

## Çocukluk Çağında Acil Serviste Akut Astım Atağı ve Tedavisi

Cevdet Özdemir\*, Nerin Nadir Bahçeciler\*\*, Işıl Berat Barlan\*\*\*

\* Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, Uzm.Dr.

\*\* Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, Doç.Dr.

\*\*\* Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, Prof.Dr.

### Akut Astım Atağı

Çocukluk çağı astımı havayollarının çeşitli uyaranlara karşı aşırı duyarlılığı sonucu oluşan, tekrarlayan ve genellikle havayollarının geri dönüşümlü tıkanıklığı ile seyreden kronik bir inflamatuvar hava yolu hastalığıdır. Öksürük ve hışıltı (wheezing) semptomlarının ortaya çıktığı veya ağırlaştığı, nefes darlığı ve göğüste sıkışma hissinin belirginleştiği klinik tablo akut astım atağı olarak değerlendirilir (1).

Son yıllarda özellikle gelişmiş ülkelerde astım prevalansı % 5-10 arasında bildirilmektedir (2). Ülkemizde de bu oranlara benzer rakamlar rapor edilmiştir (3-7). Akut astım atağını tetikleyen faktörlerin arasında allerjenler, enfeksiyonlar, hava kirliliği, sigara dumanı, iritan gazlar, stres, egzersiz ve bazı ilaçlar sayılabilir (8-12). Astımlı çocukların büyük çoğunluğunda altta yatan bir atopi hikayesi, buna bağlı olarak da allerjen duyarlılığı bulunabilmektedir (13-14). Ülkemizde çocuklar en sık Dermatophagoides farinae ve Dermatophagoides pteronyssinus olarak bilinen ev tozu akarlarına karşı duyarlılardır (7).

Çoğunlukla allerjenle temas sonrasında ya da bir üst solunum yolu enfeksiyonu sonrası tetiklenen astım atağında, hasta bir tıbbi kuruma öksürük, hışıltı, nefes darlığı ve göğüste sıkışma hissi ile başvurabilir. Böyle bir hastanın ilk başvurusundaki değerlendirme oldukça önemlidir. Değerlendirme çok hızlı bir şekilde yapılırken, diğer taraftan da tedaviye başlanmalıdır. Öncelikle ABC olarak bilinen (A=airway-havayolu), (B=breathing-solunum), (C=circulation-dolaşım) sistem muayenesi gözden geçirilmelidir. Hastanın daha önceden benzer şikayetlerinin olup olmadığı öğrenilmelidir. Hastaya daha önceden astım tanısı konulup konulmadığı, kullandığı ilaçları, hastanın ne kadar süredir bu ilaçları kullandığı, düzenli ve uygun dozda, uygun teknikle kullanıp kullanmadığı sorgulanmalıdır. Son doktor kontrolü, acil servise başvuru ve hastaneye yatış hikayesi hakkında bilgi edinilmelidir. Hastaneye yatış hikayesi varsa, entübasyon ve yoğun bakım ihtiyacının olup olmadığı, kaç gün hastanede kaldığı öğrenilmelidir. Başvuru sırasındaki atağını başlatan faktörler sorgulanmalı, atağın süresi ve başvuru öncesinde atağı iyileştirmek için uygulanan tedi-

viler gözden geçirilmelidir. Eğer hasta evde ölçümlerini yapıyorsa zirve akım hızı (PEF) değerlerinin nasıl seyrettiği öğrenilmelidir (15).

Fizik muayenede hastanın vital bulguları kaydedilmelidir. İlk bulguların detaylı alınabilmesi tedavi sonrası hastanın değerlendirilmesinde de büyük önem taşımaktadır. Solunum sayısı yaşa göre normalleri ile karşılaştırılmalı, yardımcı solunum kaslarının ne ölçüde solunuma katıldığı kaydedilmelidir. Özellikle abdominal solunum varlığı, suprasternal, sternokleidomastoid ve interkostal çekilmelerle, burun kanadı solunumunun olup olmadığı kaydedilmelidir. Ayrıca hastanın vücut ısısı, kalp tepesi sayısı, siyanozunun olup olmadığı da gözden geçirilmelidir. Bazı merkezlerde bulunan pulse oksimetre denilen cihazlarla mümkünse hastanın oksijen saturasyonu ölçülmelidir.

