



# Akut astımda magnezyum sülfat tedavisi: Dünden bugüne elimizdeki kanıtlar nelerdir?

## Magnesium sulphate treatment in acute asthma: What is the evidence we have up to date?

Özlem YILMAZ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Mersin Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Allerji ve İmmünoloji Kliniği, Mersin, Türkiye  
Clinic of Pediatric Allergy and Immunology, Mersin Maternity and Child Care Hospital, Mersin, Turkey

### ÖZ

Astım atakları, acil tedavi değişikliği gerektiren alevlenme dönemleri olarak tanımlanmaktadır. Astım atağında tedavi, kademeli olarak hastanın ihtiyacına göre planlanır. Magnezyum sülfat ( $MgSO_4$ ), ağır ataklarda başlangıç tedavisine yanıt vermeyen olgularda intravenöz (IV) veya nebulize olarak artan sıklıkta kullanılan bir tedavi seçeneğidir.  $MgSO_4$ , hava yollarında bronkodilatasyon ve anti-inflamatuvar etki gösterebilir. Çocuklarda hem nebulize hem de IV  $MgSO_4$  kullanımı etkin görünmektedir. Erişkinlerde ise nebulize  $MgSO_4$ 'ın etkinliği sınırlıdır. Başlangıç tedavisine yanıt vermeyen ağır ataktaki erişkinlere IV olarak verilebilir.  $MgSO_4$ , ciddi yan etkileri olmayan, düşük maliyetli, ağır ataktaki olgularda diğer tedavilere ilaveten verildiğinde yarar sağlayan bir tedavidir. Bu derlemede astım atağında  $MgSO_4$  tedavisi meta-analizlerden ve son çalışmalardan elde edilen veriler eşliğinde sunulmuştur.

(*Asthma Allergy Immunol 2015;13:59-64*)

**Anahtar kelimeler:** Astım, atak, magnezyum, tedavi

**Geliş Tarihi:** 31/10/2014 • **Kabul Ediliş Tarihi:** 16/11/2014

Astım, çocuklarda ve erişkinlerde en sık görülen kronik hastalıklardan biridir. Astım atakları, acil tedavi gerektiren alevlenme dönemleri olarak tanımlanmaktadır<sup>[1]</sup>. Atak tedavisinde beş temel amaç gözetilir. Bunlar bronkospazmın giderilmesi, hava yollarındaki ödemin çözülmesi, atak nedeninin belirlenmesi, tedavi yanıtının ve olası komplikasyonların gözlenmesidir<sup>[2]</sup>. Astım atağında tedavi, kademeli olarak hastanın ihtiyacına göre

### ABSTRACT

Exacerbations of asthma are episodes that require a change in treatment. Treatments of exacerbations are planned gradually according to the needs of the patients. Magnesium sulphate ( $MgSO_4$ ) -either intravenous (IV) or nebulised- is a treatment option that is used with increasing frequency in patients with severe exacerbations of asthma who do not respond to the initial treatment.  $MgSO_4$  may have bronchodilatory and an anti-inflammatory effects in the airways. Both nebulised and IV forms of  $MgSO_4$  seem to be effective in children. However, the efficacy of nebulized  $MgSO_4$  is limited in adults. IV  $MgSO_4$  can be used in adults who suffer from a severe exacerbation and who do not respond to the initial treatment.  $MgSO_4$  has no major side effects and is a cost effective treatment that benefits patients in addition to the conventional treatments in severe exacerbations. In this review, the role of  $MgSO_4$  in exacerbations of asthma was presented with the data obtained from the recent studies and meta-analyses.

(*Asthma Allergy Immunol 2015;13:59-64*)

**Key words:** Asthma, attack, magnesium, treatment

**Received:** 31/10/2014 • **Accepted:** 16/11/2014

planlanır. Tedavide oksijen, inhaler kısa etkili  $\beta_2$ -agonistler, inhaler kısa etkili antikolinergikler, sistemik kortikosteroidler ve gerektiğinde magnezyum sülfat ( $MgSO_4$ ) verilebilir<sup>[1,3,4]</sup>.  $MgSO_4$ , ağır ataklarda başlangıç tedavisine yanıt vermeyen olgularda artan sıklıkta kullanılan bir tedavi seçeneğidir<sup>[5-7]</sup>. Bu derlemede astım atağında  $MgSO_4$  tedavisinin yeri meta-analizlerden ve son çalışmalardan elde edilen veriler eşliğinde sunulmuştur.

