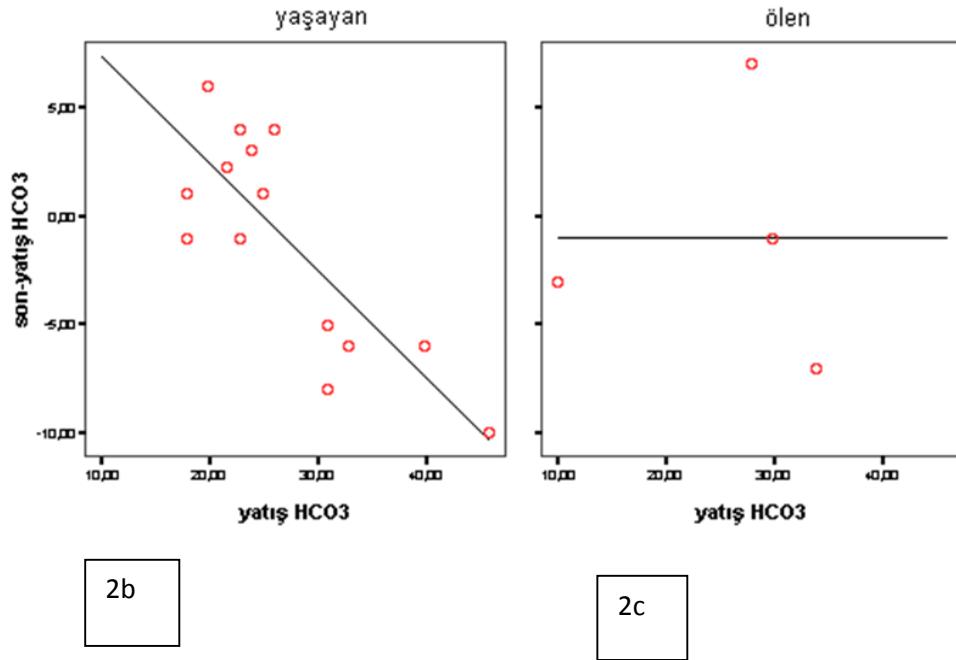


1a

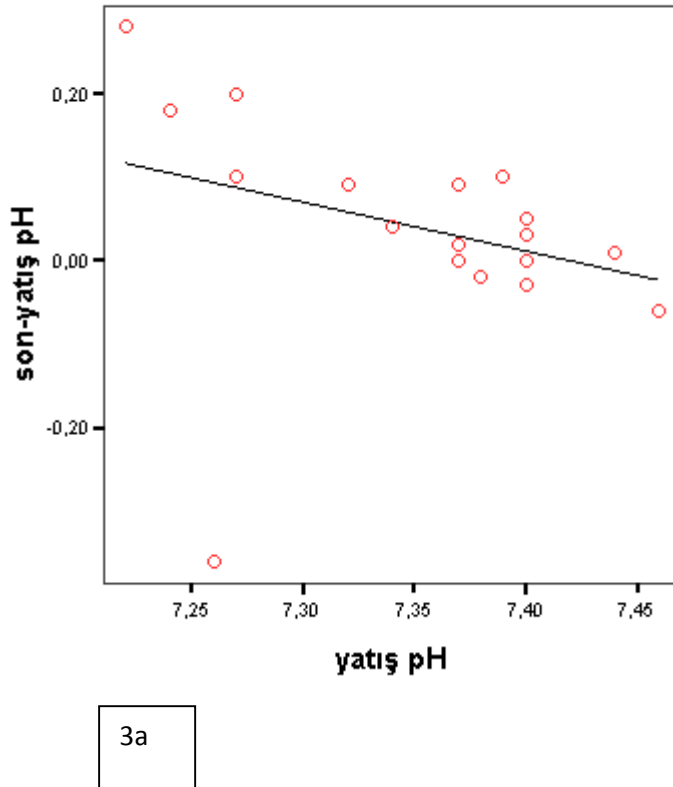


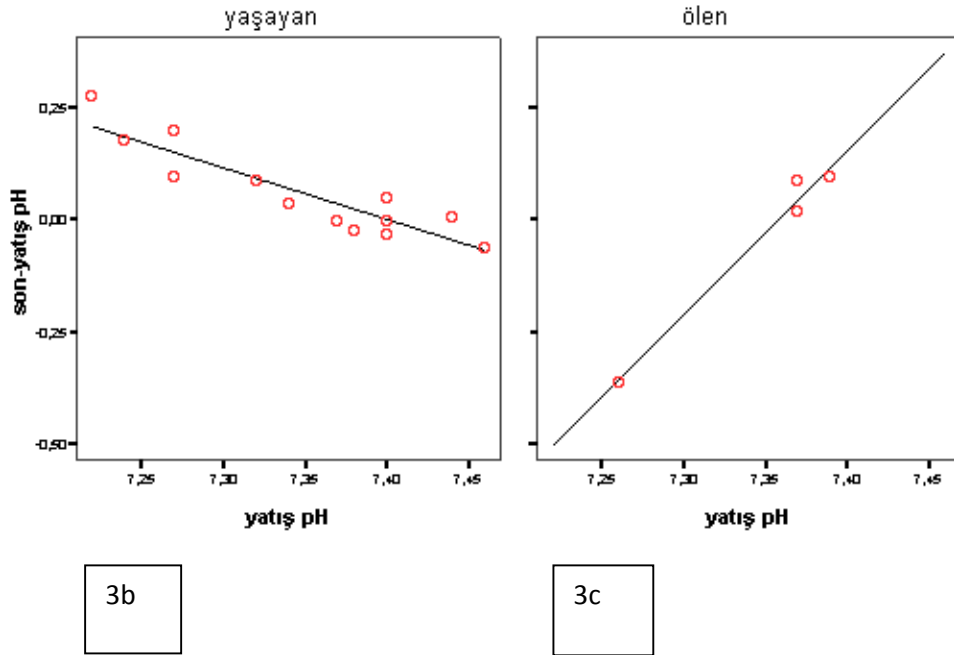
Şekil 5.1. Yatış PaCO₂'si ile PaCO₂ değişimi arasındaki ilişkinin grafiği
a: Tüm hastalarda; b: Yaşayanlarda; c: Ölenlerde





Şekil 5.2. Yatış HCO₃'ü ile HCO₃ değişimi arasındaki ilişkinin grafiği
a: Tüm hastalarda; b: Yaşayanlarda; c: Ölenlerde





Şekil 5.3. Yatış pH'sı ile pH değişimi arasındaki ilişkinin grafiği
a: Tüm hastalarda; b: Yaşayanlarda; c: Ölenlerde

Astım ataklarının çoğu acil servislerde verilen tedaviler ile etkin bir şekilde tedavi edilebilmektedir. Tüm dünyada astım atağı nedeniyle yoğun bakıma yatırılan hastaların sadece 1/3' ü mekanik ventilasyon desteğine ihtiyaç duymaktadır ve bu mekanik ventilasyon desteğine ihtiyacı olan hastalar arasındaki mortalite oranı %8 (%95 CI %0- %38) dir (87) . Bu çalışmada NIV/IMV uygulanan hastalardan % 22'si exitus olmuştu. Bu oran McFadden ER Jr. ve ark. yaptığı çalışmada bildirdikleri mortalite sıklığından daha yüksektir. Bu durum çalışmadaki hasta sayısının az olması ile ilişkili olabilir.

Bu çalışmanın kısıtlılıkları da bulunmaktadır. İlk olarak hastaların solunum fonksiyon testlerine ulaşamadığından PEF, FEV1 gibi değerli parametreler karşılaştırılamamıştır. İkincisi çalışma popülasyonu küçük olduğundan istatistiksel gücü düşmektedir. Üçüncü olarak konvansiyonel tedavi ile karşılaştırması yoktur, tek başına NIV/IMV etkilerini göstermektedir.