İnspiryum sırasında çocuklarda 10 mmHg, adolesanlarda 15 mmHg üzerindeki sistolik kan basıncındaki düşüşler pulsus paradoksus olarak değerlendirilir. Bu ölçüm için tansiyon aleatinin manşonu şişirildikten sonra yavaş şekilde söndürülmeye başlanır. Nabız atımlarının ekspiryum sırasında duyulup inspiryum esnasında duyulmadığı basınç ile manşon daha da söndürülerek hem ekspiryum hem de inspiryumda nabızların duyulduğu basınç arasındaki fark pulsus paradoksusu verir (16).

Normal şartlarda solunum işlevi sırasında inspiryumda solunum kasları aktif olarak kullanılır. Ekspiryumda ise solunum kasları olaya aktif olarak karışmaz ve solunumun bu fazı pasif bir olay olarak gerçekleşir. Burada bronkokonstriksiyon, mukozal ödem ve inflamasyon pasif olan ekspiryumdaki hava çıkışına engel olduğundan solunumun bu fazı uzar ve hava hapsi oluşur. Bu nedenle çocuklarda inspiryum lehine olan inspiryum:ekspiryum oranı akut astım atağında ekspiryum lehinde değişir (17).

### Atak Ağırlığının Klinik Sınıflaması:

Astım atağının derecesi tedavi şeklinin belirlenmesi ve planlanması açısından önem taşımaktadır. Hafif astım atağında hastanın solunum sayısı artmıştır. Hasta huzursuz değildir. Konuşurken uzun cümleler kurabilmektedir. Egzersizle nefes darlığı belirginleşir. Yardımcı solunum kasları henüz solunuma katılmamaktadır. Ekspiryum sonunda oskültasyonda dinle-

mekle hışıltı duyulmakta, akciğer alanları iyi havalanabilmektedir. Kalp hızı hafif artmış olabilir. Oksijen satürasyonu %95'in üzerindedir. Zirve akım hızı (PEF) ise %80'nin üzerindedir. Pulsus paradoksus 10 mmHg'nin altındadır (18).

Solunum hızının arttığı, yardımcı solunum kaslarının da solunuma katıldığı, nefes darlığının konuşurken de olduğu, hastanın oturmayı tercih ettiği durumda orta derecede bir astım atağının varlığı düşünülmelidir. Hasta huzursuzdur. Konuşurken kısa cümleler kurabilmektedir. Oskültasyonda hışıltı tüm ekspiryum boyunca duyulur. Kalp hızı da artmıştır. Pulsus paradoksus 10-20 mmHg olarak ölçülür. Oksijen satürasyonu da %91-95 arasında seyredir. Zirve akım hızı %60- 80 arasındadır (18).

Ağır astım atağında ise hasta çok huzursuzdur. Solunum hızı oldukça artmıştır. Dinlenme esnasında bile nefes darlığı mevcuttur. Yardımcı solunum kasları ve burun kanadı solunumu belirgindir. Dik pozisyonda oturmak ister. Sadece kelimelerle kesik kesik konuşabilir. Hışıltı oskültasyonda hem ekspiryumda hem inspiryumda duyulabilmektedir. Akciğer alanlarının havalanması oldukça bozulmuştur. Pulsus paradoksus 20 mmHg'nin üzerindedir. Oksijen satürasyonu %91'in altındadır. Zirve akım hızı ise %60'ın altındadır (18). Astımın klinik olarak sınıflanması Tablo 1'de gösterilmiştir.

Solunumu her an durabilecek olan hastanın merkezi sinir sisteminin oksijenizasyonu da bozulduğundan bilinci bulanıklaşabilir. Solunumu düzensizleşir. Bronkokonstriksiyonun ileri derecede olması nedeniyle hışıltı duyulmayabilir. Akciğere

hava giriş-çıkışı azalmıştır ya da yoktur. Bu tablo 'sessiz akciğer' olarak tanımlanır. Artmış mukozal ödem, mukus tıkaçları ve enflamasyon nedeniyle hipoksi, hiperkapni ve asidoz da gelişirse her an 'kardiyopulmoner arrest' olarak adlandırılan kalp ve solunumun durması gerçekleşebilir. Tablo 2'de özellikle risk altındaki hastalar belirtilmiştir.