### 1. Astım Atağında MgSO<sub>4</sub> Tedavisiyle İlgili Süreç

MgSO<sub>4</sub>'ın astım tedavisinde ilk kez 1936 yılında kullanıldığı bildirilmektedir<sup>[8]</sup>. 1987 yılında astım tanılı klinik remisyonadaki dokuz olguda, MgSO<sub>4</sub> infüzyonunun histamin aracılı bronkokonstriksiyonu azalttığı rapor edilmiştir<sup>[9]</sup>. 1987 ve 1988 yıllarında 10'ar olgu içeren iki çalışmada MgSO<sub>4</sub> infüzyonunun salbutamole ek bronkodilatasyon sağladığı belirtilmiştir<sup>[10,11]</sup>. MgSO<sub>4</sub> ile ilgili çalışmalar ve bu sonuçların derlendiği meta-analizler ışığında astım atağında MgSO<sub>4</sub> tedavisinin yeri ile ilgili kanıtla dayalı bilgilerimiz artmaya başlamıştır. İlk yıllarda astım atağında MgSO<sub>4</sub>'in etkinliğini β<sub>2</sub>-agonistler ve ipratropium ile karşılaştıran çalışmalar yapılmış ve MgSO<sub>4</sub> bu açıdan daha az etkin bulunmuştur<sup>[10-12]</sup>. Daha sonraki yıllarda MgSO<sub>4</sub>, astım ataklarında etkinliği kanıtlanmış bu tedavilere ek olarak verilmiş ve hastane yatışlarına, solunum fonksiyon testi parametrelerine, astım skorlarına, hastanede kalış süresine etkisi değerlendirilmiştir. Çalışmalarda MgSO<sub>4</sub>'in intravenöz (IV) yol dışında inhalasyon yoluyla kullanımı da araştırılmıştır. Günümüzde MgSO<sub>4</sub>, astım atak tedavisinde konvansiyonel tedaviye cevap vermeyen çocuk ve erişkin olgularda artan sıklıkta kullanılmaktadır.

### 2. MgSO<sub>4</sub>'ın Astım Atağındaki Etki Mekanizması Nasıl Açıklanmaktadır?

Bugünkü bilgilerimizle astım atağında MgSO<sub>4</sub>'ın hava yollarına etkisi iki ana başlıkta özetlenebilir: Bronkodilatasyon ve anti-inflamatuar etki. MgSO<sub>4</sub>'in hücre membranı ve endoplazmik retikulumdan sitoplazmaya Ca<sup>+2</sup> geçişini engellediği, bu yolla hücre içi Ca<sup>+2</sup> konsantrasyonunu düşürerek bronşiyal düz kasların kasılmasını önlediği düşünülmektedir. MgSO<sub>4</sub> parasempatik sistemin hava yolları üzerindeki etkisini azaltabilir. Azaltıcı bu etkiyi nöromüsküler kavşaktan asetilkolin salınımını inhibe ederek oluşturur<sup>[13]</sup>. MgSO<sub>4</sub>'in bilinen anti-inflamatuar etkileri ise şu şekilde sıralanabilir: Nötrofillere Ca<sup>+2</sup> girişini bloke ederek serbest oksijen radikalleri oluşumunu engeller; T lenfositleri stabilize eder ve mast hücrelerinin degranülasyonunu önleyerek histamin, tromboksanlar ve lökotrienler gibi inflamatuvar mediatörlerin miktarını azaltır<sup>[14,15]</sup>.

MgSO<sub>4</sub> ile ilgili yukarıda özetlenen tüm bu bilgilere rağmen MgSO<sub>4</sub>'in astım atağındaki etki mekanizmalarının tamamı ve bu mekanizmaların birbirlerine üstünlükleri tam olarak bilinmemektedir.

### 3. MgSO<sub>4</sub> Tedavisinin Etkinliğiyle İlgili Elimizdeki Kanıtlarımız Nelerdir?

MgSO<sub>4</sub> ile ilgili randomize kontrollü çalışmalarını değerlendiren ilk meta-analiz Rowe ve arkadaşları

tarafından 2000 yılında yayınlanmıştır (Tablo 1)<sup>[16]</sup>. Bu meta-analiz, akut astımda kısa etkili β<sub>2</sub>-agonist ve sistemik kortikosteroid tedavilerine ilaveten verilen IV MgSO<sub>4</sub>'i plasebo ile karşılaştıran çalışmaları ve toplam 665 olguyu içermektedir. Tüm çalışmalar birlikte analiz edildiğinde IV MgSO<sub>4</sub> alan olguların zirve ekspiratuvar akım (PEF) değerinde anlamlılık sınırına yakın iyileşmeler görülmüştür. Ağır ataklar ayrı değerlendirildiğinde, IV MgSO<sub>4</sub>'in pulmoner fonksiyonlara etkisi daha belirgin bulunmuştur. Meta-analizde pulmoner fonksiyonlardaki bu iyileşmenin klinik öneminin iyi bilinmediği vurgulanmıştır. Meta-analizde yetişkin ve çocuk olgular birlikte değerlendirilmiştir. Hastane yatışları IV MgSO<sub>4</sub> grubunda plasebodan farklı bulunmamıştır. Sadece ağır ataklar analiz edildiğinde ise IV MgSO<sub>4</sub>'in hastane yatışlarını azalttığı görülmüştür. Bu meta-analizde IV MgSO<sub>4</sub> ağır ataklarda yararlı görünmektedir. Fakat ağır astım tanımı çalışmalar arasında farklılık göstermektedir. Meta-analize alınan çalışmalarda IV MgSO<sub>4</sub> erişkinde 1.2-2 g; çocukta 25-100 mg/kg dozunda 20 dakikalık infüzyonla uygulanmıştır. Yazarlar 1989-1997 yıllarında yapılan çalışmalardan elde edilen kanıtların, IV MgSO<sub>4</sub>'in bütün astım ataklarında rutin olarak kullanılması için yeterli olmadığını belirtmişlerdir. Ağır ataktaki olguların daha geniş çalışmalarda değerlendirilmesi gerektiği sonucuna varmışlardır<sup>[16]</sup>.