Son olarak da retrospektif bir çalışma olduğundan seçilmiş vakalar olabilir. Ancak dosya ve verilerin incelemeleri iyi yapılmıştır, objektif bilgiler kullanılmıştır. Bu konuda daha geniş popülasyonda, ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışma ile yoğun bakım ünitesine ağır astım atağı tanısı ile yatırılan hastaların medikal tedaviye yanıt vermediklerinde NIV/IMV için değerlendirilmelerinde gecikilmeden doğru endikasyonlar dahilinde NIV/IMV ile solunum desteği aldıklarında solunum yetmezliği tablolarının düzeldiği görüldü. Ancak bu tablonun düzelmesine rağmen hastaların enfeksiyonlar gibi başka nedenlerle kaybedildikleri belirlendi. KOAH gibi hiperkarbik solunum yetmezliğinde etkinliği kanıtlanmış olan NIV uygulamalarının astıma bağlı hipoksemik solunum yetmezliğinde de etkili olduğu görüldü. Astım nedeniyle yoğun bakımda takip edilen hastaların tedavilerine klavuzluk yapması amacıyla daha fazla hasta sayısı ile yapılacak, diğer nedenlerle NIV/IMV desteği alan hasta grupları ile karşılaştırmalı çalışmalara gereksinim vardır.

REFERANSLAR

1. Demir, A.U., Karakaya, G., Bozkurt B., Sekerel, B.E., Kalyoncu, A.F., Asthma and allergic diseases in schoolchildren: third cross-sectional survey in the same primary school in Ankara, Turkey. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15:531-8.
2. National Asthma Education and Prevention Program: Expert panel report III: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute, 2007
3. Corrao, W.M., Braman, S.S., Irwin, R.S. (1979) Chronic cough as the sole presenting manifestation of bronchial asthma. *The New England journal of medicine*, 300 (12), 633.
4. Bousquet, J., Clark, T., Hurd, S., Khaltaev, N., Lenfant, C., O'byrne, P. ve diğ erleri. GINA guidelines on asthma and beyond. *Allergy*, 2007; 62 (2), 102-112.
5. Demir, A.U., Kalaycı, O., Kalyoncu, A.F., Time trend of asthma prevalence: ecological analysis of the investigations in schoolchildren in Turkey. *Eur Respir J*, 2006;28 (supplement 50): 240s.
6. Bayram, I., Guneser-Kendirli, S., Yılmaz, M., et al., The prevalence of asthma and allergic diseases in children of school age in Adana in southern Turkey. *Turk J Pediatr*, 2004;46:221-5.
7. Saraclar, Y., Kuyucu, S., Tuncer, A., et al., Prevalence of asthmatic phenotypes and bronchial hyperresponsiveness in Turkish schoolchildren: an International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase 2 study. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2004;92:87.
8. Beyhun, N.E., Soyer, O.U., Kuyucu, S., et al., The cost of childhood asthma and its determinants in Ankara, Turkey-I: The cost and its determinants. *Pediatr Allergy Immunol* 2008.
9. Kurt, E., Metintas, S., Basyigit, I., Bulut, I., Coskun, E., Dabak, S. ve diğ erleri. (2009) Prevalence and Risk Factors of Allergies in Turkey

- (PARFAIT): results of a multicentre cross-sectional study in adults. *European Respiratory Journal*, 33 (4), 724-733.
10. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA), 2012. www.ginasthma.org
 11. Celik, G., Sin, B., Keskin, S., et al., Risk factors determining allergic airway diseases in Turkish subjects. *J Asthma* 2002;383-90.
 12. Akpinar-Elci, M., Cimrin, A.H., Elci, O.C., Prevalence and risk factors of occupational asthma among hairdressers in Turkey. *J Occup Environ Med* 2002;44:585-90.
 13. Dezateux, C., Stocks, J., Dundas, I., Fletcher, M.E., Impaired airway function and wheezing in infancy: the influence of maternal smoking and a genetic predisposition to asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:403-10.
 14. Tomak, N., Demirel, F., Acun, C., Ayoglu, F., Prevalence and risk factors for childhood asthma in Zonguldak, Turkey. *Allergy Asthma Proc* 2005;26:397-402.
 15. Devereux, G., Seaton, A., Diet as a risk factor for atopy and asthma, *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1109-17.
 16. Busse, W.W., Lemanske, R.F., *N Engl J Med*, 2001;344:350-62.
 17. James, A., Airway remodeling in asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2005;11:1-6
 18. Vignola, A.M., Mirabella, F., Costanzo, G., et al., Airway remodeling in asthma. *Chest* 2003;123(3 Suppl):417-22.
 19. Black, J.L., Asthma-More Muscle Cells or More Muscular Cells?, *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:980-1.
 20. Wang, L., McParland, B.E., Paré, P.D., The functional consequences of structural changes in the airways: implications for airway hyperresponsiveness in asthma. *Chest* 2003;123 (3_suppl), 356-62.
 21. Price, D., Thomas, M., Breaking new ground: challenging existing asthma guidelines. *BMC pulmonary medicine*, 2006;6 (Suppl 1), S6.
 22. Wenzel, S.E., Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet*;368.9537:804-13.

