

Akut bronşiyolit tedavisinde nebülize salbutamol, nebülize steroid ve sistemik steroidin karşılaştırılması

Comparison of nebulized salbutamol, nebulized steroid and systemic steroid in acute bronchiolitis treatment

Banu Gülcan ONUR, Füsun ATLIHAN, Demet CAN, Suna ASILSOY, Nesrin GÜLEZ, Hasan AĞIN

Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

ÖZET

Amaç: Akut bronşiyolit tedavisinde nebülize beta agonist, nebülize steroid ve sistemik steroid tedavisi kullanılmakla birlikte etkinliği konusunda görüş birliği yoktur. Bu çalışmada akut bronşiyolit tedavisinde tartışmalı olan bu ajanların klinik etkinliğinin karşılaştırılması planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Mayıs 2004-Ocak 2005 tarihleri arasında acil gözlem ünitesine akut bronşiyolit tanısı ile yatırılan 2 ay-2 yaş arası 360 çocuk alınmıştır. Hastalar randomize olarak 3 tedavi grubuna ayrılmış; Grup A'ya ardışık 3 doz nebülize beta agonist, Grup B'ye ardışık olarak nebülize beta agonist+nebülize steroid, Grup C'ye ardışık olarak nebülize beta agonist+sistemik steroid uygulanmıştır. Hastaların nabız, solunum sayısı, oksijen saturasyonu ve solunum skoru değerleri ilk başvuruda, 1-2-3. dozlardan sonra ve tedavi bitiminden 2 saat sonra değerlendirilmiştir.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 6.4±3.4 ay olup, erkek/kız oranı 6,7 olarak belirlenmiştir. Tedavi grupları kendi içinde ve dozlar arası değerlendirildiğinde; nabız, solunum sayısı, oksijen saturasyonu ve solunum skoru parametrelerinde tüm gruplar için düzelme olduğu saptanmıştır (p<0.05). Yalnızca nebülize beta agonist verilmesine kıyasla nebülize beta agoniste nebülize steroid veya sistemik steroid eklenmesinin nabız ve solunum skorunda daha iyi düzelme sağladığı saptanmıştır (p<0.05). Ancak, eklenen steroidin nebülize ya da sistemik olması fark yaratmamıştır (p>0.05). Hospitalizasyon oranları steroid eklenen gruplarda %18 ve %17 iken, yalnızca nebülize beta agonist uygulanan grupta daha yüksek (%36) bulunmuştur (p<0.05).

Sonuç: Akut bronşiyolit tedavisinde hem bronkodilatatörler hem de steroidler etkili bulunmuştur. Bronkodilatörlere inhale ya da sistemik steroid eklenmesi ile etkinlik artmakta ve hospitalizasyon oranı azalmaktadır. Ancak, bu ajanların akut bronşiyolit tedavisindeki yerini belirlemek için kontrol grubu ile karşılaştıran çalışmalara gerek vardır.

Anahtar kelimeler: Akut bronşiyolit, tedavi, steroid, salbutamol

ABSTRACT

Objective: Nebulized beta agonist, nebulized steroid and systemic steroids are being used in acute bronchiolitis treatment, but there is no consensus on the efficacy of this regimen. In this study, comparison of clinical efficacies of these agents with uncertain outcomes was planned.

Material and Methods: The study was done with 360 children aged 2 months to 2 years who were admitted to the Emergency Department with the diagnosis of acute bronchiolitis. Patients were randomly assigned to 3 treatment groups; Group A was given 3 consecutive doses of nebulized beta agonist, Group B nebulized beta agonist + a nebulized steroid and Group C nebulized beta agonist + a systemic steroid. Pulse rate, respiratory rate, oxygen saturation and respiratory score were recorded at the admission, after 1st, 2nd and 3rd doses and 2 hours following the termination of the treatment.

Results: Mean age of the patients was 6.4±3.4 years, and girls/boys ratio was 6.7. In intergroup comparisons, a nebulized beta agonist plus a nebulized steroid or a systemic steroid had yielded better results than a nebulized beta agonist alone with respect to pulse rate and respiratory score in all comparator groups (p<0.05). However nebulized steroid or systemic steroid as an adjunct therapy caused no intergroup differences (p>0.05). Need for hospitalization in steroid groups were 18% and 17% which was significantly higher in nebulized beta agonist only group (36%) (p<0.05).

Conclusion: Both bronchodilators and steroids were found to be effective in the treatment of acute bronchiolitis. Addition of inhaled or systemic steroids to the existing therapy increased efficacy of treatment and decreased the need for hospitalization. In order to define the role of these medications in the treatment of acute bronchiolitis, studies performed with comparator control groups are needed.

