



doi • 10.5578/tt.9854
Tuberk Toraks 2016;64(1):17-26
Geliş Tarihi/Received: 18.06.2015 • Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 25.07.2015

KLİNİK ÇALIŞMA
RESEARCH ARTICLE

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı infektif alevlenmelerinde nebül magnezyum sülfatın etkinliği

Şule CÖMERT¹
Esen KIYAN²
Gülfer OKUMUŞ²
Orhan ARSEVEN²
Turhan ECE²
Halim İŞSEVER³

¹ İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Allerji ve Klinik İmmünoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

¹ Clinic of Allergy and Clinic Immunology, Izmir Tepecik Training and Research Hospital, Izmir, Turkey

² İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

² Department of Chest Diseases, Faculty of Istanbul Medicine, Istanbul University, Istanbul, Turkey

³ İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³ Department of Public Health, Faculty of Istanbul Medicine, Istanbul University, Istanbul, Turkey

ÖZET

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı enfektif alevlenmelerinde nebül magnezyum sülfatın etkinliği

Giriş: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) alevlenmelerinde magnezyum sülfat (MS) ile yapılan az sayıda klinik çalışmada çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmayı hastanede yatırılarak tedavi edilmesi gereken KOA alevlenmelerinde nebül MS tedavisinin yararını incelemeye yönelik olarak planladık.

Hastalar ve Metod: Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan yirmi hasta randomize olarak iki gruba ayrıldı. Tüm hastalara O₂, antibiyotik ve oral kortikosteroid tedavileri uygulandı. Nebül tedavi olarak gruplardan birine günde 4 kez 500 µg ipratropiyum bromürle (IB) birlikte 151 mg/doz MS, diğerine ise IB ile beraber 2.5 mL salin solüsyonu uygulandı. Hastalar 48 saat boyunca zorlu ekspiratuar volüm birinci saniye (FEV₁) ve vizüel analog skala dispne skorları yönünden takip edildiler. Ayrıca her doz nebül tedavi öncesi ve sonrasında 10, 30, 60 ve 120. dakikalarda zirve ekspiratuar akım hızı (PEFR) değerleri ölçüldü.

Bulgular: Başvurudaki özellikler yönünden iki grup arasında fark saptanmadı. Her iki grupta da 24 ve 48 saat sonunda ölçülen FEV₁ değerlerinde bazal değerlere kıyasla anlamlı artış sağlanmadı. Birinci günün sonunda her iki grupta da, ikinci günün sonunda sadece MS grubunda dispne skorlarında anlamlı düzelmeler elde edildi. İki grup ilk günün sonunda elde edilen % dispne skoru değişikliği yönünden kıyaslandığında, nebül MS tedavisi alan grupta [-%23.8 (13.6)], plasebo grubuna [-%9.4 (12.9)] kıyasla anlamlı üstünlük saptandı (p= 0.002). Birinci günde MS grubunda plasebo grubuna kıyasla 10. dakika [4.7 (7.5) ve -3.5 (6.0), p= 0.005] ve 30. dakika [8.2 (6.7) ve 1.3 (5.5), p= 0.03] % PEFR değişiklikleri yönünden anlamlı üstünlük tespit edildi. Nebül MS kullanımına bağlı yan etki saptanmadı.

Sonuç: Ucuz, kolay ulaşılabilir ve güvenilir bir tedavi yöntemi olan nebül MS, KOA alevlenmelerinde hastaların dispne semptomunda düzelmeye neden olduğundan standart bronkodilatör tedaviye ek olarak kullanılabilir. Konunun geniş çaplı randomize kontrollü klinik çalışmalarda araştırılmaya devam edilmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı alevlenmeleri, magnezyum sülfat, nebül tedavi, vizüel analog skala dispne skoru

SUMMARY

Efficiency of nebulised magnesium sulphate in infective exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease

Introduction: Conflicting results has been achieved in a small number of clinical studies evaluating the efficiency of magnesium sulphate (MS) in COPD exacerbations. We aimed to investigate the efficiency of nebulised MS in COPD exacerbations.

Yazışma Adresi (Address for Correspondence)

Dr. Şule CÖMERT

İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Allerji ve Klinik İmmünoloji Kliniği, İZMİR - TURKEY
e-mail: sulesunmez@yahoo.com

Patients and Methods: Twenty patients who met the study criteria were randomized into two groups. All patients were treated with O_2 , antibiotics and oral corticosteroids. Additionally one group received ipratropium bromide (IB) 500 µg together with MS 151 mg/dose, while the other group received IB together with placebo. The patients were followed-up with forced expiratory volume in 1 second (FEV_1) and visual analogue scale dyspnea scores for 48 hours. Peak expiratory flow rates (PEFRs) were measured before and 10, 30, 60 and 120 minutes after each nebule treatment.

Results: The baseline characteristics of the patients in both groups were similar. The FEV_1 values measured at 24 and 48 hours did not show significant changes compared to baseline in both groups. Dyspnea scores in both groups decreased significantly in the first day, and in only MS group in the second day. The % change in the dyspnea score at the end of first day was significantly more in the MS group [-23.8% (13.6)] compared with the placebo group [-9.4% (12.9)] ($p=0.002$). The % changes in PEFRs at 10 minutes [4.7 (7.5) and -3.5 (6.0), $p=0.005$] and 30 minutes [8.2 (6.7) and 1.3 (5.5), $p=0.03$] were significantly greater in the MS group compared with the placebo group on the first day. No side effects developed due to MS.

Conclusion: Nebulised MS is a cheap, feasible and safe drug that can be added to the standart bronchodilator treatment since it provides additional relief of dyspnea in patients with COPD exacerbations. This needs to be evaluated in future clinical studies including greater number of patients.

Key words: Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease, magnesium sulphate, nebule treatment, visual analogue scale dyspnea score

GİRİŞ

Dünyada ölüm nedenleri arasında üçüncü sırada yer alan kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), önemli bir morbidite ve mortalite kaynağıdır. Hastalığın seyri sırasında görülebilecek alevlenmeler, hastaların yaşam kalitelerinde bozulmaya, semptomlar ve akciğer fonksiyonları üzerinde haftalarca sürebilecek negatif etkilere, akciğer fonksiyonlarındaki azalmanın hızlanmasına, sağlık harcamalarında artışa ve belirgin mortaliteye neden olmaktadır (1).

Sıklıkla infeksiyonlar ve hava kirliliği nedeniyle gelişebilen KOAH alevlenmeleri, hava yollarında artmış inflamatuvar aktivite ve kötüleşen hava yolu obstrüksiyonu ile ilişkilidir (2). Alevlenme tedavisinin ana hedefleri, mevcut alevlenmenin yarattığı etkilerin en aza indirgenmesini ve gelecekteki alevlenme riskinin azaltılmasını içermektedir. Bugün için KOAH alevlenmelerinin tedavisinde kullanımı genel kabul gören ilaçlar, kısa etkili bronkodilatörler, sistemik kortikosteroidler ve antibiyotiklerdir (1). Alevlenmelerinin daha etkili bir biçimde tedavisine yönelik yeni modalitelerin geliştirilmesine olan ihtiyaç ise halen devam etmektedir.