2007 yılında Mohammed ve arkadaşları tarafından IV ve nebülize MgSO<sub>4</sub> tedavisinin, astım atağında akciğer fonksiyonları ve hastane yatışları üzerine etkisini değerlendiren başka bir meta-analiz yayınlanmıştır<sup>[17]</sup>. 1989-2002 yılları arasında 24 çalışmayı ve 1669 olguyu içeren bu meta-analizde erişkinler ve çocuklar ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Çalışmalarda IV MgSO<sub>4</sub> 1.2-2 g (çocukta 25-100 mg/kg); nebülize MgSO<sub>4</sub> 1-7 kez toplam 225-1500 mg dozunda verilmiştir. Çocuklarda IV MgSO<sub>4</sub>'in pulmoner fonksiyonları anlamlı derecede iyileştirdiği ve hastane yatışlarını %30 oranında azalttığı belirtilmiştir. Erişkinlerde ise Rowe ve arkadaşlarının meta-analizine benzer olarak, pulmoner fonksiyonlar üzerine etkisinin minimal olduğu ve hastane yatışlarını etkilemediği sonucuna varılmıştır. Erişkinlerde nebülize MgSO<sub>4</sub>'in pulmoner fonksiyonlar ve hastane yatışları üzerine etkisi düşük kanıt düzeyinde pozitif bulunmuştur. Çocuklarda nebülize MgSO<sub>4</sub> ile ilgili bir yargıya varmak için yeterli kanıt olmadığı belirtilmiştir. Meta-analizde çalışmaların heterojen olmasına dikkat çekilmiştir. Çocuklar ve erişkinler arasında IV MgSO<sub>4</sub> tedavisine yanıt farklılığı ilk kez bu meta-analizle ortaya konulmuştur. Çocuklarda başlangıç tedavisine yanıt vermeyen ağır atak geçiren olgularda IV MgSO<sub>4</sub>'in standart bir tedavi olması gerektiği belirtilmiştir. Erişkinlerde IV ve nebülize MgSO<sub>4</sub>'in yararlı olup olmadığı konusunda eli-

mizde kesin kanıtlar yoktur fakat yan etki riski düşük olduğu için, erişkinlerde hayati tehdit eden ataklarda IV MgSO<sub>4</sub> kullanılabileceği belirtilmektedir. Bu meta-analizde çocuklarda nebülize, erişkinlerde IV ve nebülize MgSO<sub>4</sub> ile ilgili daha çok kanıt gereksinimi olduğu ifade edilmiştir<sup>[17]</sup>.

2012 yılında Powell ve arkadaşları tarafından astım atağında sadece nebülize MgSO<sub>4</sub> çalışmalarını değerlendiren bir meta-analiz yayınlanmıştır<sup>[18]</sup>. Nebülize MgSO<sub>4</sub>'ın etkinliği üç başlık altında incelenmiştir: (1) İnhaler β<sub>2</sub>-agoniste ilaveten, (2) inhaler β<sub>2</sub>-agonist ile karşılaştırmalı olarak (3) inhaler β<sub>2</sub>-agonist ve ipratropium bromüre ilaveten. Toplam 838 hastayı içermektedir. İki çalışmada ise yaş grubu belirtilmemiştir. Bu meta-analizde çalışmaların

heterojen ve direk karşılaştırma yapmanın güç olduğu ifade edilmiş; bu nedenle sonuçların kanıt düzeyi orta ve düşük olarak belirtilmiştir. Çocuk ve erişkinde nebülize MgSO<sub>4</sub>'ın inhaler β<sub>2</sub>-agonistler yerine kullanılabileceğine dair iyi düzeyde kanıt olmadığı ve inhaler β<sub>2</sub>-agonistlere ilaveten kullanıldığında (ipratropium ile birlikte veya değil) pulmoner fonksiyonlar ve hastane yatışları üzerine olumlu bir etkisinin saptanamadığı belirtilmiştir. Fakat ağır ataktaki hastalarda (birinci saniyedeki ekspiratuvar akım-FEV<sub>1</sub> < %50) pulmoner fonksiyonları iyileştirebileceği sonucuna ulaşılmıştır. Gelecekteki çalışmalarda nebülize MgSO<sub>4</sub>'ın ağır ataktaki etkisinin araştırılması gerektiği vurgulanmıştır<sup>[18]</sup>.