#### Akut Astım Atağında Ayırıcı Tanı:

Akut astım atağı ile başvuran bir çocuk hastada solunum sıkıntısına neden olabilecek diğer klinik tablolar da ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Sütçocukluğu döneminde hasta tekrarlayan hışıltı tablosu ile karışmaya gelebilir. Ayrıca bu yaş grubunda viral bronşiolitler de özellikle bahar ve kış aylarında sık olarak nefes darlığı, öksürük ve hışıltı ataklarına neden olur. Çocuğun eşlik eden ateşi varsa bronkopnömoniler, ani başlayan ve birden ortaya çıkan morarma hikayesi varsa yabancı cisim aspirasyonları; kusma ve beslenme problemleri ön plandaysa gastroözofageal reflü düşünülmelidir. Rinosinüzit ve tüberküloz benzer klinik tablolara sebep olan enfeksiyöz nedenler arasında sayılabilir. Çocukta tekrarlayan enfeksiyon hikayesi varsa immün yetmezlikler ve bronşiektazi ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Nadir olarak karşılaşılan bronkopulmoner displazi, primer silier diskinezi de ayırıcı tanıda akılda bulunmalıdır. Ayrıca bazı konjenital anomaliler, kistik fibrozis gibi kalıtsal hastalıklarla, özellikle travmalar sonrası görülebilen pnömotoraks ve pnömomediastinum gibi klinik durumlar da ayırıcı tanıda gözden geçirilmelidir (18).

**Tablo 1. Astımın atağının klinik olarak sınıflanması- GINA 2006 (Global Initiative for Asthma) (18)**

	Hafif	Orta	Ağır	Solunum durmak üzere
Nefes darlığı	Yürürken	Konuşurken	Dinlenirken	
Pozisyon	Yatabilir	Oturur	Dik oturur	
Konuşma	Cümle kurar	Kesik cümleler	Kelimeler	
Uyanıklık durumu	Ajite olabilir	Genelde ajite	Genelde ajite	Uykuya eğilim/bilinç bulanıklığı
Solunum hızı	Hafif artmış	Artmış	Çok artmış	
Suprasternal çekilme	Genellikle yok	Sıklıkla	Genelde	Paradoksik solunum
Hışıltı (wheezing)	Ekspiryum sonunda	Ekspiryum boyunca	İnspiryum ve ekspiryumda	Hışıltı kaybolur
Pulsus paradoksus	<10mmHg	10-20mmHg	>20mmHg	
Kalp hızı	Hafif artmış	Artmış	Çok artmış	Azalmış
Zirve Akımı (PEF)	>%80	%50-80	<%50	
Oksijen satürasyonu	>%95	%91-95	<%91	
PaCO2	<38mmHg	38-42mmHg	>42mmHg	

**Tablo 2. Akut astım atağında yüksek riskli hasta gurubu**

Daha önce yoğun bakım ihtiyacı ya da entübasyon hikayesi bulunan hastalar  
Geçen bir yıl içerisinde hastanede yatış veya acil servise başvuru hikayesi olan hastalar  
Sistemik kortikosteroid tedavisini halen kullanan ya da yeni kullanmayı bırakmış olanlar  
İnhale kortikosteroidlerini kullanmayan hastalar  
Kısa etkili beta-2 agonistlere sürekli ihtiyacı olanlar  
Psikiyatrik ya da psikosozal hastalık hikayesi bulunan hastalar  
Astım tedavi planına uyumsuz olan hastalar  
Sosyal sağlık güvencesi olmayanlar

**Akut Astım Atağı Tedavisi****Destekleyici Tedavi:**

Oksijen özellikle orta ve ağır dereceli astım ataklarında 4-6 lt/dakika olacak şekilde maske aracılığıyla uygulanmalıdır. Bu uygulama küçük yaştaki çocuklarda ebeveynin kucağında yapılabilir.