Magnezyum, kalsiyum aracılıklı bronş düz kası kasılmasını, kolinerjik sinir uçlarından asetilkolin ve mast hücrelerinden histamin salınımını engelleme gibi farklı mekanizmalarla bronkodilatör etki gösterebilen bir katyondur (3,4). Magnezyumun solunum kas fonksiyonları üzerine faydalı etkileri olduğu da saptanmıştır (5). Bugün için uluslararası klavuzlarda intravenöz (IV) yolla uygulanan magnezyum sülfat (MS)'in standart medikal tedaviye yanıt alınamayan ağır astım ataklarında ek tedavi yöntemi olarak kullanılabileceği belir-

tirmektedir (6). KOAH alevlenmelerinde kullanımıysa henüz tavsiye edilmemektedir (1). KOAH alevlenmelerinde MS'nin etkinliğini inceleyen farklı metodolojilerin kullanıldığı az sayıda klinik çalışmada çelişkili sonuçlar elde edildiği görülmektedir (Tablo 1).

Nebül MS, ucuz ve kolay uygulanabilir olması, yan etkilerinin azlığı nedeniyle KOAH alevlenmelerinde ümit verici yeni bir tedavi yöntemi olabilir. Bu çalışmayı hastanede tedavisi gereken KOAH alevlenmelerinde standart medikal tedaviye ek olarak nebül yoluyla uygulanan MS'nin etkinliğini incelemeye yönelik olarak planladık.

MATERYAL ve METOD

Hastaların Seçimi

Çalışmaya Aralık 2004-Eylül 2005 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine, KOAH tanısı olan [nefes darlığı, kronik öksürük, balgam çıkarma yakınmaları, KOAH risk faktörlerine maruziyet öyküsü ve stabil dönemde dokümanite edilmiş bronkodilatör sonrası zorlu ekspiratuar volüm 1. saniye (FEV_1)/zorlu vital kapasite (FVC) oranı $< \%70$ olan], Anthonisen kriterlerine göre infektif KOAH alevlenmesiyle uyumlu semptomlarla (nefes darlığı, balgam miktarı ve balgam pürülansında artıştan en az iki tanesinin varlığı) başvuran ve hastaneye yatış kriterlerini taşıyan (solunum sayısı > 25 /dakika, nabız > 110 /dakika, siyanoz varlığı, yardımcı solunum kaslarının kullanımı, uyuklama, zirve ekspiratuar akım hızı (PEFR) < 100 L/dakika, $FEV_1 < 1$ L, arter kan gazı incelemesinde $PaO_2 < 60$ mmHg, $PaCO_2 \geq 45$ mmHg, $SAO_2 < \%90$) hastalar dahil edildiler (12-14).

Tablo 1. KOAH alevlenmelerinde MS kullanımını inceleyen çalışmalar

Çalışma	Gruplar	Sonuçlar
Skorodin ve arkadaşları (7)	Grup 1 (n= 36) 2.5 mg albuterol nebül + 1.2 g IV MS Grup 2 (n= 36) 2.5 mg albuterol nebül + plasebo	30 ve 45. dakikada ölçülen PEFR değerlerinin ortalamasının bazala göre artışı yönünden MS üstün Dispne skorları, hastaneye yatış ve yeniden acil başvuruları yönünden fark yok
Abreu Gonzalez ve arkadaşları (8)	Grup 1 (n= 12) 1. gün- salbutamol/IB nebül, KS, antibiyotik, oksijen + 1.5 g IV MS → 400 µg salbutamol 2. gün- salbutamol/IB nebül, KS, antibiyotik, oksijen + plasebo → 400 µg salbutamol Grup 2 (n= 12) farklı günlerde grup 1 tedavisi	15, 30 ve 45. dakikada ölçülen FEV ₁ artışları yönünden MS ve plasebo arasında fark yok Salbutamol sonrası ölçülen FEV ₁ artışı yönünden MS üstün
Edwards ve arkadaşları (9)	Grup 1 (n= 48) 2.5 mg salbutamol + 500 µg IB nebül, 40 mg prednizon, oksijen + 30 dakika arayla 3 doz 2.5 mg salbutamolle karışık 2.5 mL (151 mg) MS nebül Grup 2 (n= 61) 2.5 mg salbutamol + 500 µg IB nebül, 40 mg prednizon, oksijen + 30 dakika arayla 3 doz 2.5 mg salbutamolle karışık 2.5 mL salin	90. dakikada ölçülen FEV ₁ artışı yönünden fark yok Hastaneye yatış oranları yönünden fark yok
Nouira ve arkadaşları (10)	Grup 1 (n= 62) NIV, IV metilprednizolon, 5 mg terbutalin nebül, antibiyotik, IV sıvı, oksijen + 1.5 g IV MS + 30 dakika arayla 4 doz terbutalin ile karışık MS nebül Grup 2 (n= 62) NIV, IV metilprednizolon, 5 mg terbutalin nebül, antibiyotik, IV sıvı, oksijen+1.5 g IV salin + 30 dakika arayla 4 doz terbutalin ile karışık IB nebül	Hastaneye yatış, entübasyon ve ölüm oranları yönünden fark yok Her iki grupta da 180. dakikada ölçülen pCO ₂ ve dispne skorlarında anlamlı düzelmeye 180. dakikada ölçülen PEFR ve pCO ₂ değişikliği yönünden IB grubu üstün
Solooki ve arkadaşları (11)	Grup 1 (n= 15) 2 puff salbutamol + IB qid, 60 mg IV metilprednizolon bid, ilk gün 500 mg sonraki günler 250 mg azitromisin + 3 gün boyunca 2 g IV MS Grup 2 (n= 15) 2 puff salbutamol + IB qid, 60 mg IV metilprednizolon bid, ilk gün 500 mg sonraki günler 250 mg azitromisin + 3 gün boyunca 2 g IV salin	Hastanede yatış süreleri yönünden fark yok 45. dakika ve 3. günde ölçülen FEV ₁ ve PEFR değişiklikleri yönünden fark yok
FEV ₁ : Zorlu ekspiratuar volüm 1. saniye, IB: İpratropiyum bromür, IV: İntravenöz, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, MS: Magnezyum sülfat, NIV: Non-invaziv ventilasyon, PEFR: Zirve ekspiratuar akım hızı.		