**Tablo 1. MgSO<sub>4</sub> tedavisinin etkinliğini değerlendiren meta-analizler**

Yıl/Yazarlar	Çalışma sayısı IV (E/P)* nebülize (E/P)*	Meta-analizin sonuçları
2000/Rowe et al. <sup>[16]</sup>	(5/2) (0/0)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Atak nedeniyle acil servise başvuran tüm olgulara IV MgSO<sub>4</sub> vermek için yeterli kanıt olmadığı belirtilmiştir.</li> <li>Ağır atakların daha geniş çalışmalarla ayrı bir grup olarak değerlendirilmesi gerektiği söylenmiştir.</li> <li>Ağır ataklarda IV MgSO<sub>4</sub> kullanımının güvenli ve etkili bir tedavi gibi görüldüğü ifade edilmiştir. (Meta-analizde erişkin çocuk ayrımı yapılmamış).</li> </ul>
2007/Mohammed et al. <sup>[17]</sup>	(10/5) (7/2)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Çocuklarda IV MgSO<sub>4</sub> pulmoner fonksiyonları iyileştirdiği ve hastane yatışlarını %30 azalttığı bulunmuştur. Başlangıç tedavisine yanıt vermeyen ağır ataklarda IV MgSO<sub>4</sub>'ın rutin olarak kullanılması önerilmiştir.</li> <li>Çocuklarda nebülize, erişkinlerde IV ve nebülize MgSO<sub>4</sub> ile ilgili daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır.</li> </ul>
2012/Powell et al. <sup>[18]</sup>	(0/0) (7/4) 3 P ve E nebülize** 2 nebülize***	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nebülize MgSO<sub>4</sub>'ın tüm ataklarda etkin olduğuna dair açık kanıt olmadığı belirtilmiştir. Ağır ataklarda etkili olabileceği fakat kesin bir yargıya varmak için yeterli verinin olmadığı söylenmiştir. Bu konuya yoğunlaşılması gerektiği belirtilmiştir. (Meta-analizde erişkin çocuk ayrımı yapılmamış).</li> <li>Çalışmaları kolay karşılaştırabilmek için ortak çalışma parametreleri belirlenmesi gerektiği vurgulanmıştır.</li> </ul>
2013/Shan et al. <sup>[19]</sup>	(11/5) (8/1)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Çocuklarda IV MgSO<sub>4</sub>'ın β<sub>2</sub>-agonist ve sistemik kortikosteroidlere ilaveten kullanıldığında pulmoner fonksiyonları iyileştirdiği ve hastane yatışlarını %30 azalttığı belirtilmiştir. Erişkinlerde IV MgSO<sub>4</sub>'ın pulmoner fonksiyonlar üzerine etkili, hastane yatışlarına etkisiz bulunduğu söylenmiştir.</li> <li>Erişkinlerde nebülize MgSO<sub>4</sub>, başlangıç tedavisine yanıt vermeyen ataklarda pulmoner fonksiyonlar ve hastane yatışları üzerine yararlı bulunmuştur. Çocuklarda nebülize MgSO<sub>4</sub> ile ilgili var olan tek çalışmada etkin olmadığı belirtilmiştir.</li> <li>Meta-analizde çocuklarda nebülize, erişkinlerde IV MgSO<sub>4</sub> ile ilgili daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır.</li> <li>Nebülize ve IV MgSO<sub>4</sub>'ı birbiriyle ve plaseboyla karşılaştıran geniş randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu; en etkin doz ve veriliş yolunun belirlenmesi gerektiği belirtilmiştir.</li> </ul>

\* E/P: Erişkin/Pediyatrik olguları içeren çalışmalar.

\*\* 3 P ve E: 3 çalışma erişkin ve pediyatrik olguları birlikte içermektedir.

\*\*\* İki çalışmada yaş grubu belirtilmemiştir.

Shan ve arkadaşlarının 2013 yılında yayınlanan meta-analizinde, 1754 hastayı içeren 25 çalışma değerlendirilmiştir. IV MgSO<sub>4</sub> tedavisinin erişkinde pulmoner fonksiyonlar üzerine anlamlı etkisinin olduğu fakat hastane yatışlarını etkilemediği; çocuklarda pulmoner fonksiyonları iyileştirmede ve hastane yatışlarını azaltmada etkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Nebülize MgSO<sub>4</sub>, erişkinde pulmoner fonksiyonlar ve hastane yatışları açısından da etkili bulunurken çocuklarda kullanımını destekleyecek yeterince kanıt olmadığı sonucuna varılmıştır<sup>[19]</sup>.