Solumun sıkıntısı belirgin olan küçük çocuklarda oral alım kesilmelidir. Bu kısıtlama olası aspirasyonları önler. Solunumun artmasına bağlı kayıplar ve yeterli alım olamaması nedeniyle oluşabilecek dehidratasyona karşı idame sıvı genellikle yeterlidir. Aşırı hidrasyondan kaçınılmalıdır.

**Beta-agonistler:**

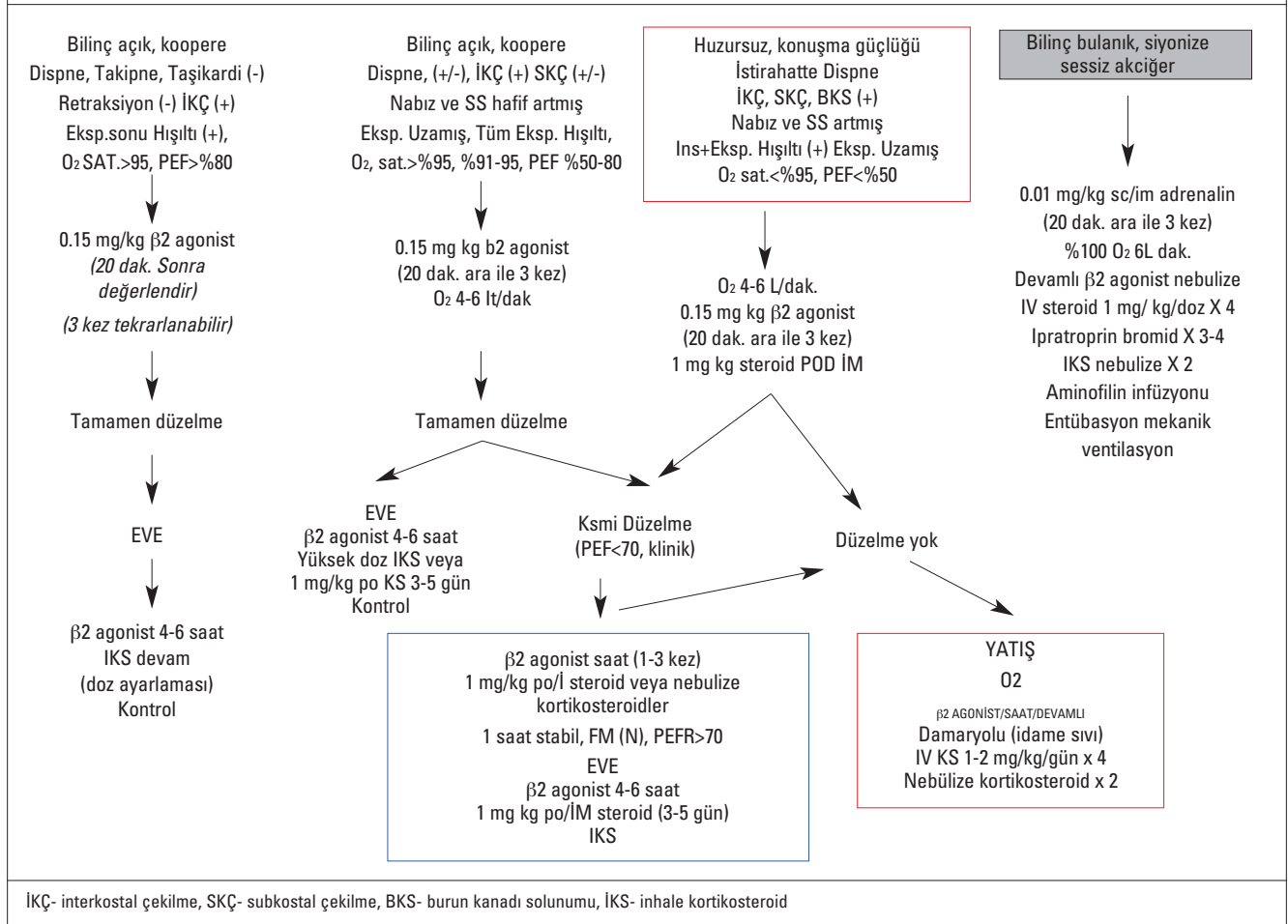
Selektif bronkodilatatör etkisi bulunan beta-2 agonisti ajanlar oldukça etkili, kullanımı kolay ve güvenlidir. Nebül adı verilen formları günümüzde sıklıkla kullanılmaktadır. Bu formu verebilmek için ilacı aerosol formuna çeviren nebülizatör ismi verilen cihazlarla, bu ilacın konulabileceği haznesi bulunan genellikle ve çocuğun ağız ve burnunu kaplayacak silikon yapıdaki maskelere gereksinim bulunmaktadır. Beta-2 agonistler 20'şer dakikalık aralarla üç kez uygulanır ve sonrasında hasta değerlendirilir. Ancak daha önceden bahsettiğimiz bronkokonstriksiyonun ileri derecelerde bulunduğu sessiz akciğer tablosu varsa, vereceğimiz beta-2 nebülizasyon tedavisi ileri havayollarına ulaş-