Başvuruda tüm hastaların akciğer grafileri ve elektrokardiyografileri değerlendirildi. Yoğun bakım ünitesine sevk ölçütlerini veya non-invaziv mekanik ventilasyon (NIMV) uygulanma kriterlerini taşıyan, pnömoni, pulmoner emboli veya pnömotoraks kuşkusu, bilinen ciddi kardiyak, renal, hepatik hastalık öyküsü, akciğer grafisinde şüpheli kitle lezyonu olan, hastaneye başvuru öncesindeki dönemde sistemik kortikosteroid tedavisi alan, kooperasyon göstermeyen, ağır görme kusuru olan ve yazılı onam vermeyen hastalar çalışma dışında tutuldular (12).

Uygulanan Ölçümler ve Takip Parametreleri

Hastalar 1:1 oranında iki gruba randomize edildiler. Randomizasyondan sonraki değerlendirmede hastaların demografik, KOAH ile ilişkili ve mevcut alevlen-

meyle ilişkili özellikleri sorgulandı. Vital bulguları ve solunum sistemi bulguları kayıtları. Vizüel analog skala (VAS) kullanılarak dispne skorları belirlendi (15). FEV₁ ölçümü için "MIR Srl Spirobank" marka el spirometresi, PEFR ölçümü için "Wright" marka zirve ekspiratuar akım hızı ölçme cihazı kullanıldı. FEV₁ ve PEFR ölçümleri mevcut klavuzlardaki ölçüm tekniklerine uygun biçimde yapılarak üç ölçüm içinden elde edilen en iyi değer kayıtları (16). Bazal serum Mg⁺⁺ düzeyi ölçümü için hastalardan 5 cc venöz kan örneği alındı. Serum magnezyum düzeyleri, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında kolorimetrik yöntem (Modüler sistem-Roche diagnostic) kullanılarak ölçüldü. Hastaların tümüne O₂ saturasyonlarını %90'nın üzer-

rinde tutacak şekilde nazal oksijen tedavisi, 32 mg oral metilprednizolon, IV sulbaktam-ampisilin 4 g/gün veya IV sefuroksim aksetil 1.5 gr/gün tedavileri uygulandı. Gruplardan birine 500 µg ipratropiyum bromür (IB) ile birlikte 2.5 mL izotonik MS (250 mmol/L, 151 mg/doz) uygulanırken, diğer gruba 500 µg IB ile birlikte 2.5 mL izotonik salin solüsyonu uygulandı. Nebül tedaviler 6 saat arayla günde 4 doz şeklinde, jet nebulizatörler yoluyla (Porta-Neb Sidestream, akım hızı= 6 L/dakika, ortalama partikül büyüklüğü= 5 mikron) uygulandı. MS nebul doz ve konsantrasyonu için önceki bir klinik araştırmalarda kullanılan değerler baz alındı (17). Belirlenen konsantrasyondaki çözeltiyi hazırlamak için MS ampullerin ticari formlarından (1.5 g MS/10 mL, Biofarma®) elde edilen 1 mL MS, 1.5 mL izotonik salin solüsyonu ile seyreltildi. Karışım nebul tedavi uygulamasından hemen önce hazırlanarak bekletilmeden kullanıldı.

Hastaların 48 saat boyunca her nebul tedavi öncesinde ve sonrasında 10, 30, 60 ve 120. dakikada PEFR değerleriyle 10, 30 ve 120. dakikalarda kan basıncı ve nabız değerleri ölçüldü. Hastalar nebul tedavi ile ilişkili olabilecek yan etkiler yönünden yakın takip altında tutuldular. Randomizasyondan sonraki 24. ve 48. saatte hastaların FEV₁, arter kan gazı (PaO₂, PaCO₂, pH, SaO₂), dispne skoru ve serum magnezyum düzeyi ölçümleri tekrarlandı. Tüm ölçümler tek bir araştırmacı tarafından yapıldı. Hastalar ve ölçümleri yapan araştırmacı hastanın hangi grupta yer aldığını bilmiyordu. Hastaların almakta oldukları tedavilere taburculuklarına kadar devam edildi. Mevcut klavuzlara göre taburculuk kriterlerine ulaşan hastalar hastaneden taburcu edildiler (12).

İstatistiksel Analiz

Grup içi karşılaştırmalarda "Wilcoxon testi", gruplar arası karşılaştırmalarda ise "Mann-Whitney U test" kullanıldı. Sonuçlar sürekli değişkenler için ortalama [standart sapma (SS)] olarak, kategorik değişkenler için ise sayı (%) olarak gösterildi. İlk gün ve ikinci günde nebul tedaviler öncesi bazal ve sonrasındaki ölçümler günlük dört doz tedavi uygulamalarındaki ölçümlerin ortalamaları alınarak hesaplandı. p< 0.05 anlamlı kabul edildi.

Çalışma için İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulundan onay alındı (Onay no: 855). Çalışmaya katılan tüm hastaların yazılı bilgilendirmiş onam formları alındı.

BULGULAR

Çalışma süresi boyunca polikliniğimize KOAH infektif alevlenme tanımına uyan toplam 74 hasta başvurdu. Hastaneye yatış ölçütlerini karşılamayan (n= 22), başvuruda NIMV başlama gereksinimi gösteren (n= 19), akciğer grafisinde pnömonik infiltrasyon (n= 1) ve kitle (n= 1) görüntüsü olan, klinik olarak pulmoner emboli kuşkusu taşıyan (n= 1), ağır kalp yetmezliği ile uyumlu öykü ve fizik muayene bulguları olan (n= 3), başvurudan önce sistemik kortikosteroid tedavisi başlanmış olan (n= 2), kooperasyon kurulamayan (n= 2), çalışmaya katılmayı kabul etmeyen (n= 3) hastalar çalışma dışında tutuldu. Çalışmaya dahil edilen yirmi hastanın 10 tanesi grup 1'e (standart medikal tedavi + nebul MS), 10 tanesi ise grup 2'ye (standart medikal tedavi + plasebo) randomize edildi. Hastalar başvurudaki özellikleri yönünden karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 2).

Her iki grupta da 24. ve 48. saatteki FEV₁ değerlerinde bazal değerlere göre anlamlı değişiklik saptanmadı. Her iki grupta da 24. saatteki dispne skorunda bazal değerlere kıyasla anlamlı farklılık tespit edilirken [24. saat ve bazal ortalama (SS) dispne skorları sırasıyla; MS grubu için 57.8 (17.8) ve 76.9 (20.4), p= 0.005, plasebo grubu için 61.0 (23.2) ve 65.7 (20.5), p= 0.04], 48. saatte sadece MS alan grubun dispne skorunda bazala göre fark anlamlı bulundu [48. saat ve bazal ortalama (SS) dispne skorları sırasıyla; MS grubu için 41.2 (21.4) ve 76.9 (20.4), p= 0.008, plasebo grubu için 54.9 (25.2) ve 65.7 (20.5), p= 0.07]. Her iki grupta da 24. ve 48. saatte ölçülen PaO₂ ve SaO₂ düzeylerinde bazala göre anlamlı düzelmeler saptandı. Yirmi dördüncü ve 48. saatte ölçülen serum Mg⁺⁺ düzeyleri plasebo grubunda bazala göre anlamlı farklılık göstermezken, MS grubunda anlamlı olarak yükseldi (Tablo 3).