### **3. MgSO<sub>4</sub> Tedavisiyle İlgili Meta-nalizler ve Derlemelerde Bahsedilen Sorunlar Nedir?**

Karşılaşılan en büyük sorun, meta-analiz veya derlemelere alınan çalışmaların heterojen olmasıdır. Çalışmaların planı, ağır atak tanımı, ilaç dozları ve verilme sıklığı, diğer tedavilerin verilmesi/verilmemesi ve çalışma parametreleri birbirinden farklıdır. Çalışmalarda hasta sayısının yeterli olmaması da MgSO<sub>4</sub> tedavisi ile ilgili kesin bir yargıya varmayı zorlaştırmaktadır<sup>[2,17,18,20]</sup>.

### **4. MgSO<sub>4</sub> Tedavisiyle İlgili Son Randomize Kontrollü Çalışmalar**

Astım atağında MgSO<sub>4</sub> kullanımı ile ilgili 2013 yılında iki büyük çalışma yayınlanmıştır: MAGNETIC (Magnesium sulphate in acute severe asthma) ve 3Mg çalışması<sup>[21,22]</sup>. Bu çalışmalarda MgSO<sub>4</sub>'ın astım atağındaki rolü konusunda güçlü kanıtlar sunduğu, sonuçların genellenemeyeceği fakat günlük pratikte değişikliklere yol açabileceği belirtilmektedir<sup>[2,20]</sup>.

**MAGNETIC (Magnesium sulphate in acute severe asthma); randomize kontrollü bir çalışma):** Ağır astım atağındaki çocuklarda nebülize MgSO<sub>4</sub>'ın etkinliğini değerlendiren çok merkezli plasebo kontrollü bir çocuk çalışmasıdır. Birleşik Krallık'taki 30 hastanede 2-16 yaşları arası toplam 508 çocuk üzerinde gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya standart inhaler tedaviye yanıt vermeyen ağır atak geçiren astımlı çocuklar alınmıştır. Hastaların bir grubuna nebülize salbutamol ve ipratropium bromürle birlikte 151 mg/doz nebülize MgSO<sub>4</sub>; diğer gruba ise nebülize salbutamol, ipratropium bromür ve izotonik serum yirmişer dakika arayla üç kez uygulanmıştır. Hastalar 60. dakikada astım ağırlık skoruyla (The Yung Asthma Severity Score-ASS) değerlendirilmiştir. MgSO<sub>4</sub> grubunda astım ağırlık skoru, diğer gruba göre daha düşük olmasına rağmen iki grup arasında klinik olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Ağır atak geçiren (başvuruda SaO<sub>2</sub> < %92) ve semptomların başlangıcı 6 saatten kısa olan olgularda, ASS skoru nebülize MgSO<sub>4</sub> grubunda daha düşük bulunmuştur. İki grup arasında hastane yatışı,

IV bronkodilatör kullanımı ve hastanede kalış süresi açısından fark bulunmamıştır<sup>[21]</sup>.

**3Mg çalışması (çift kör randomize kontrollü bir çalışma):** Çok merkezli, randomize, nebülize ve IV MgSO<sub>4</sub>'ı plasebo ile karşılaştıran bir çalışmadır. Birleşik Krallık'ta 34 merkez ile 1084 ağır atak geçirmekte olan astım tanılı olgu üzerinde yapılmıştır. Standart atak tedavisine ek olarak bir gruba 2 g IV MgSO<sub>4</sub>, diğer gruba 1500 mg nebülize MgSO<sub>4</sub> (1 saat içinde 3 kez), bir diğerine ise plasebo verilmiştir. Tedavi verilen gruplarda, ikinci saatte hastane yatışları plasebodan farklı bulunmamıştır. Vizüel analog skalası ile ölçülen nefessizlik skorundaki değişimin IV MgSO<sub>4</sub> grubunda daha fazla olduğu fakat klinik anlamlılık düzeyine erişmediği belirtilmiştir. Gruplar arasında hastanede kalış süresi, yoğun bakıma yatış ve entübasyon oranları açısından bir fark bulunmamıştır. Yazarlar nebülize MgSO<sub>4</sub>'ın erişkinde astım ataklarında bir yeri olmadığını, IV MgSO<sub>4</sub>'ın etkisinin ise sınırlı olduğunu belirtmişlerdir<sup>[22]</sup>. Bu çalışma, sonuçlarının erken değerlendirilmesi ve çalışmaya ağır atak geçiren hastaların alınmaması (PEF > %50) nedeniyle eleştirilmiştir<sup>[2]</sup>.