23. Gibson, P.G., Fujimura, M., Niimi, A., Eosinophilic bronchitis: clinical manifestations and implications for treatment. *Thorax* 2002;57 (2), 178-182.
24. Irwin, R.S., et al. Diagnosis and management of cough executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129.1 Suppl:1-23.
25. Pellegrino, R., Viegi, G., Brusasco, V., et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26:948-68.
26. Levy, M.L., et al., International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Guidelines: diagnosis of respiratory diseases in primary care. *Prim Care Respir J.* 2006;15.1:20-34.
27. Expert Panel Report 3(EPR-3): Guidelines for the diagnosis and management of asthma-Full Report. *J Allergy Clin Immunol* 2007
28. Hoepfner, V.H., Severe acute "occupational asthma" caused by accidental allergen exposure in an allergen challenge laboratory. *Ann Allergy.* 1985;15.1:36.
29. Kalyoncu, F., Çoplu, L., Selcuk, Z.T., et al. Survey of the allergic status of patients with bronchial asthma in Turkey: a multicenter study. *Allergy* 1995;50.5:451-55.
30. Toraks Derneği Ulusal Astım Tanı ve Tedavi Rehberi *Toraks Dergisi* 2010, www.toraks.org.tr
31. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Diseases 2013, www.goldcopd.org
32. Yildiz, F., Prevalence of asthmatic smokers: Turkish experience (PASTE study). 2008, 18th ERS Annual Congress, Berlin, October 8.
33. Bateman, E., Bousquet, J., Keech, M., Busse, W., Clark, T., Pedersen, S. (2007) The correlation between asthma control and health status: the GOAL study. *European Respiratory Journal*, 29 (1), 56-62.
34. Animasahun, B.A., Johnson, A., Ogunkunle, O.O., Idowu, S., Bode-Thomas, F., Maheshwari, S. ve diğerleri. (2012) Transcatheter closure of patent ductus arteriosus: report of the first case in Nigeria. *Afr J Med Med Sci*, 41 (3), 327-330.

35. Brown, P.H., Greening, A.P., Crompton, G. (1993) Large volume spacer devices and the influence of high dose beclomethasone dipropionate on hypothalamo-pituitary-adrenal axis function. *Thorax*, 48 (3), 233-238.
36. Lewis, D., Ganderton, D., Meakin, B., Brambilla, G. (2005) Modulite[®]: A Simple Solution to a Difficult Problem. *Respiration*, 72 (1), 3-5.
37. Juniper, E.F., Kline, P.A., Vanzielegem, M.A., Ramsdale, E.H., O'byrne, P.M., Hargreave, F.E. (1990) Effect of long-term treatment with an inhaled corticosteroid (budesonide) on airway hyperresponsiveness and clinical asthma in nonsteroid-dependent asthmatics. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 142 (4), 832-836.
38. Group, C.A.M.P.R. (2000) Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Engl j Med*, 343 (15), 1054-1063.
39. Jeffery, P., Godfrey, R., Ädelroth, E., Nelson, F., Rogers, A., Johansson, S.-A. (1992) Effects of treatment on airway inflammation and thickening of basement membrane reticular collagen in asthma: a quantitative light and electron microscopic study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 145 (4 Pt 1), 890-899.
40. Pauwels, R.A., Löfdahl, C.-G., Postma, D.S., Tattersfield, A.E., O'Byrne, P., Barnes, P.J. ve diğerleri. (1997) Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. *New England Journal of Medicine*, 337 (20), 1405-1411.
41. Suissa, S., Ernst, P., Benayoun, S., Baltzan, M., Cai, B. (2000) Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *New England Journal of Medicine*, 343 (5), 332-336.
42. Waalkens, H.J., Van Essen-Zandvliet, E.E., Hughes, M.D., Gerritsen, J., Duiverman, E.J., Knol, K. ve diğerleri. (1993) Cessation of long-term treatment with inhaled corticosteroid (budesonide) in children with asthma results in deterioration. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 148 (5), 1252-1257.