Key words: Acute bronchiolitis, treatment, salbutamol, steroid

Alındığı tarih: 13.07.2011

Kabul tarihi: 25.07.2011

Yazışma adresi: Doç. Dr. Demet Can, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir
ddcan15@hotmail.com

GİRİŞ

Sütçocukluğu döneminde en sık görülen ve hospitalizasyon gerektiren alt solunum yolu enfeksiyonu akut bronşiyolittir. Akut bronşiyolitte olası komplikasyonların önlenmesi için dikkatli izlem ve destek tedavi önerilmektedir. Akut bronşiyolit sırasında gelişen bronkokonstrüksiyon için lokal ya da sistemik beta agonistler ve steroidler kullanılmakla birlikte bu medikal ajanların tedavideki yeri tartışmalıdır ⁽¹⁻³⁾. Bugüne kadar pek çok ilaç çalışması yapılmış ve bu ilaçları etkinlikleri, biyoyararlanımları ve yan etkileri açısından çok çeşitli sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmaların değerlendirildiği meta analizlerde akut bronşiyolitte hiçbir medikal ajanın etkili olmadığı yalnızca destek tedavi verilmesinin yeterli olabileceği bildirilmektedir ⁽⁴⁻⁶⁾.

Çalışmamızda akut bronşiyolit tedavisinde tartışmalı olan nebulize beta agonistlerin, nebulize ya da sistemik steroidlerin etkinliklerinin karşılaştırılması amaçlanmış, nebulize beta agoniste sistemik veya nebulize steroid eklenmesinin klinik etkinlik açısından yarattığı farklılık araştırılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hasta seçimi

Randomize, kesitsel, açık çalışmaya 31.05.2004-01.01.2005 tarihleri arasında acil gözlem ünitesine akut bronşiyolit tanısı ile yatırılan 360 çocuk alınmıştır. Çalışma için ilgili kurullardan izin ve ailelerden onam formu alınmıştır. Çalışmaya alınma kriterleri;

hastanın 2 ay-2 yaş arasında olması, viral üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları (ateş, burun akıntısı, koriza, öksürük, farinkste hiperemi) ile birlikte ilk hışıltı atağı olması diye belirlenmiştir. Çalışmaya öyküde prematürite, yenidoğan döneminde solunum sıkıntısı nedeniyle sağlık merkezine başvuru, yineleyen hışıltı, kronik kalp ve solunum yolu hastalığı olan, muayene sırasında nörolojik ya da yapısal malformasyon saptanan çocuklar alınmamıştır. İlk başvuru bulguları ile akut bronşiyolit için hastaneye yatış kriterlerine sahip hastalar acil servise yatırılmış, çalışmaya dahil edilmemiştir ⁽⁷⁾. Çalışmaya alınma kriterlerine uyan hastaların nabız, solunum sayısı, oksijen satürasyonu ve solunum skoru belirlenmiştir. Solunum güçlüğünü objektif olarak değerlendirmek için Solunum Güçlüğü Değerlendirme Skoru (Respiratory Distress Assessment Instrument-RDAI) kullanılmıştır (Tablo 1) ⁽⁸⁾. RDAI skoru 7-14 arasında, orta derecede solunum sıkıntısı olan olgular çalışmaya alınmıştır.

Tedavi protokolü

Çalışma kriterlerine uyan 360 hasta, randomize olarak her grupta 120 hasta olacak şekilde 3 gruba ayrılmıştır:

1. Grup A'ya 20 dk. ara ile ardışık 3 doz nebulize salbutamol (Ventolin nebules®, 0,15 mg/kg/doz, max 2,5 mg),
2. Grup B'ye 20 dk. ara ile ardışık 3 doz nebulize salbutamol, 2. doz nebulize salbutamol ile birlikte nebulize flutikazon propiyonat (Flixotide 0,5 nebules®; 0,5 mg/doz),

Tablo 1. Solunum güçlüğünü değerlendirme skoru (RDAI).

		0	1	2	3	4
Hışıltı	Ekspiryumda	Yok	Sonunda	½'sinde	¾'ünde	Tamamı
	İnspiryumda	Yok	Kısmi	Tamamı		
	Lokalizasyonu	Yok	Yer Yer	Tümü		
Retraksiyonlar	Supraklavikuler	Yok	Hafif	Orta	Ciddi	
	İnterkostal	Yok	Hafif	Orta	Ciddi	
	Subkostal	Yok	Hafif	Orta	Ciddi	

3. Grup C'ye 20 dk. ara ile ardışık olarak nebülize salbutamol ile 2. doz nebülize salbutamol birlikte sistemik prednizolon (Prednol-1 20 mg®, 1 mg/kg/doz, IM) uygulanmıştır.