madığından etkili olamayacaktır ve bu hastalara acil olarak epinefrin (adrenalin) uygulanmalıdır. Hem beta-1 hem de beta-2 etkisi bulunan epinefrinin 1:1000'lik formundan 0.01 ml/kg/doz (maksimum bir seferde 0.5ml) olacak şekilde 15 dakika ara ile 3 kez subkutan yada kas içine uygulanabilir (20).

Beta-2 agonist olarak ülkemizde salbutamol (albuterol) sıklıkla kullanılan bir ajandır. Ölçülü doz veren formları da mevcuttur. Akut astım atağı tedavisinde acil polikliniklerde 0.15mg/kg dozunda nebülizasyonla uygulanır. Yeterli cevap alınmadıysa bu doz bir seferde maksimum 5 mg olacak şekilde her 20 dakikada bir 1-2 saat boyunca tekrarlanır. Ayrıca salbutamol 0.5-2.0 mg/kg/saat (maksimum 15mg/saat) sürekli şekilde de verilir. Taşikardi, tremor, hipokalemi, baş ağrısı, aritmi, metabolik asidoz ve göğüs ağrısı görülebilen yan etkilerdir. Taşikardi özellikle altta yatan herhangi bir kardiyak problem yoksa hasta tarafından rahatlıkla tolere edilir (19). Akut astım atağında kullanılabilen bir diğer ilaç da Terbutalindir. Bu ilaç gerek nebülize gerekse sübkütan ve infüzyon yollarıyla da kullanılır. Taşikardi, tremor, baş ağrısı, sinirlilik ve bulantı olası yan etkileridir.

**Kortikosteroidler**

Üç kez ard arda uygulanan nebülize beta-2 agonist sonrası değerlendirilen hastada eğer yeterli düzelmeye sağlanmadıysa

**Tablo 3. Akut astım atağında kliniğimizde izlenen yol**

ya da nebulizasyon esnasında bile hastanın durumunda düzelmeye yoksak hastaya kortikosteroid tedavisi uygulanmalıdır. Hastanın genel durumuna göre bu uygulama oral ya da parenteral yapılır. Kortikosteroidlerin etkisi ilk 4-6 saat içerisinde görülür. Kortikosteroidler özellikle enflamasyonun geç fazı üzerine etkisini gösterir (21). Dozu ve uygulama şekli astım atağının şiddetine uygun olarak seçilir. Hafif derecedeki astım atağında 1-2 mg/kg metilprednizolon bir ya da iki dozda verilir. Orta veya ağır derecedeki ataklarda 1-2 mg/kg tek doz verildikten sonra gerekirse 1-4 mg/kg/gün olacak şekilde 6 saatte bir uygulanır. Oral steroidlerin parenteral kortikosteroidler kadar etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (22). Ancak orta ve ağır şiddetteki astım ataklarında uygulama tercihi parenteral yol olmalıdır. Hastalarda hiperglisemi ve hipertansiyon açısından dikkatli olunmalıdır. Hastanın klinik durumuna göre başlanılan kortikosteroidlere tedaviye cevap alındıktan sonra doz ayarlamaları yapılarak 5 ile 7 gün daha devam edilmelidir.