Bazala göre anlamlı değişiklik gösteren parametreler yönünden iki grup arasında yapılan karşılaştırmada, 24. ve 48. saat PaO₂ ve SaO₂ artışları yönünden iki grup arasında anlamlı fark saptanmazken, 24. saatte dispne skorunda bazala göre değişim MS alan grupta [-19.1 (13.4)], plasebo alan gruba [-4.7 (6.1)] kıyasla belirgin olarak fazla bulundu (p= 0.002). Yirmi dördüncü saatte dispne skorundaki düşüş yüzdesi yönünden bakıldığında da yine MS alan grupta [-%23.8 (13.6)] plasebo alan gruba [-%9.4 (12.9)] kıyasla belirgin üstünlük saptandı (p= 0.02) (Tablo 4, Şekil 1).

İlk günde her doz nebul tedavi öncesinde yapılan bazal PEFR ölçümlerinin ortalama (SS) değeri MS

Tablo 2. Hastaların başvuruındaki özellikleri yönünden karşılaştırılması

Özellik	Grup 1-MS (n= 10)	Grup 2-Plasebo (n= 10)	p
Yaş, ort (SS)	62.1 (12.0)	71.3 (5.0)	0.06
Erkek cinsiyet, n (%)	8 (80)	10 (100)	0.24
Sigara, paket.yıl, ort (SS)	45.0 (22.0)	51.0 (7.7)	0.19
KOAH tanı süresi, yıl, ort (SS)	11.4 (3.8)	13.5 (2.6)	0.16
Stabil dönem tedavisi, n (%)			
Beta 2-agonist	6 (60)	9 (90)	0.15
Antikolinerjik	5 (50)	7 (70)	0.32
İnhaler steroid	5 (50)	5 (50)	0.67
Teofilin	3 (30)	6 (60)	0.18
Son 1 yılda hospitalizasyon varlığı, n (%)	3 (30)	4 (40)	0.50
Yoğun bakıma yatış öyküsü, n (%)	0	0	-
Uzun dönem O ₂ kullanımı, n (%)	2 (20)	6 (60)	0.08
Son 6 ayda sistemik KS tedavisi, n (%)	3 (30)	4 (40)	0.74
Alevlenme süresi, gün, ort (SS)	8.9 (6.0)	11.1 (3.0)	0.14
Mevcut yakınmalar, n (%)			
Nefes darlığında artış	10 (100)	10 (100)	-
Öksürükte artış	7 (70)	9 (90)	0.29
Balgam miktarında artış	6 (60)	6 (60)	0.67
Balgam pürülansında artış	5 (50)	4 (40)	0.74
Solunum sayısı/dakika, ort (SS)	23.2 (5.4)	24.1 (5.6)	0.80
Nabız sayısı/dakika, ort (SS)	98.5 (25.2)	96.1 (14.7)	0.85
Sistolik kan basıncı, mmHg, ort (SS)	127.5 (19.8)	118.3 (16.4)	0.43
Diyastolik kan basıncı, mmHg, ort (SS)	80.3 (15.4)	69.7 (12.3)	0.12
VAS dispne skoru, mm, ort (SS)	76.9 (20.4)	65.7 (20.5)	0.63
FEV ₁ (% predikte değer), ort (SS)	36.5 (14.5)	29.7 (19.6)	0.11
PEFR, L/dakika, ort (SS)	206.4 (100.6)	184.2 (31.8)	0.68
Parsiyel O ₂ basıncı, mmHg, ort (SS)	53.7 (3.5)	49.8 (6.9)	0.48
Parsiyel CO ₂ basıncı, mmHg, ort (SS)	47.9 (8.8)	47.8 (8.4)	0.80
pH	7.41 (0.06)	7.42 (0.03)	0.53
Oksijen saturasyonu (%), ort (SS)	87.6 (3.3)	83.9 (5.2)	0.12
Serum Mg düzeyi, mmol/L, ort (SS)	0.77 (0.27)	0.84 (0.08)	0.74

FEV₁ : Zorlu ekspiratuar volüm 1. saniye, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, MS: Magnezyum sülfat, Ort (SS): Ortalama (standart sapma), PEFR: Zirve ekspiratuar akım hızı, VAS: Vizüel analog skala.

grubunda 210 (82.8) L/dakika, plasebo grubunda 229 (60.3) L/dakika olarak saptandı. MS grubunda nebül tedaviler sonrasında 30. dakika [222 (78.6) L/dakika, p= 0.03] ve 120. dakika [222 (79.4) L/dakika, p= 0.01] PEFR değerlerinde bazal PEFR değerine göre anlamlı artış saptanırken, plasebo alan grupta nebül tedaviler sonrasındaki PEFR ölçümleriyle bazal PEFR ölçümü arasında anlamlı farklılık saptanmadı. İkinci gündeki ortalama (SS) bazal PEFR değerleri MS grubunda 212.1 (83.0) L/dakika, plasebo grubunda 262.8 (57.4) L/dakika idi. MS ve plasebo gruplarında sırasıyla nebül tedaviler sonrasındaki 10. dakika

[226.7 (80.4) L/dakika, p= 0.02 ve 271.7 (58.8) L/dakika, p= 0.005], 30. dakika [225.6 (78.7) L/dakika, p= 0.05 ve 275.7 (59.2) L/dakika, p= 0.005] ve 120. dakika [231.6 (80.4) L/dakika, p= 0.05 ve 269.3 (55.4) L/dakika, p= 0.01] PEFR ölçümlerinde bazal değerlere kıyasla anlamlı artış saptandı (Tablo 5). MS alan grupta nebül tedaviler sonrasında hastaların kan basıncı ve nabız değerleri anlamlı değişiklik göstermedi.

İki grup PEFR değerlerinde bazala göre değişiklik yönünden karşılaştırıldığında ilk günde MS grubunda plasebo grubuna kıyasla 10. dakika ortalama (SS) PEFR değişikliği [6.7 (10.4) ve -10.5 (13.0), p= 0.007], 10.