Her hastanın kalp tepe atımı, solunum sayısı, oksijen satürasyonu ve RDAI skoru değerleri ilk başvuruda, 1-2-3. dozlardan sonraki 20. dk.'da, ve 3. dozdan 2 saat sonra değerlendirilmiştir. Değerlendirme sonucu kaydedilen bu parametreler ışığında tedavi grupları karşılaştırılmıştır. Son değerlendirmede RDAI skoru 7'nin altında olan hastalar taburcu edilmiş, RDAI skoru 7 ve üstünde devam eden hastalar ise acil servise yatırılmıştır.

Verilerin istatistiksel analizi için SPSS programı kullanılarak ki-kare testi, tek yönlü varyans analizi, Tuckey-HSD ileri analiz testi, Student T testi uygulanmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 360 hastanın yaş ortalaması 6,4±3,4 ay olup, erkek/kız oranı 1,7 olarak saptanmıştır. Tedavi gruplarına göre hastaların genel özellikleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Olguların başvuru zamanının en çok ocak ayı (%36,7) olmak üzere kış aylarında, en az başvurunun ise Ağustos ayı (%3) olmak üzere yaz aylarında olduğu saptanmıştır.

Başvuru yakınmaları değerlendirildiğinde hastaların başvurudan önce %58,6'sında ateş, %88,3'ünde burun akıntısı, %68'inde öksürük ve %97,7'sinde nefes almada zorluk veya hışıltı tarif edildiği belirlenmiştir. Olguların cinsiyetleri, başvurularındaki ateş, burun akıntısı, hışıltı, dispne ve öksürük gibi yakınmaları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$). Tedavi gruplarının çalışmanın başlangıcında değerlendirilen kalp tepe atım sayısı, solunum sayısı, oksijen satürasyonu ve RDAI skoru ortalamaları Tablo 3'te gösterilmiş, gruplar arasında bu parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 2. Tedavi gruplarına göre hastaların genel özellikleri.

	Kız	Erkek	Yaş (Ort±SD)
Grup A	44 (%36,7)	76 (%63,3)	6,42±3,32
Grup B	45 (%37,5)	75 (%62,5)	6,26±3,21
Grup C	41 (%34,2)	79 (%65,8)	6,63±3,67
Toplam	130 (%36,1)	230 (%63,9)	6,43±3,40

Tablo 3. Çalışmanın başlangıcındaki değerlendirme parametrelerinin gruplara göre dağılımı.

	Grup A	Grup B	Grup C	Toplam
Kalp tepe atımı (/dk.)	144,7±16,6	144,8±17,9	145,2±17,2	144,9±17,2
Solunum sayısı (/dk.)	44,6±10,8	44,5±9,9	45,5±10,7	44,8±10,6
SaO ₂	93,1±3,3	93,3±2,7	93,1±2,9	93,1±2,9
RDAI	10,3±2,0	10,5±2,5	9,9±2,4	10,2±2,3

Tablo 4. Tedavi basamaklarında saptanan RDAI ortalamalarının gruplara göre dağılımı.

	İlk geliş	1. doz sonrası	2. doz sonrası	3. doz sonrası	3. dozdan 2 saat sonra
Grup A	10,3±2,0	7,5±2,6	6,1±2,7	5,5±3,0	4,8±3,4
Grup B	10,5±2,5	7,2±2,2	4,7±2,5	3,3±2,5	2,8±2,8
Grup C	9,9±2,4	7,0±2,2	5,1±2,5	3,7±2,7	3,2±3,0
Toplam	10,2±2,3	7,2±2,3	5,3±2,6	4,1±2,8	3,6±3,1

Tablo 5. Tedavi basamaklarında saptanan solunum sayısının gruplara göre dağılımı.

	İlk geliş	1. doz sonrası	2. doz sonrası	3. doz sonrası	3. dozdan 2 saat sonra
Grup A	44,6±10,8	42,2±10,7	38,7±10,6	36,2±9,5	33,2±10,0
Grup B	44,5±9,9	40,5±8,8	36,4±8,3	33,9±8,3	29,5±8,2
Grup C	45,5±10,8	40,8±8,5	35,8±8,3	33,4±7,9	28,2±8,3
Toplam	44,8±10,6	41,2±9,4	37,0±9,2	34,5±8,7	30,3±8,9

Genel olarak tüm tedavi gruplarında gruplar kendi içinde ve dozlar arası değerlendirildiğinde; kalp tepe atımı, solunum sayısı, oksijen satürasyonu ve RDAI skoru parametrelerinde tedavi verilmesi sonucu düzelme olduğu saptanmıştır ($p<0.05$).