43. Perera, B.J.C. (2005) Successful withdrawal of inhaled corticosteroids in childhood asthma. *Respirology*, 10 (3), 385-388.
44. Powell, H., Gibson, P.G. (2003) Inhaled corticosteroid doses in asthma: an evidence-based approach. *Medical journal of Australia*, 178 (5), 223-225.
45. Szeffler, S.J., Martin, R.J., King, T.S., Boushey, H.A., Cherniack, R.M., Chinchilli, V.M. ve diğeri. (2002) Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 109 (3), 410-418.
46. Mak, V., Melchor, R., Spiro, S. (1992) Easy bruising as a side-effect of inhaled corticosteroids. *European Respiratory Journal*, 5 (9), 1068-1074.
47. Lipworth, B.J. (1999) Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Internal Medicine*, 159 (9), 941.
48. Group, L.H.S.R. (2000) Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*, 343 (26), 1902-1909.
49. Pauwels, R., Yernault, J., Demedts, M., GEUSENS, P. (1998) Safety and efficacy of fluticasone and beclomethasone in moderate to severe asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 157 (3), 827-832.
50. Dicipinigitis, P.V., Dobkin, J.B., Reichel, J. (2002) Antitussive Effect of the Leukotriene Receptor Antagonist Zafirlukast in Subjects with Cough-Variant Asthma 1*. *Journal of Asthma*, 39 (4), 291-297.
51. Lipworth, B.J. (1999) Leukotriene-receptor antagonists. *Lancet*, 353 (9146), 57.
52. Wood, A.J., Drazen, J.M., Israel, E., O'Byrne, P.M. (1999) Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway. *New England Journal of Medicine*, 340 (3), 197-206.
53. Barnes, N.C., Miller, C.J. (2000) Effect of leukotriene receptor antagonist therapy on the risk of asthma exacerbations in patients with mild to

- moderate asthma: an integrated analysis of zafirlukast trials. *Thorax*, 55 (6), 478-483.
54. Wechsler, M.E., Finn, D., Gunawardena, D., Westlake, R., Barker, A., Haranath, S.P. ve diğerleri. (2000) Churg-Strauss syndrome in patients receiving montelukast as treatment for asthma. *CHEST Journal*, 117 (3), 708-713.
55. Lemanske Jr, R.F., Sorkness, C.A., Mauer, E.A., Lazarus, S.C., Boushey, H.A., Fahy, J.V. ve diğerleri. (2001) Inhaled corticosteroid reduction and elimination in patients with persistent asthma receiving salmeterol. *JAMA: the journal of the American Medical Association*, 285 (20), 2594-2603.
56. Lazarus, S., Boushey, H., Fahy, J., Chinchilli, V., Lemanske Jr, R., Sorkness, C. ve diğerleri. (2001) Asthma Clinical Research Network for the National Heart, Lung, and Blood Institute. Long-acting beta2-agonist monotherapy vs continued therapy with inhaled corticosteroids in patients with persistent asthma: a randomized controlled trial. *JAMA*, 285 (20), 2583-2593.
57. Nelson, J.A., Strauss, L., Skowronski, M., Ciufo, R., Novak, R., McFadden Jr, E. (1998) Effect of long-term salmeterol treatment on exercise-induced asthma. *New England Journal of Medicine*, 339 (3), 141-146.
58. Newnham, D.M., McDevitt, D.G., Lipworth, B.J. (1994) Bronchodilator subsensitivity after chronic dosing with efomedoterol in patients with asthma. *The American journal of medicine*, 97 (1), 29-37.
59. Nelson, H.S., Weiss, S.T., Bleeker, E.R., Yancey, S.W., Dorinsky, P.M. (2006) The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial A Comparison of Usual Pharmacotherapy for Asthma or Usual Pharmacotherapy Plus Salmeterol. *CHEST Journal*, 129 (1), 15-26.
60. Bleeker, E.R., Postma, D.S., Lawrance, R.M., Meyers, D.A., Ambrose, H.J., Goldman, M. (2007) Effect of ADRB2 polymorphisms on response to longacting β 2-agonist therapy: a pharmacogenetic analysis of two randomised studies. *The Lancet*, 370 (9605), 2118-2125.