Tablo 3. Yirmidördüncü ve 48. saatte ölçülen parametrelerin bazal değerlere göre değişimi

Özellik	Grup 1-MS (n= 10)					Grup 2-Plasebo (n= 10)				
	Bazal	24. saat	p	48. saat	p	Bazal	24. saat	p	48. saat	p
FEV ₁ (% predikte)*	36.5 (14.5)	40.7 (15.3)	0.13	37.7 (15.2)	0.51	29.7 (19.6)	34.4 (15.4)	0.06	33.7 (17.9)	0.06
VAS dispne skoru, mm*	76.9 (20.4)	57.8 (17.8)	0.005	41.2 (21.4)	0.008	65.7 (20.5)	61.0 (23.2)	0.04	54.9 (25.2)	0.07
PaO ₂ , mmHg*	53.7 (3.5)	62.8 (9.7)	0.01	63.9 (9.6)	0.01	49.8 (6.9)	56.2 (5.7)	0.03	58.6 (6.7)	0.01
PaCO ₂ , mmHg*	47.9 (8.8)	48.0 (8.7)	0.79	50.1 (9.4)	0.26	47.8 (8.4)	46.5 (6.9)	0.08	46.3 (6.3)	0.26
pH*	7.41 (0.06)	7.39 (0.03)	0.11	7.39 (0.03)	0.09	7.42 (0.03)	7.40 (0.02)	0.06	7.40 (0.02)	0.18
SaO ₂ (%)*	87.6 (3.3)	90.5 (3.5)	0.03	90.7 (3.3)	0.04	83.9 (5.2)	87.9 (2.9)	0.03	89.8 (3.3)	0.01
Mg düzeyi (mmol/L)*	0.77 (0.27)	0.94 (0.11)	0.01	0.95 (0.09)	0.007	0.84 (0.08)	0.81 (0.06)	0.07	0.85 (0.04)	0.07

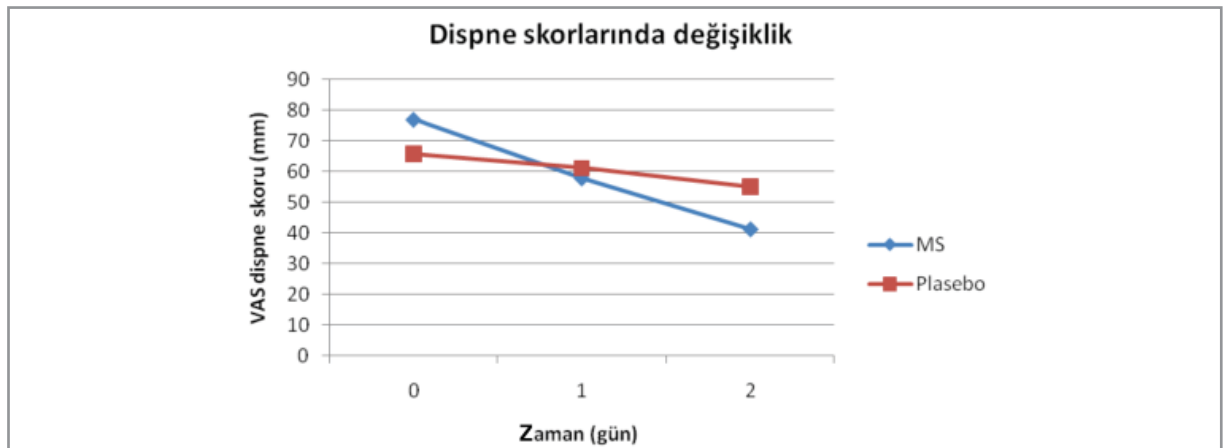
FEV₁: Zorlu ekspiratuar volüm 1. saniye, MS: Magnezyum sülfat, SaO₂: Oksijen saturasyonu, VAS: Vizüel analog skala.

* Ortalama (standart sapma)

Tablo 4. İki grubun PaO₂, SaO₂ ve dispne skorlarındaki değişimler yönünden karşılaştırılması

		Grup 1-MS (n= 10)	Grup 2-Plasebo (n= 10)	p
Δ PaO ₂ 24 st	ort (SS)	9.10 (7.87)	6.40 (6.77)	0.48
	%	16.1 (12.8)	14.2 (14.8)	0.73
Δ PaO ₂ 48 st	ort (SS)	10.20 (8.31)	8.80 (7.36)	0.68
	%	18.2 (14.9)	19.2 (15.5)	0.91
Δ SaO ₂ 24 st	ort (SS)	2.9 (3.4)	4.0 (4.5)	0.58
	%	3.4 (3.9)	5.0 (5.7)	0.48
Δ SaO ₂ 48 st	ort (SS)	3.1 (3.8)	5.9 (5.2)	0.25
	%	3.6 (4.5)	7.3 (6.8)	0.24
Δ dispne skoru 24 st	ort (SS)	-19.1 (13.4)	-4.7 (6.1)	0.002
	%	-23.8 (13.6)	-9.4 (12.9)	0.02

MS: Magnezyum sülfat, Ort (SS): Ortalama (standart sapma), Δ: Bazal değere göre değişim

**Şekil 1.** Grupların VAS (vizüel analog skala) dispne skorlarında değişiklik.

Tablo 5. Gruplarda ilk ve ikinci günde nebül tedavilerden sonraki 10, 30, 60 ve 120. dakikada ölçülen PEFR değerlerinin bazal değerlerle karşılaştırılması

PEFR, L/dakika*	Bazal	10. dakika	p	30. dakika	p	60. dakika	p	120. dakika	p
İlk gün									
MS grubu	210.0 (82.8)	216.7 (82.3)	0.06	222.0 (78.6)	0.03	218.6 (74.5)	0.14	222.6 (79.4)	0.01
Plasebo grubu	229.0 (60.3)	218.8 (52.4)	0.06	230.7 (68.3)	0.95	230.3 (62.7)	0.36	233.6 (72.5)	0.51
İkinci gün									
MS grubu	212.1 (83.0)	226.7 (80.4)	0.02	225.6 (78.7)	0.05	238.3 (83.89)	0.04	231.6 (80.4)	0.05
Plasebo grubu	262.8 (57.4)	271.7 (58.8)	0.005	275.7 (59.2)	0.005	267.0 (53.0)	0.09	269.3 (55.4)	0.01

PEFR: Zirve ekspiratuar akım hızı.
* Ortalama (standart sapma).