İlk doz salbutamol sonrası tüm gruplarda kalp

tepe atımı, solunum sayısı, RDAI skorunda anlamlı düşme, oksijen satürasyonunda ise anlamlı yükselme gözlenmiştir. Tedavi grupları arasında klinik izlem parametreleri yönünden farklılık 2. dozdan sonra ortaya çıkmıştır. Grup B’de kalp tepe atımı ($p=0,004$) ve RDAI skorunda ($p=0,044$) Grup A’ya kıyasla anlamlı olarak düşme, Grup C’de ise solunum sayısında Grup A’ya göre anlamlı olarak düşme saptanmıştır ($p=0,036$). Oksijen satürasyonu açısından tüm çalışma boyunca Grup A’da Grup B’ye göre ($p=0,003$) ve Grup C’ye göre ($p=0,025$) anlamlı sayıda daha az düzelme olduğu gözlenmiştir ($p>0,05$). Grup A’da Grup B’ye göre ($p=0,006$) ve Grup C’ye göre ($p=0,036$) anlamlı sayıda daha fazla taşikardi gelişmiş ve taşikardide Grup B’ye göre ($p=0,043$) ve Grup C’ye göre ($p=0,016$) daha az düzelme gözlenmiştir. Nebülize ya da parenteral steroid eklenen Grup B ve Grup C arasında hiçbir izlem parametresinde anlamlı farklılık oluşmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$). Tedavi basamaklarında saptanan RDAI ortalamalarının gruplara göre dağılımı Tablo 4’te, solunum sayısı ortalamalarının gruplara göre dağılımı Tablo 5’te gösterilmiştir.

Hastaların %23,9’u tedaviye yanıtızsız kalmış ve hospitalize edilmiştir. Hospitalizasyon oranlarına bakıldığında steroid eklenen Grup B ve Grup C’de (%18-%17) yalnızca salbutamol uygulanan Grup A’ya (%36) göre yatış oranlarının daha az olduğu gözlenmiştir ($p<0,05$). Ancak, Grup B ve Grup C’de yatış oranları açısından anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$).

TARTIŞMA

Akut bronşiyolitte hipoksiyi hava yolu obstrüksiyonu ve ventilasyon-perfüzyon dengesizliği meydana getirir. Tedavinin ana amacı dikkatli monitorizasyon, hava yolu açıklığının devamı ve yeterli sıvı desteği ile hastayı hipoksi ve solunum yetmezliğinden korumaktır. Bu nedenle pulse oksimetre ile non invaziv bir şekilde oksijen satürasyonu takibi yapılarak hipoksi değerlendirilir. Ancak, yalnızca pulse oksi-

metre ile izlem yeterli değildir, küçük hava yollarının direnci de değerlendirilmelidir. Bu değerlendirme için solunum sayısı ve solunum skoru kullanılır^(9,10). Çalışmamızda hastalığın gidişini belirlemek ve tedaviye yanıtı değerlendirmek için oksijen satürasyonu yanı sıra solunum sayısı ve solunum skoru (RDAI) kullanılmıştır.

Çalışmaya alınan olguların cinsiyetleri, başvurularında saptanan ateş, burun akıntısı, hışıltı, dispne ve öksürük gibi yakınmaları açısından tedavi grupları arasında istatistiksel olarak farklılık bulunmamıştır. Aynı şekilde gruplar arasında çalışmanın başlangıcında değerlendirilen kalp tepe atım sayısı, solunum sayısı, oksijen satürasyonu ve RDAI skoru gibi parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu durum çalışma gruplarının istatistiksel olarak karşılaştırılabilir gruplar olduğunu göstermiştir.

Akut bronşiyolit tedavisinde nebulize tedavi ile birlikte oksijen tedavisi verilmesinin önemi yapılan çalışmalarda vurgulanmıştır⁽¹¹⁾. Bizim çalışmamızda da tedavi ve izlem sırasında oda havasındaki oksijen satürasyon değerleri %94’ün altında olduğunda maske ile oksijen tedavisi uygulanmıştır.

Akut bronşiyolitteki obstrüksiyonun asıl nedeninin inflamasyon, mukozal ödem ve mukus plakları nedeniyle daralan küçük hava yolları olması nedeniyle bronkodilatörlerin etkisiz olacağı düşünülür⁽¹²⁾. Ancak, çalışmamızda ilk doz beta agonisti alan 3 tedavi grubunda da 20. dk.’da solunum sayısı, solunum skoru ve oksijen satürasyonunda kısmi düzelme görülmüş, yalnızca beta agonist alan grupta tedavi tamamlandığında başlangıç parametrelerine göre belirgin düzelme kaydedilmiştir. Yine de akut bronşiyolit tedavisinde beta agonistlerin tek başına etkinliğini göstermek için plasebo ile karşılaştırmalı çalışmalara gerek vardır. Çalışmamızda etik nedenlerle plasebo kullanılmamıştır.