- 61.Sullivan, P., Jaffar, Z., Page, C., Costello, J., Bekir, S.,Jeffery, P. (1994) Anti-inflammatory effects of low-dose oral theophylline in atopic asthma. *The Lancet*, 343 (8904), 1006-1008.
- 62.Kidney, J., Dominguez, M., Taylor, P.M., Rose, M., Chung, K.F.,Barnes, P.J. (1995) Immunomodulation by theophylline in asthma. Demonstration by withdrawal of therapy. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 151 (6), 1907-1914.
- 63.Davies, B., Brooks, G.,Devoy, M. (1998) The efficacy and safety of salmeterol compared to theophylline: meta-analysis of nine controlled studies. *Respiratory medicine*, 92 (2), 256-263.
- 64.Shah, L., Wilson, A., Gibson, P.,Coughlan, J. (2000) Long-acting beta2-agonists versus theophylline for maintenance treatment of asthma. *The Cochrane Library*.
- 65.Barnes, P.J. (2003) Theophylline new perspectives for an old drug. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 167 (6), 813-818.
- 66.Ahn, H.,Lee, Y. (2003) The clearance of theophylline is increased during the initial period of tuberculosis treatment. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 7 (6), 587-591.
- 67.Humbert, M., Beasley, R., Ayres, J., Slavin, R., Hebert, J., Bousquet, J. ve diğ erleri. (2005) Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy*, 60 (3), 309-316.
- 68.Miller, C., Krishnaswamy, N., Johnston, C.,Krishnaswamy, G. (2008) Severe asthma and the omalizumab option. *Clin Mol Allergy*, 6 (4).
- 69.Mash, B., Bheekie, A.,Jones, P. (2001) Inhaled versus oral steroids for adults with chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev*, 1.
- 70.Toogood, J., Baskerville, J., Jennings, B., Lefcoe, N.,Johansson, S. (1989) Bioequivalent doses of budesonide and prednisone in moderate and severe asthma. *Journal of allergy and clinical immunology*, 84 (5), 688-700.

71. Grossman, J.M., Gordon, R., Ranganath, V.K., Deal, C., Caplan, L., Chen, W. ve diğerleri. (2010) American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis care & research*, 62 (11), 1515-1526.
72. Davies, H., Olson, L., Gibson, P. (1998) Methotrexate as a steroid sparing agent for asthma in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2.
73. Lock, S.H., Kay, A.B., Barnes, N.C. (1996) Double-blind, placebo-controlled study of cyclosporin A as a corticosteroid-sparing agent in corticosteroid-dependent asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 153 (2), 509-514.
74. Ong, L.M., De Haes, J.C., Hoos, A.M., Lammes, F.B. (1995) Doctor-patient communication: a review of the literature. *Social science & medicine*, 40 (7), 903-918.
75. Verhoeff, A., Van Strien, R., Van Wijnen, J., Brunekreef, B. (1995) Damp housing and childhood respiratory symptoms: the role of sensitization to dust mites and molds. *American journal of epidemiology*, 141 (2), 103-110.
76. Rosenstreich, D.L., Eggleston, P., Kattan, M., Baker, D., Slavin, R.G., Gergen, P. ve diğerleri. (1997) The role of cockroach allergy and exposure to cockroach allergen in causing morbidity among inner-city children with asthma. *New England Journal of Medicine*, 336 (19), 1356-1363.
77. Rachiotis, G., Savani, R., Brant, A., MacNeill, S.J., Taylor, A.N., Cullinan, P. (2007) Outcome of occupational asthma after cessation of exposure: a systematic review. *Thorax*, 62 (2), 147-152.
78. Abadoglu, Ö., Mungan, D., Pasaoglu, G., Çelîk, G., Misirligil, Z. (2004) Influenza vaccination in patients with asthma: effect on the frequency of upper respiratory tract infections and exacerbations. *Journal of Asthma*, 41 (3), 279-283.