### **5. Astım Atağında MgSO<sub>4</sub> Tedavisinin Yan Etkileri Nelerdir?**

Genel olarak astım atağında verilen dozlarda MgSO<sub>4</sub> tedavisinin güvenli olduğu ve ciddi bir yan etkinin gözlenmediği belirtilmektedir<sup>[16,23]</sup>. Bloch ve arkadaşları 2 g IV MgSO<sub>4</sub> ile hastaların %58'inde minör yan etkiler (enjeksiyon bölgesinde yanma, hiperemi, halsizlik) bildirmişlerdir<sup>[24]</sup>.

Egelund ve arkadaşları status astmatikus olan 50 pediatrik olguya yüksek doz IV MgSO<sub>4</sub> (yükleme: 50-75 mg/kg; idame: 40 mg/kg/sa 4 saatlik infüzyon) verdikleri prospektif çalışmalarında üç olguda tedaviyle ilgili yan etki (bulantı, kusma, enjeksiyon bölgesinde ağrı, hiperemi) gözlemlenmişlerdir<sup>[25]</sup>.

MAGNETIC çalışmasında yan etkiler, tedavi ve plasebo grubunda benzer oranlarda bulunmuş ve bu etkilerin hiçbiri yazarlarca nebülize MgSO<sub>4</sub> tedavisi ile ilişkilendirilmemiştir<sup>[21]</sup>.

3Mg çalışmasında tedavi gruplarında (IV ve nebülize) yan etki insidansı plasebo grubundan minimal daha fazla bulunmuş ve %10 olarak hesaplanmıştır. Bu yan etkiler hiperemi, hipotansiyon, bulantı ve kusmadır<sup>[22]</sup>.

Bunlar dışında diğer çalışmalarda az sayıda hastada bildirilen yan etkiler ağız kuruluğu-ağızda acı tat, supraventriküler ekstrasistol (bir olgu), geçici kan basıncı düşüklüğü ve parmaklarda uyuşmadır<sup>[26,27]</sup>.



## 6. Astım Rehberlerinin MgSO<sub>4</sub> Kullanımıyla İlgili Önerileri Nelerdir?

### Türk Toraks Derneği Astım Tanı ve Tedavi Rehberi:

Başvuruda FEV<sub>1</sub>'i beklenenin %25-30'u olan, başlangıç tedavisine yanıt vermeyen ve bir saatlik tedavi sonrası FEV<sub>1</sub> değeri beklenenin %60'ın üzerine çıkmayan bazı erişkinlerde, IV MgSO<sub>4</sub>'ın hastane yatışlarını azaltabileceği belirtilmektedir. MgSO<sub>4</sub> 2g 50 mL %0.9 izotonik içinde 30 dakika infüzyon ile önerilmektedir.<sup>[28]</sup> Çocuklarda ise rutin atak tedavisinde önerilmemekte, başlangıç tedavisine yanıt vermeyen beş yaş üzerindeki çocuklarda hastane yatışlarını azaltmak için IV olarak kullanılabilirliği belirtilmektedir. Nebülize MgSO<sub>4</sub> ile ilgili bir öneri yoktur.<sup>[28]</sup>

“Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA)” 2014 Rehberi: Atak geçiren tüm olgularda IV/nebülize MgSO<sub>4</sub>'ın rutin olarak kullanılmaması gerektiği fakat ağır atak geçiren çocuklarda ve erişkinlerde kullanılabilirliği belirtilmektedir. Ağır atak geçiren olgular ise şu şekillerde tariflenmiştir: Başlangıç FEV<sub>1</sub>'i < %25-30 olan erişkinler; bir saatlik tedavi sonunda FEV<sub>1</sub>'i < %60 çocuklar; başlangıç tedavisine yanıt vermeyen ve hipoksisi devam eden çocuklar ve erişkinler.

Yazları 2-5 yıl yaş arasında ağır atak geçirmekte olan (SaO<sub>2</sub> < %92) ve özellikle semptom süresi altı saatten kısa olan çocuklarda salbutamol ve ipratropium bromüre ek olarak nebülize/IV MgSO<sub>4</sub> önerilmektedir. Nebülize MgSO<sub>4</sub> 150 mg/doz 3 doz olarak önerilmiştir. Çocuklar için IV MgSO<sub>4</sub> dozu 40-50 mg/kg (maksimum: 2g) tek doz yavaş infüzyonla (20-60 dakika); erişkinler için IV MgSO<sub>4</sub> dozu 2g tek doz olarak belirtilmiştir<sup>[1]</sup>.