Tablo 6. Grupların nebül tedaviler sonrasındaki PEFR değişiklikleri yönünden karşılaştırılması

		Grup 1-MS (n= 10)	Grup 2-Plasebo (n= 10)	p
İlk gün				
Δ PEFR 10. dakika, L/dakika	ort (SS)	6.7 (10.4)	-10.5 (13.0)	0.007
	%	4.7 (7.5)	- 3.5 (6.0)	0.005
Δ PEFR 30. dakika, L/dakika	ort (SS)	12.0 (12.5)	1.4 (13.5)	0.07
	%	8.2 (6.7)	1.3 (5.5)	0.03
Δ PEFR 60. dakika, L/dakika	ort (SS)	8.6 (17.5)	1.0 (8.2)	0.25
	%	7.2 (9.4)	1.2 (3.5)	0.14
Δ PEFR 120. dakika, L/dakika	ort (SS)	12.6 (13.3)	4.2 (19.4)	0.19
	%	8.9 (8.2)	3.9 (6.9)	0.19
İkinci gün				
Δ PEFR 10. dakika, L/dakika	ort (SS)	14.6 (14.8)	8.8 (3.6)	0.48
	%	9.1 (11.4)	3.6 (1.4)	0.57
Δ PEFR 30. dakika, L/dakika	ort (SS)	13.5 (19.1)	12.8 (4.2)	0.91
	%	10.3 (14.2)	5.4 (2.1)	0.43
Δ PEFR 60. dakika, L/dakika	ort (SS)	26.2 (47.1)	4.1 (6.3)	0.19
	%	11.4 (13.1)	2.6 (3.1)	0.12
Δ PEFR 120. dakika, L/dakika	ort (SS)	19.5 (23.6)	6.5 (5.8)	0.19
	%	12.7 (17.1)	3.2 (3.4)	0.16

PEFR: Zirve ekspiratuar akım hızı.
Δ bazal değere göre değişim.

dakika % PEFR değişikliği [4.7 (7.5) ve -3.5 (6.0), p= 0.005] ve 30. dakika % PEFR değişikliği [8.2 (6.7) ve 1.3 (5.5), p= 0.03] yönünden anlamlı üstünlük tespit edildi. İkinci günde ise PEFR değişiklikleri yönünden iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 6).

Her iki grupta da nebül tedaviyle ilişkili yan etki saptanmadı. Hastaların hiçbirinde non-invaziv veya invaziv mekanik ventilasyon gereksinimi doğmadı. MS alan grup ile plasebo alan grup arasında hastanede

yatış süreleri yönünden fark saptanmadı [sırasıyla 9.4 (4.8) ve 10.2 (3.9) gün, p= 0.63].

TARTIŞMA

Bu çalışmada hastanede yatırılarak tedavi edilmesi gereken ancak non-invaziv veya invaziv mekanik ventilasyon desteği gerektirmeyen KOAH alevlenmelerinde standart medikal tedaviye ek olarak uygulanan nebül MS'nin etkinliği incelendi. Çalışmanın en önemli sonuçları nebül MS tedavisinin KOAH alevlenmelerinde FEV₁ değişikliği yönünden standart

medikal tedaviye ek katkı sağlamadığı ancak dispne skorlarında azalma yönünden plaseboya kıyasla anlamlı üstünlük gösterdiğinin saptanmış olmasıdır. Ayrıca çalışmanın ilk gününde nebül tedavilerden sonra 10. ve 30. dakika % PEFR değişikliği yönünden de MS grubunda üstünlük tespit edilmiştir.

Günümüze değin literatürde KOAH alevlenmelerinde IV, nebül veya her iki yolla birlikte uygulanan MS'nin etkinliğini değerlendiren yalnızca beş plasebo kontrollü çalışma bulunmaktadır (7-11). Bu çalışmaların üç tanesinde, MS tedavisinin PEFR ve/veya FEV₁ ile ölçülen hava yolu obstrüksiyonu değişikliği yönünden standart medikal tedaviye ek katkı sağlamadığı saptanmıştır (9-11). Yalnızca bir çalışmada 1.2 g IV MS veya plasebo infüzyonundan sonra 30 ve 45. dakikada ölçülen PEFR değerlerinin ortalamasının bazala göre değişikliği yönünden MS grubunda anlamlı üstünlük tespit edilmiştir (7). Diğer bir çalışmada ise, 1.5 g IV MS infüzyonundan sonra 15, 30 ve 45. dakikalarda ölçülen FEV₁ değişiklikleri yönünden plaseboya üstünlük saptanmazken, MS veya plasebo sonrasında salbutamol uygulaması yapıldığında elde edilen FEV₁ artışının MS grubunda anlamlı olarak daha fazla olduğu görülmüştür. Bu durumun, MS tedavisinin beta-2 agonistlerin etkilerini potansiyalize edici etkisiyle ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (8).

Mevcut çalışmaların sadece iki tanesinde hastaların dispne düzeyindeki değişiklikler değerlendirilmiştir (8,10). Bu çalışmaların ilkinde 1.2 g IV MS veya plasebo infüzyonundan sonraki 45. dakikada bazala göre dispne skorunun değişiminin MS grubunda daha fazla olma eğilimi gösterdiği saptanmış, ancak fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (8). Diğer çalışmada ise 1.5 g IV MS ve ardından dört doz nebül terbutalin ile birlikte nebül MS alan grupta, 180. dakikada VAS ile ölçülen dispne skoru değişikliğinin, plasebo infüzyonu sonrasında dört doz nebül terbutalin ile birlikte nebül IB alan grupta kıyaslanabilir düzeyde olduğu tespit edilmiştir (10). Bizim çalışmamızın dispne skorlarının değerlendirildiği önceki çalışmalardan en önemli farkı, dispne skorlarının MS tedavisi uygulamasından hemen sonra değil, çalışmanın 24 ve 48. saatlerinde, son doz nebül tedaviden sonraki altıncı saatte değerlendirilmiş olmasıdır. Bu şekilde hastaların alevlenme seyri sırasındaki klinik değişimlerini daha iyi yansıtabileceği düşünülebilir. Her iki grupta da 24. saatte ölçülen dispne skorlarında bazala göre değişikliğin anlamlı olduğu, ancak MS grubunun plasebo grubuna kıyasla belirgin olarak daha fazla düzelmeye gösterdiği, 48. saatte ise sadece

MS grubunun dispne skorunun bazale göre anlamlı olarak azaldığı tespit edilmiştir. MS grubunda hem 24, hem de 48. saatlerde elde edilen VAS dispne skoru değişikliğinin, kronik akciğer hastalıklarında VAS için semptomlarda orta düzeyde azalmayla ilişkili olduğu kabul edilen skor değişikliğinin (10-20) üzerinde olduğu görülmektedir (18).

KOAH alevlenmelerinde bronkodilatörlerin özellikle FEV₁ değişikliği yönünden astım ataklarına benzer ölçüde etki sağlayamadıkları, bununla beraber dispneyi ve arter kan gazı bulgularını düzeltebildikleri bilinmektedir (19,20). Bu düzeltilmeler bronkodilatörlerin bronş düz kası üzerindeki etkilerinin yanı sıra, fonksiyonel rezidüel kapasiteyi azaltma yoluyla hiperinflasyonu ve neticede dinamik hava yolu kompresyonunu düzeltici etkilerine bağlıdır (21,22). Ek olarak, astım ataklarında tedavi yönetimi için PEFR ve FEV₁ gibi ekspiratuar hava akım kısıtlılığını ölçen parametrelerdeki değişimlerin rolleri iyi tanımlanmış olmakla beraber, KOAH alevlenmelerinde spirometrik ölçümlerde görülen değişiklikler değişkenlik gösterirler. Bu fizyolojik parametrelerdeki iyileşme her zaman semptomlardaki iyileşmeyle birlikte göstermez (2).