- 79.Nathan, R.A., Sorkness, C.A., Kosinski, M., Schatz, M., Li, J.T., Marcus, P. ve diğeri. (2004) Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 113 (1), 59-65.
- 80.Juniper, E.F., Buist, A.S., Cox, F.M., Ferrie, P.J.,King, D.R. (1999) Validation of a standardized version of the Asthma Quality of Life Questionnaire. *CHEST Journal*, 115 (5), 1265-1270.
- 81.Juniper, E.F., Svensson, K., Mörk, A.-C.,Ståhl, E. (2005) Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. *Respiratory medicine*, 99 (5), 553-558.
- 82.Reddel, H., Ware, S., Marks, G., Salome, C., Jenkins, C.,Woolcock, A. (1999) Differences between asthma exacerbations and poor asthma control. *The Lancet*, 353 (9150), 364-369.
- 83.Strek, M.E. (2006) Difficult asthma. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 3 (1), 116-123.
- 84.Rodrigo, G.J., Rodrigo, C.,Hall, J.B. (2004) Acute Asthma in AdultsA Review. *CHEST Journal*, 125 (3), 1081-1102.
- 85.Bavbek, S., Celik, G., Demirel, Y.S.,Misirligil, Z. (2003). Risk factors associated with hospitalizations for asthma attacks in Turkey [Bildiri].*Allergy and asthma proceedings*.
- 86.Folkerts, G., Busse, W.W., Nijkamp, F.P., Sorkness, R.,Gern, J.E. (1998) Virus-induced airway hyperresponsiveness and asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 157 (6), 1708-1720.
- 87.McFadden, E. (2003) Acute severe asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 168 (7), 740-759.
- 88.Barnes, P.J., Rodger, I.W.,Thomson, N.C. (1998). *Asthma: basic mechanisms and clinical management*: Academic Press.
- 89.Romagnoli, M., Caramori, G., Braccioni, F., Ravenna, F., Barreiro, E., Siafakas, N. ve diğeri. (2007) Near-fatal asthma phenotype in the ENFUMOSA Cohort. *Clinical & Experimental Allergy*, 37 (4), 552-557.

90. Aldington, S., Beasley, R. (2007) Asthma exacerbations: 5: Assessment and management of severe asthma in adults in hospital. *Thorax*, 62 (5), 447-458.
91. Oguzulgen, I.K., Turktas, H., Mullaoglu, S., Ozkan, S. (2007). What can predict the exacerbation severity in asthma? [Bildiri]. *Allergy and asthma proceedings*.
92. Travers, A., Jones, A., Kelly, K., Barker, S., Camargo, C., Rowe, B. (2001) Intravenous beta2-agonists for acute asthma in the emergency department. *Cochrane Database Syst Rev*, 2.
93. Cairns, C.B. (2006) Acute asthma exacerbations: phenotypes and management. *Clinics in chest medicine*, 27 (1).
94. Rowe, B., Spooner, C., Ducharme, F., Bretzlaff, J., Bota, G. (2007) Corticosteroids for preventing relapse following acute exacerbations of asthma. *Cochrane Database Syst Rev*, 3.
95. FitzGerald, J., Gibson, P. (2006) Asthma exacerbations: 4: Prevention. *Thorax*, 61 (11), 992-999.
96. Inwald, D., Roland, M., Kuitert, L., McKenzie, S.A., Petros, A. (2001) Oxygen treatment for acute severe asthma. *BMJ: British Medical Journal*, 323 (7304), 98.
97. Rowe, B.H., Edmonds, M.L., Spooner, C.H., Camargo, C.A. (2001) Evidence-based treatments for acute asthma. *Respiratory care*, 46 (12), 1380-1390.
98. Rodrigo, G.J., Rodrigo, C. (2003) Triple inhaled drug protocol for the treatment of acute severe asthma. *CHEST Journal*, 123 (6), 1908-1915.
99. Beasley, R., Aldington, S. (2007) Magnesium in the treatment of asthma. *Current opinion in allergy and clinical immunology*, 7 (1), 107-110.
100. Committee, B.T.S.S.o.C. (2002) BTS Guideline: non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Thorax*, 57, 192-211.
101. Mehta, S., Hill, N.S. (2001) Noninvasive ventilation. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 163 (2), 540-577.