Akut astım atağında kortikosteroidleri nebulize yolla da vermek mümkündür. Son yıllarda yapılan çeşitli çalışmalarda bu yolun da akut astım atağında oral kortikosteroidler kadar etkili olabileceği gösterilmiştir (23). Bu amaçla budesonide, flutikazon propionat ve beklometazon adlı ajanlar bu amaçla kullanılmaktadır.

#### **Antikolinergikler**

Antikolinergik ajanların çocukluk çağı akut astım atağında rutin kullanımı önerilmemektedir (18). Bu gurupta ipratropium bromid'in nebulize yolla standard beta-2 agonist ve kortikosteroid tedavisine eklenmesinin hastanede yatış süresini ve ilaç kullanım miktarını azalttığını ve ilk iki saatteki solunum fonksiyonlarında belirgin düzelmeler sağladığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (24-26). Bunun yanısıra bu ajanların status astmatikus nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda belirgin bir klinik değişikliğe yol açmadığı da bildirilmiştir. Oniki yaşından küçüklerde 250 mcg/doz, daha büyük çocuklarda ise 250-500 mcg/doz şeklinde günde 3-4 kez uygulamak mümkündür.

#### **Metilsantinler**

Standard tedaviye iyi yanıt vermeyen hastalarda etkili olduğunu gösteren çalışmaların yanısıra etkili olmadığını gösteren çeşitli çalışmalar da bulunmaktadır (27-28). Aminofilin 6 mg/kg dozunda intravenöz yolla yüklendikten sonra idame tedavisine geçilir. Hastanın ilaç serum düzeyinin monitorizasyonu gerekir.

#### **Diğer İlaçlar**

Bunların dışında magnezyum sülfat ile helyum oksijen tedavisi rutin olarak kullanılmayan metodlardır (18). Antilökotrienlerin akut astım atağındaki kullanımı için yeterli veri henüz bulunmamaktadır (29).

#### **Taburcu Edilme Kriterleri ve Takip**

Akut astım atağı ile başvuran hastanın taburcu edilebilmesi için hızlı etkili beta-2 agonistlere 3-4 saatten daha kısa aralıklarla gereksinimin olmaması, oksijen satürasyonunun %90'ın üzerinde olması (oda havasında), PEF veya FEV1 değerlerinin %70'in üzerinde olması, hastanın rahatça yürüebilmesi, gece ya da sabaha karşı nefes darlığı ile uyanmıyor olması ve fizik muayenenin normal ya da normale yakın olması gerekmektedir (18).

Akut astım atağı nedeniyle tedavisi yapılan hastaların klinik

olarak düzelmesinden sonra mutlaka evde kullanmaları gereken tedavileri de düzenlenmelidir. Hasta klinik olarak düzeldikten sonra yeterli tedavisinin düzenlenmeden eve gönderilmesi hastanın tekrar akut astım atağıyla başvurmasına neden olur. Sistemik kortikosteroidler gerekirse birkaç gün daha devam edilebilir (toplam tedavi boyunca en fazla 5-7 gün), ayrıca ölçülü doz veren inhalerler aracılığıyla inhale kortikosteroidler ile anti-enflamatuar tedavi uygulanmalıdır. Bronkodilatatörler de tedaviye eklenmeli, özellikle sürekli kullanım yerine gerektiğinde kullanım önerilmelidir. Hasta kısa sürede (5-7 gün içerisinde) kontrole çağırılmalı ve uzun dönem tedavisi düzenlenmelidir.