Magnezyumun solunum kas fonksiyonları üzerine faydalı etkileri olduğu bilinmektedir (5). Magnezyumun metabolik etkilerini araştırmaya yönelik olarak yürütülen hayvan çalışmalarında Mg⁺⁺ uygulamasının dokulara glukoz sunumunu arttırdığı, laktat salınımını azalttığı ve piruvat üretiminde artışa neden olduğu gösterilmiştir (23-26). ATP moleküllerine bağlanan bir kofaktör olarak işlev gören Mg⁺⁺, ATP üretiminin ve glukoz kullanımının artmasını sağlayabilir (27). Stabil KOAH'lı olgularda Mg⁺⁺ infüzyonunun solunum fonksiyonları üzerindeki etkilerini değerlendiren çalışmalarda, fonksiyonel rezidüel kapasite ve rezidüel volümde azalma, inspiratuar kapasite, maksimum inspiratuar ve ekspiratuar basınçlarda artış elde edilebilmiştir. Mg⁺⁺ infüzyonu sonrasında stabil KOAH'lı olguların maksimum egzersiz performansında artış sağlanabilmiştir. Bu çalışmalarda Mg⁺⁺ infüzyonunun FEV₁, zorlu vital kapasite (FVC), FEV₁/FVC oranına ise etki etmediği saptanmıştır (28,29). Bizim çalışmamız ve KOAH alevlenmelerinde MS'nin etkinliğini değerlendiren önceki çalışmalarda, alevlenme ile başlayan hastada akciğer volümlerinin ölçümündeki zorluklar nedeniyle bu ölçümler yapılamamıştır. Sadece bir çalışmada 1.2 g MS IV infüzyonu sonrasında bakılan maksimum inspiratuar ve ekspiratuar basınçlarda değişiklik olmadığı görülmüştür (7). Ne var ki bu çalışmada MS alan hastaların bazal serum Mg⁺⁺

düzeylerinin [0.94 (0.16) mmol/L] bizim çalışmamızdaki hastalardan [0.77 (0.27) mmol/L] daha yüksek olduğu görülmektedir. Dolayısıyla MS infüzyonu solunum kas gücünde artış yönünde ek katkı sağlayamamış olabilir.

Çalışmamızda MS grubundaki hastaların bazal serum Mg^{++} düzeylerinin plasebo grubuyla kıyaslandığında daha düşük olduğu ancak farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi. MS grubunun bazal serum Mg^{++} düzeyinin normal referans laboratuvar değerlerinin (0.8-1.2 mmol/L) biraz altında olduğu ve çalışmanın 24 ve 48. saatlerinde yapılan ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı artış gösterdiği saptandı. Stabil veya alevlenme dönemindeki KOAH'lı hastalarda hipomagnezeminin sık görüldüğü önceki çalışmalarda gösterilmiş, bu durum steroid ve bronkodilatör ilaçlarının kullanımıyla veya diyetteki alımın yetersizliği ile ilişkilendirilmiştir (30-33). Düşük serum Mg^{++} düzeyinin artmış KOAH alevlenme riskiyle ilişkili olduğuna işaret eden çalışmalar da mevcuttur (34,35). Literatürde nebül yolla MS uygulamasının serum Mg^{++} düzeyine etkisinin incelendiği yalnızca bir çalışma bulunabilmektedir. Bu çalışmada 20 dakika arayla 3 kez 384 mg olarak uygulanan MS nebül solüsyonu sonrasında MS grubundaki serum Mg^{++} düzeyi değişikliğinin plasebo grubundan farklı olmadığı tespit edilmiştir (36). Bu bulgunun çalışmamızda nebül MS tedavilerinden sonra elde edilen serum Mg^{++} düzeyi artışıyla uyumsuz olduğu görülmektedir. Çalışmamızdaki bu bulgunun nebül MS tedavisiyle mi, yoksa düzelen nefes darlığı neticesinde diyetteki alımın arttırılması ile mi ilişkili olduğu net olarak söylenemez. Bu etkinin standardize diyetlerin uygulandığı kontrollü klinik çalışmalarda araştırılmaya devam edilmesi gerekmektedir.

Hipo- veya hipertonic solüsyonların nebül yoluyla uygulanmasının bronş aşırı duyarlılığını tetikleyici özelliklerinin olması nedeniyle çalışmamızda MS nebül solüsyonu izotonik formda hazırlandı (37). Her bir nebül tedavi esnasında 151 mg MS uygulandı. Bu doz önceki bir astım çalışması baz alınarak belirlendi (17). KOAH alevlenmelerinde nebül MS tedavisinin etkinliğinin değerlendirildiği diğer çalışmalarda da aynı dozun kullanıldığı görülmektedir (9,10). KOAH alevlenmelerinde nebül MS için optimum doz konusunda da henüz yeterli veri bulunmamaktadır.

Çalışmamızın birtakım kısıtlılıkları mevcuttur. Olgu sayısının az olması sonuçların yorumunu ve net yargılarda bulunulmasını güçleştirmektedir. Non-invaziv veya invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hasta-

lar çalışmaya dahil edilmemiştir. MS tedavisinin daha ağır astım ataklarında daha etkili olduğu bulgusundan yola çıkarak, daha ağır alevlenme ile başvuran ve MS tedavisinden daha fazla yarar görebilecek bir grup hastanın değerlendirilmemiş olabileceği söylenebilir (38). Akciğer volümlerinin ve solunum kas gücüne yönelik ölçümlerin yapılamamış olması da çalışmamızın diğer bir dezavantajıdır.

Sonuç olarak, nebül yolla uygulanan MS'nin KOAH alevlenmelerindeki etkinliği henüz net değildir. Ancak ucuz, kolay uygulanabilir ve güvenilir bir tedavi olarak görünen nebül MS'nin özellikle dispne skorlarında düzelmeye neden olması yönünden standart tedaviye ek olarak uygulanması düşünülebilir. Konunun geniş çaplı, randomize, kontrollü klinik çalışmalarda araştırılmaya devam edilmesi gerekmektedir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Bildirilmemiştir.