102. Meduri, G.U., Cook, T.R., Turner, R.E., Cohen, M., Leeper, K.V. (1996) Noninvasive positive pressure ventilation in status asthmaticus. *CHEST Journal*, 110 (3), 767-774.
103. Fernandez, M., Villagra, A., Blanch, L., Fernandez, R. (2001) Non-invasive mechanical ventilation in status asthmaticus. *Intensive care medicine*, 27 (3), 486-492.
104. Soroksky, A., Stav, D., Shpirer, I. (2003) A pilot prospective, randomized, placebo-controlled trial of bilevel positive airway pressure in acute asthmatic attack. *CHEST Journal*, 123 (4), 1018-1025.
105. Soma, T., Hino, M., Kida, K., Kudoh, S. (2008) A prospective and randomized study for improvement of acute asthma by non-invasive positive pressure ventilation (NPPV). *Internal Medicine*, 47 (6), 493-501.
106. Hodder, R., Loughheed, M.D., Rowe, B.H., FitzGerald, J.M., Kaplan, A.G., McIvor, R.A. (2010) Management of acute asthma in adults in the emergency department: nonventilatory management. *Canadian Medical Association Journal*, 182 (2), E55-E67.
107. Mountain, R.D., Sahn, S.A. (1988) Clinical features and outcome in patients with acute asthma presenting with hypercapnia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 138 (3), 535-539.
108. Tapp, S., Lasserson, T., Rowe, B. (2007) Education interventions for adults who attend the emergency room for acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev*, 3.
109. Foster, J.M., Hoskins, G., Smith, B., Lee, A.J., Price, D., Pinnock, H. (2007) Practice development plans to improve the primary care management of acute asthma: randomised controlled trial. *BMC Family Practice*, 8 (1), 23.
110. Evans, T.W. (2001) International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: non-invasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Intensive care medicine*, 27 (1), 166-178.

111. Wysocki, M., Antonelli, M. (2001) Noninvasive mechanical ventilation in acute hypoxaemic respiratory failure. *European Respiratory Journal*, 18 (1), 209-220.
112. Keenan, S.P., Mehta, S. (2009) Noninvasive ventilation for patients presenting with acute respiratory failure: the randomized controlled trials. *Respiratory care*, 54 (1), 116-126.
113. Ferrer, M., Esquinas, A., Leon, M., Gonzalez, G., Alarcon, A., Torres, A. (2003) Noninvasive ventilation in severe hypoxemic respiratory failure a randomized clinical trial. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 168 (12), 1438-1444.
114. Gupta, D., Nath, A., Agarwal, R., Behera, D. (2010) A prospective randomized controlled trial on the efficacy of noninvasive ventilation in severe acute asthma. *Respiratory care*, 55 (5), 536-543.
115. Strauss, L., Hejal, R., Galan, G., Dixon, L., McFadden, E. (1997) Observations on the effects of aerosolized albuterol in acute asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 155 (2), 454-458.
116. Tang, E., Wiesch, D., Samet, J. (2003) Epidemiology of asthma and allergic disease. *Middleton's Allergy: Principles and Practice*, ed, 6, 1127-1168.
117. Eagan, T., Brogger, J., Eide, G., Bakke, P. (2005) The incidence of adult asthma: a review. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 9 (6), 603-612.
118. Ciarallo, L., Brousseau, D., Reinert, S. (2000) Higher-dose intravenous magnesium therapy for children with moderate to severe acute asthma. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 154 (10), 979.
119. Ahmed, S., Sutradhar, S., Miah, A., Bari, M., Hasan, M., Alam, M. ve diğ erleri. (2013) Comparison of salbutamol with normal saline and salbutamol with magnesium sulphate in the treatment of severe acute asthma. *Mymensingh medical journal: MMJ*, 22 (1), 1-7.

120. Shim, C.S., Williams Jr, M.H. (1983) Relationship of wheezing to the severity of obstruction in asthma. Archives of internal medicine, 143 (5), 890.