“British Guideline on the Management of Asthma 2014” Başlangıç tedavisine yanıtı iyi olmayan ve PEF < %50 olan erişkinlerde tek doz IV MgSO<sub>4</sub> (1.2-2 g/20 dakikanın üzerinde infüzyonla) kullanılabilirliği belirtilmektedir. Erişkinlere nebülize MgSO<sub>4</sub> önerilmemektedir<sup>[3]</sup>. Semptom süresi kısa ve başlangıç SaO<sub>2</sub>'nu < %92 olan > iki yaş çocuklara ilk saat içinde her nebülize salbutamol ve ipratropium dozuna ek olarak nebülize 150 mg/doz MgSO<sub>4</sub> verilebileceği belirtilmektedir. IV MgSO<sub>4</sub>'ın çocuklarda astım tedavisindeki yerinin henüz bilinmediği fakat güvenli bir tedavi olduğu, çalışmalarda 40 mg/kg/güne kadar olan dozların (maksimum: 2g) kullanıldığı, ağır atakta konvansiyonel tedaviye cevap vermeyen olgularda yararına yönelik kanıtların tutarsız olduğu ifade edilmektedir<sup>[3]</sup>.

“National Asthma Education and Prevention Program, Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma Full Report 2007” Hayatı tehdit eden ve başlangıç tedavisine yanıt vermeyen ağır ataklarda ek tedavi olarak IV MgSO<sub>4</sub>'ın

entübasyon ihtiyacını azaltmak amacıyla verilebileceği belirtilmektedir. Çocuklar ve erişkinler için önerilen doz sırasıyla 25-75 mg/kg (maksimum: 2g) ve 2g'dır<sup>[4]</sup>.

## 7. Astım Atağında MgSO<sub>4</sub> Tedaviyle İlgili Mevcut Kanıtlardan Çıkan Sonuçlar Nelerdir?

Elimizdeki kanıtlarla astım atağında MgSO<sub>4</sub> tedavisi ile ilgili şu sonuçlara ulaşabiliriz: MgSO<sub>4</sub>'ın tüm ataklarda rutin olarak kullanılması önerilmemektedir. MgSO<sub>4</sub> hafif şiddetteki ataklarda etkin bulunmamıştır. Çocuklarda MgSO<sub>4</sub>'ın hem IV hem nebülize formu erişkinlerle karşılaştırılınca daha etkin bulunmuştur. Çocuklarda IV MgSO<sub>4</sub>, başlangıç tedavisine yanıt vermeyen ağır ataklarda hastane yatışlarını azaltmakta ve pulmoner fonksiyonları iyileştirmektedir. Erişkinlerde ise IV MgSO<sub>4</sub>'ın pulmoner fonksiyonlara etkisi sınırlı olup hastane yatışlarını azaltmamaktadır. Nebülize MgSO<sub>4</sub>'ın erişkinlerde etkinliği sınırlı iken çocuklarda nebülize MgSO<sub>4</sub>, ağır ataklarda başlangıç SatO<sub>2</sub> < %92 ve semptom süresi altı saatten kısa olan olgulara verilebilir.

Sonuç olarak MgSO<sub>4</sub>, ciddi yan etkileri olmayan, düşük maliyetli ve ağır ataktaki olgularda diğer tedavilere ek olarak yarar sağlayan önemli bir tedavi seçeneğidir. Bu nedenle ağır atak geçiren hastalarda gözardı edilmemelidir. Çocuklarda MgSO<sub>4</sub> tedavisinde en uygun dozu ve en etkin yolu belirlemek için çalışma parametreleri iyi tanımlanmış, daha fazla sayıda hasta içeren prospektif randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Erişkinlerde ise PEF < %50 olan ağır ataklarda MgSO<sub>4</sub> tedavisinin etkinliği yeni çalışmalarla değerlendirilmelidir. Ayrıca erişkinlerde hayatı tehdit eden ataklarda nebülize MgSO<sub>4</sub>'ın daha yüksek dozlarda etkili olup olmadığının değerlendirilmesi önemlidir.

## KAYNAKLAR

1. Global strategy for asthma management and prevention 2014. Erişim tarihi: 30 Ekim 2014. Available from: [http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA\\_Report\\_2014\\_Aug12.pdf](http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2014_Aug12.pdf).
2. Rowe BH. Intravenous and inhaled MgSO<sub>4</sub> for acute asthma. *Lancet Respir Med* 2013;1:276-7.
3. British guideline on the management of asthma 2014. Erişim tarihi: 30 Ekim 2014. Available from: <https://www.brit-thoracic.org.uk/document-library/clinical-information/asthma/btssign-asthma-guideline-2014/>.
4. National Asthma Education and Prevention Program, Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma Full Report 2007. Erişim tarihi: 30 Ekim 2014. Available from: <http://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/asthgdln.pdf>.
5. Jones LA, Goodacre S. Magnesium sulphate in the treatment of acute asthma: evaluation of current practice in adult emergency departments. *Emerg Med J* 2009;26:783-5.