Akut bronşiyolit tedavisinde tartışmalı olsa da sistemik ve inhale steroidler kullanılmaktadır^(7,12). Çalışmamızda beta agoniste ek olarak sistemik ya da inhale steroid kullanılmasının kalp tepe atımı ve

solunum sayısında düşme, oksijen saturasyonunda ise yükselmeye neden olduğu gözlenmiştir. Tek başına beta agonist kullanılmasına göre anlamlı olan bu sonuçlar kullanılan steroidin sistemik ya da nebülize olmasından etkilenmemiştir. Yine steroid kullanılan olgularda hastaneye yatış oranının yalnızca beta agonist kullanılan olgulara göre daha az olduğu saptanmıştır. Hastaneye yatış riskinin azalması elbette akut bronşiyolit prognozu üzerinde olumlu etki yapacaktır. Steroid uygulanan gruplar arasında hospitalizasyon oranları açısından fark saptanmaması nedeniyle sistemik ya da nebülize steroid uygulamasının birbirine üstün olmadığı belirlenmiştir. Ancak, beta agonistlerde olduğu gibi hem steroidlerin etkisi hem de farklı steroid tiplerinin etkinliğini araştırmak için plasebo ile karşılaştırmalı çalışmalara gerek vardır.

Sonuç olarak, beta agonist ve steroidlerin akut bronşiyolitteki etkinlikleri halen tartışılmakla beraber çalışmamızda hem beta agonistler hem de steroidlerle tedaviye yanıt alınmıştır. Salbutamolün sağladığı olduğu bronkodilatasyonun steroid eklenmesi ile daha da belirginleştiği böylece hem klinik düzelme sağlandığı hem de hospitalizasyon riskinin azaldığı saptanmıştır. Bronkodilatör tedaviye sistemik ya da nebülize steroid eklenmesinin getirdiği olumlu etkilerin birbirine üstün olmadığı düşünülürse sistemik steroid maliyet etkin olması nedeniyle seçilebilir.

KAYNAKLAR

1. Phelan PD, Olinsky A, Robertson CF, eds. Respiratory illness in children, 4th ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1994: 71-72.
2. Wainwright C. Acute viral bronchiolitis in children- a very common condition with few therapeutic options. *Paediatr Respir Rev* 2010;11:39-45.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.prrv.2009.10.001>
PMid:20113991
3. Wohl MEB. Bronchiolit. In: Chernick V, Boat TF, eds. Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children, 7th edition, Philadelphia: W.B Saunders, 2006:423-32.
4. Gadomski AM, Brower M. Bronchodilators for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;8(12):CD001266.
5. Fernandes RM, Bialy LM, Vandermeer B, Tjosvold L, Plint AC, Patel H, Johnson DW, Klassen TP, Hartling L. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;6(10):CD004878.
6. Fitzgerald DA, Kilham HA. Bronchiolitis: assessment and evidence-based medicine. *MJA* 2004;180:399-404.
PMid:15089730
7. Çokuğraş H, Karadağ B, Dağlı E, ve ark. Toraks Derneği, Akut bronşiyolit tanı ve tedavi rehberi 2002.
8. Mull CC, Scarfone RJ, Ferri LR, et al. A randomized trial of nebulized epinephrine vs albuterol in the emergency department treatment of bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158:113-8.
<http://dx.doi.org/10.1001/archpedi.158.2.113>
PMid:14757602
9. Shaw KN, Bell LM, Sherman NH. Outpatient assessment of infants with bronchiolitis. *Am J Dis Child* 1991;145:151-155.
PMid:1994678
10. Bialy L, Smith M, Bourke T, Becker L. The Cochrane Library and bronchiolitis: an umbrella review. *Evid.-Based Child Health I* 2006:939-47.
<http://dx.doi.org/10.1002/ebch.92>
11. American Academy of Pediatrics. Diagnosis and Management of Bronchiolitis. *Pediatrics* 2006;118:1774-93.
<http://dx.doi.org/10.1542/peds.2006-2223>
PMid:17015575
12. King VJ, Viswanathan M, Bordley C, et al. Pharmacologic treatment of bronchiolitis in infants and children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158:127-37.
<http://dx.doi.org/10.1001/archpedi.158.2.127>
PMid:14757604