KAYNAKLAR

1. *The Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), 2014.* <http://www.goldcopd.org>
2. O'Donnell DE, Parker CM. COPD exacerbations. 3: *Pathophysiology. Thorax* 2006;61:354-61.
3. Spivey W, Skobeloff E, Levin R. Effect of magnesium chloride on rabbit bronchial smooth muscle. *Ann Emerg Med* 1990;19:1107-12.
4. del Castillo J, Engbaek L. The nature of the neuromuscular block produced by magnesium. *J Physiol* 1954;124:370-84.
5. Dhingra S, Solven F, Wilson A, McCarthy DS. Hypomagnesemia and respiratory muscle power. *Am Rev Respir Dis* 1984;129:497-8.
6. *Global Initiative for Asthma. Global Strategy For Asthma Management And Prevention (GINA), 2014.* <http://www.ginasthma.org>
7. Skorodin MS, Tenholder MF, Yetter B, Owen KA, Waller RF, Khandelwahl S, et al. Magnesium sulfate in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 1995;155:496-500.
8. Abreu González J, Hernández García C, Abreu González P, Martín García C, Jiménez A. Effect of intravenous magnesium sulfate on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations requiring hospitalization: A randomized placebo-controlled trial. *Arch Bronconeumol* 2006;42:384-7.
9. Edwards L, Shirtcliffe P, Wadsworth K, Healy B, Jefferies S, Weatherall M, et al. Use of nebulised magnesium sulphate as an adjuvant in the treatment of acute exacerbations of COPD in adults: A randomised double-blind placebo-controlled trial. *Thorax* 2013;68:338-43.

10. Noura S, Bouida W, Grissa MH, Beltaief K, Trimech MN, Boubaker H, et al. Magnesium sulfate versus ipratropium bromide in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation: a randomized trial. *Am J Ther* 2014;21:152-8.
11. Solooki M, Miri M, Mokhtari M, Valai M, Sistanizad M, Koucheh M. Magnesium sulfate in exacerbations of COPD in patients admitted to internal medicine ward. *Iran J Pharm Res* 2014;13:1235-9.
12. The Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), 2004. <http://www.goldcopd.org>
13. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987;106:196-204.
14. KOAH Çalışma Grubu. Toraks Derneği kronik obstrüktif akciğer hastalığı tanı ve tedavi rehberi. *Toraks Dergisi* 2000;1 (Ek 2).
15. Dyspnea. Mechanisms, assessment, and management: a consensus statement. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:321-40.
16. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al; ATS/ERS Task Force. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319-38.
17. Hughes R, Goldkorn A, Masoli M, Weatherall M, Burgess C, Beasley R. Use of isotonic nebulised magnesium sulphate as an adjuvant to salbutamol in treatment of severe asthma in adults: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;36:2114-7.
18. Ries AL. Minimally clinically important difference for the UCSD Shortness of Breath Questionnaire, Borg Scale, and Visual Analog Scale. *COPD* 2005;2:105-10.
19. Calverley PMA. Patient selection for COPD therapy. *Eur Respir Rev* 1999;9:179-83.
20. O'Donnell DE. Assessment of bronchodilator efficacy in symptomatic COPD. *Chest* 2000;117:425-475.
21. Tantucci C, Duguet A, Similowski T, Zelter M, Derenne JP, Milic-Emili J. Effect of salbutamol on dynamic hyperinflation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 1998;12:799-804
22. Guyatt GH, Townsend M, Pugsley SO, et al. Bronchodilator in chronic air-flow limitation. Effects on airway function, exercise capacity, and quality of life. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:1069-74.
23. Chen YJ, Chen HY, Wang MF, Hsu MH, Liang WM, Cheng FC. Effects of magnesium on exercise performance and plasma glucose and lactate concentrations in rats using a novel blood-sampling technique. *Appl Physiol Nutr Metab* 2009;34:1040-7.
24. Cheng SM, Yang DY, Lee CP, Pan HC, Lin MT, Chen SH, et al. Effects of magnesium sulfate on dynamic changes of brain glucose and its metabolites during a short-term forced swimming in gerbils. *Eur J Appl Physiol* 2007;99:695-9.
25. Cheng SM, Yang LL, Chen SH, Hsu MH, Chen IJ, Cheng FC. Magnesium sulfate enhances exercise performance and manipulates dynamic changes in peripheral glucose utilization. *Eur J Appl Physiol* 2010;108:363-9.
26. Cinar V, Mogulkoc R, Baltaci AK, Polat Y. Adrenocorticotropic hormone and cortisol levels in athletes and sedentary subjects at rest and exhaustion: effects of magnesium supplementation. *Biol Trace Elem Res* 2008;121:215-20.
27. Mooren FC, Golf SW, Lechtermann A, Völer K. Alterations of ionized Mg²⁺ in human blood after exercise. *Life Sci* 2005;77:1211-25.
28. do Amaral AF, Rodrigues-Júnior AL, Terra Filho J, Vannucchi H, Martinez JA. Effects of acute magnesium loading on pulmonary function of stable COPD patients. *Med Sci Monit* 2008;14:524-9.
29. Amaral AF, Gallo L Jr, Vannucchi H, Crescêncio JC, Vianna EO, Martinez JA. The effect of acute magnesium loading on the maximal exercise performance of stable chronic obstructive pulmonary disease patients. *Clinics* 2012;67:615-22.
30. Cerci-Neto A, Ferreira Filho F, Parreira JS. The relative frequency of hypomagnesemia in outpatients with chronic airflow limitation treated at a referral center in the north of the state of Parana, Brazil. *J Bras Pneumol* 2006;32:294-300.
31. Ruljancic N, Popovic-Grlje S, Rumenjak V, Sokolic B, Malic A, Mihanovic M, et al. COPD: magnesium in the plasma and polymorphonuclear cells of patients during a stable phase. *COPD* 2007;4:41-7.
32. Fiaccadori E, Del Canale S, Coffrini E, Melej R, Vitali P, Guariglia A, et al. Muscle and serum magnesium in pulmonary intensive care units. *Crit Care Med* 1988;16:751-60.
33. Singh JP, Kohli S, Devi A, Mahajan S. Serum magnesium level in COPD patients attending a tertiary hospital-a cross sectional study. *JK Science* 2012;14:185-9.
34. Aziz HS, Blamoun AI, Shubair MK, Ismail MM, DeBari VA, Khan MA. Serum magnesium levels and acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective study. *Ann Clin Lab Sci* 2005;35:423-7.
35. Bhatt SP, Khandelwal P, Nanda S, Stoltzfus JC, Fioravanti GT. Serum magnesium is an independent predictor of frequent readmissions due to acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2008;102:999-1003.
36. Bessmertny O, DiGregorio RV, Cohen H, Becker E, Looney D, Golden J, et al. A randomized clinical trial of nebulized magnesium sulfate in addition to albuterol in the treatment of acute mild-to-moderate asthma exacerbations in adults. *Ann Emerg Med* 2002;39:585-91.
37. Beasley R, Rafferty P, Holgate S. Adverse reactions to the non-drug constituents of nebuliser solutions. *Br J Clin Pharmacol* 1988;25:283-7.
38. Rowe BH, Bretzlaff JA, Bourdon C, Bota GW, Camargo CA Jr. Magnesium sulfate for treating exacerbations of acute asthma in the emergency department. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001490.