6. Rowe BH, Camargo CA Jr, Multicenter Airway Research Collaboration (MARC) Investigators. The use of magnesium sulfate in acute asthma: rapid uptake of evidence in North American emergency departments. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:53-8.
7. Bratton SL, Newth CJ, Zuppa AF, Moler FW, Meert KL, Berg RA, et al. Critical care for pediatric asthma: wide care variability and challenges for study. *Pediatr Crit Care Med* 2012;13:407-14.
8. Ohn M, Jacobs S. Magnesium should be given to all children presenting to hospital with acute severe asthma. *Paediatr Respir Rev* 2014 Dec;15:319-21.
9. Rolla G, Bucca C, Bugiani M, Arossa W, Spinaci S. Reduction of histamine-induced bronchoconstriction by magnesium in asthmatic subjects. *Allergy* 1987;42:186-8.
10. Okayama H, Aikawa T, Okayama M, Sasaki H, Mue S, Takishima T. Bronchodilating effect of intravenous magnesium sulfate in bronchial asthma. *JAMA* 1987;257:1076-8.
11. Rolla G, Bucca C, Caria E, Arossa W, Bugiani M, Cesano L, et al. Acute effect of intravenous magnesium sulfate on airway obstruction of asthmatic patients. *Ann Allergy* 1988;61:388-91.
12. Meral A, Coker M, Tanaç R. Inhalation therapy with magnesium sulfate and salbutamol sulfate in bronchial asthma. *Turk J Pediatr* 1996;38:169-75.
13. Gourgoulanis KI, Chatziparasidis G, Chatziefthimiou A, Molyvdas PA. Magnesium as a relaxing factor of airway smooth muscles. *J Aerosol Med* 2001;14:301-7.
14. Cairns CB, Kraft M. Magnesium attenuates the neutrophil respiratory burst in adult asthmatic patients. *Acad Emerg Med* 1996;3:1093-7.
15. Fawcett WJ, Haxby EJ, Male DA. Magnesium: physiology and pharmacology. *Br J Anaesth* 1999;83:302-20.
16. Rowe BH, Bretzlaff JA, Bourdon C, Bota GW, Camargo CA. Magnesium sulfate for treating exacerbations of acute asthma in the emergency department. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD001490.
17. Mohammed S, Goodacre S. Intravenous and nebulised magnesium sulphate for acute asthma: systematic review and meta-analysis. *Emerg Med J* 2007;24:823-30.
18. Powell C, Dwan K, Milan SJ, Beasley R, Hughes R, Knopp-Sihota JA, et al. Inhaled magnesium sulfate in the treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD003898.
19. Shan Z, Rong Y, Yang W, Wang D, Yao P, Xie J, et al. Intravenous and nebulized magnesium sulfate for treating acute asthma in adults and children: a systematic review and meta-analysis. *Respir Med* 2013;107:321-30.
20. Powell CV. The role of magnesium sulfate in acute asthma: does route of administration make a difference? *Curr Opin Pulm Med* 2014;20:103-8.
21. Powell C, Kolamunnage-Dona R, Lowe J, Boland A, Petrou S, Doull I, et al. Magnesium sulphate in acute severe asthma in children (MAGNETIC): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2013;1:301-8.
22. Goodacre S, Cohen J, Bradburn M, Gray A, Bengler J, Coats T. Intravenous or nebulised magnesium sulphate versus standard therapy for severe acute asthma (3Mg trial): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2013;1:293-300.
23. Ciarallo L, Sauer AH, Shannon MW. Intravenous magnesium therapy for moderate to severe pediatric asthma: Results of a randomized, placebo-controlled trial. *J Pediatr* 1996;129:809-14.
24. Bloch H, Silverman R, Mancherje N, Grant S, Jagminas L, Scharf SM. Intravenous magnesium sulfate as an adjunct in the treatment of acute asthma. *Chest* 1995;107:1576-81.
25. Egelund TA, Wassil SK, Edwards EM, Linden S, Irazuzta JE. High-dose magnesium sulfate infusion protocol for status asthmaticus: a safety and pharmacokinetics cohort study. *Intensive Care Med* 2013;39:117-22.
26. Gallegos-Solórzano MC, Pérez-Padilla R, Hernández-Zenteno RJ. Usefulness of inhaled magnesium sulfate in the coadjuvant management of severe asthma crisis in an emergency department. *Pulm Pharmacol Ther* 2010;23:432-7.
27. Ashtekar CS, Powell C, Hood K, Doull I. Magnesium nebuliser trial (MAGNET): a randomised double-blind placebo controlled pilot study in severe acute asthma. *Arch Dis Child* 2008;93:A100-A106.
28. Türk Toraks Derneği Astım Tanı ve Tedavi Rehberi 2014. Erişim tarihi: 30 Ekim 2014. Available from: <http://www.toraks.org.tr/uploadFiles/book/file/242014113543-Bolum-4.pdf>.