### **Kaynaklar**

1. <http://www.ginasthma.com/Guidelineitem.asp?i1=2&i2=1&intl=60>
2. Sennhauser FH, Braun-Fahrlander C, Wildhaber JH. The burden of asthma in children: a European perspective. *Paediatr Respir Rev* 2005;6:2-7.
3. Saraclar Y, Kuyucu S, Tuncer A, Sekerel B, Sackesen C, Kocabas C. 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* 2003; 91:477-84.
4. Canitez Y, Sapan N. The prevalence of asthma, allergic rhinitis, and eczema in Bursa, Turkey: An ISAAC study. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105:S318.
5. Ones U, Sapan N, Somer A, et al. Prevalence of childhood asthma in Istanbul, Turkey. *Allergy* 1997; 52:570-5.
6. Bayram I, Guner Kendirli S, 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. Bahceciler NN, Ozdemir C, Arkan C, et al. Prevalence of asthma and its risk factors in an underdeveloped region of Istanbul. *Allergy* 2002; 57:73,189.
8. Gern JE, Lemanske RF, Jr. Infectious triggers of pediatric asthma. *Pediatr Clin North Am* 2003; 50:555-75.
9. Busse WW. The role of respiratory viruses in asthma. In: Holgate S, ed. *Asthma: physiology, immunopharmacology and treatment*. London: Academic Press; 1993:p 345-52.
10. Harding SM. Acid reflux and asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2003; 9:42-5.
11. Szczeklik A, Sanak M, Nizankowska-Mogilnicka E, Kielbasa B. Aspirin intolerance and the cyclooxygenase-leukotriene pathways. *Curr Opin Pulm Med* 2004; 10:51-6.
12. Environmental tobacco smoke: a hazard to children. American Academy of Pediatrics Committee on Environmental Health. *Pediatrics* 1997; 99:639-42.
13. Platts-Mills TA, Thomas WR, Aalberse RC, Vervloet D, Chapman MD. Dust mite allergens and asthma: report of a second international workshop. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89:1046-60.
14. Custovic A, Wijk RG. The effectiveness of measures to change the indoor environment in the treatment of allergic rhinitis and asthma: ARIA update (in collaboration with GA(2)LEN). *Allergy* 2005; 60:1112-5.
15. Chan-Yeung M, Chang JH, Manfreda J, Ferguson A, Becker A. Changes in peak flow, symptom score, and the use of medications during acute exacerbations of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:889-93.
16. Pearson MG, Spence DP, Ryland I, Harrison BD. Value of pulsus paradoxus in assessing acute severe asthma. *British Thoracic Society Standards of Care Committee*. *Br Med J* 1993; 307: 659.
17. Cormier Y, Lecours R, Legris C. Mechanisms of hyperinflation in asthma. *Eur Respir J*. 1990; 3:619-24.
18. <http://www.ginasthma.com/download.asp?intl=214>
19. Sibery GK, Iannone R. Drug doses In: *The Harriet Lane Handbook*. 15th ed. Missouri, Mosby 2000: 615-891.

20. <http://www.emedicine.com/EMERG/topic25.htm>.
21. Smith M, Iqbal S, Elliott TM, Everard M, Rowe BH. Corticosteroids for hospitalised children with acute asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2003; (2):CD002886.
22. Becker JM, Arora A, Scarfone RJ, et al. Oral versus intravenous corticosteroids in children hospitalized with asthma. J Allergy Clin Immunol 1999; 103: 586-90.
23. Manjra AI, Price J, Lenney W, Hughes S, Barnade H. Efficacy of nebulized fluticasone propionate compared with oral prednisolone in children with acute exacerbation of asthma. Respir Med 2000; 94; 1206-14.
24. Plotnick LH, Ducharme FM. Should inhaled anticholinergics be added to beta2 agonists for treating acute childhood and adolescent asthma? A systematic review. BMJ 1998; 317:971-7.
25. Rodrigo GJ, Rodrigo C. First-line therapy for adult patients with acute asthma receiving a multiple-dose protocol of ipratropium bromide plus albuterol in the emergency department. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161:1862-8.
26. Lanes SF, Garrett JE, Wentworth CE, Fitzgerald JM, Karpel JP. The effect of adding ipratropium bromide to salbutamol in the treatment of acute asthma: a pooled analysis of three trials. Chest 1998; 114:365-72.
27. Yung M, South M. Randomised controlled trial of aminophylline for severe acute asthma. Arch Dis Child 1998; 79:405-10.
28. Nuhoglu Y, Dai A, Barlan IB, Basaran M. Efficacy of aminophylline in the treatment of acute asthma exacerbation in children. Ann Allergy Asthma Immunol 1998; 80:395-8.
29. Silverman RA, Nowak RM, Korenblat PE, Skobeloff E, Chen Y, Bonuccelli CM, Miller CJ, Simonson SG. Zafirlukast treatment for acute asthma: evaluation in a randomized, double-blind, multicenter trial. Chest 2004; 126:1480-9.