

Süt çocukluğu dönemi alt solunum yolu enfeksiyonlarında yüksek doz A vitamininin tedaviye etkisi

Effects of high dose vitamin A supplementation on the treatment of lower respiratory tract infections in infants

Dr. Cengiz ASILSOY, Dr. Feyzullah ÇETİNKAYA,
Dr. Merih EVRÜKE, Dr. Metin UYSALOL, Dr. Günsel Kutluk

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 3. Çocuk Kliniği

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada süt çocuklarında akut alt solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisine yüksek dozda A vitamini eklenmesinin etkisi araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Hastaneye bronkopnömoni veya bronşiolit tanıları ile kabul edilen ve yaşları 2-24 ay arasında değişen 40 çocuğa esas tedavilerinin yanında çift kör yöntemle ve rastgele olarak yüksek dozda A vitamini (bir yaşın altında 100,000 IU, bir yaşın üstünde 200,000 IU) verilmiştir. Hastalar günde dört kez klinik bulgularla ve birinci ve beşinci günlerde yapılan laboratuvar testleri ile değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmanın sonunda plasebo alan grup ile A vitamini alan grubun klinik ve laboratuvar bulgularının düzelmesi arasında fark bulunamamıştır.

Sonuç: Bu veriler süt çocukluğu dönemi alt solunum yolu enfeksiyonlarında tedaviye yüksek dozda A vitamini eklenmesinin ek bir yarar sağlamadığını göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Alt solunum yolu enfeksiyonları, A vitamini

SUMMARY

Objective: In this study the affect of a high dose of vitamin A as adjuvant treatment for cases with acute lower respiratory tract infection was tested in infants.

Study design: We conducted a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of high-dose vitamin A supplements among children aged 2 to 24 months (N = 40) admitted to hospital with bronchopneumonia or bronchiolitis. Vitamin A (100,000 IU for children less than 1 year of age, and 200,000 IU for older children) or placebo were given to the children in addition to standard treatment regimens. The children were assessed with clinical findings four times a day and with laboratory tests at the beginning and fifth days of the treatment.

Results: There were not significant differences between placebo and vitamin A groups in the rate of normalization of clinical and laboratory findings.

Conclusion: These data show that supplementation of high doses of vitamin A has no additional advantage in the treatment of lower respiratory tract infections of infants.

Key words: Lower respiratory tract infections, vitamin A

GİRİŞ

Alt solunum yolları enfeksiyonları, tıp alanındaki gelişmelere rağmen halen tüm dünyada en önemli sağlık sorunları arasındadır (1). Bu hastalıklarda yüksek olan morbidite ve mortaliteyi azaltmak amacıyla antibiyotik tedavisinin yanı sıra çok çeşitli destekleyici tedavi yöntemleri de denenmektedir (2).

Yüksek doz A vitamininin kızamıklı çocuklarda morbidite ve mortaliteyi belirgin bir biçimde azalttığını gösterilmesinden sonra bu yardımcı tedavi şekli kızamıklı vakalarda rutin olarak kullanılmaya başlanmıştır (3). Bundan sonra yüksek dozda A vitamininin diğer enfeksiyon hastalıklarında da kullanımı için araştırmalara

başlanmış; özellikle diyare ve alt solunum yolu enfeksiyonlarındaki yüksek morbidite ve mortalite de göz önüne alınarak çalışmalar ağırlıklı olarak bu hastalıklar üzerinde yoğunlaştırılmıştır (4,5). Bu çalışmada hastanemize başvuran hastaların toplumun gelir ve eğitim düzeyi çok düşük kesimlerinden geldiği, dolayısıyla vitamin alımlarının yetersiz olduğu göz önüne alınarak bronşiolit ve bronkopnömoni tanıları konulan vakalara genel olarak kabul edilen tedavilerin yanı sıra yüksek dozda A vitamini verilmiş ve bunun iyileşme üzerine etkisi çeşitli parametreler kullanılarak araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Haziran-Kasım 2000 döneminde Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi süt çocuğu servisine alt solunum yolu enfeksiyonu tanısı ile yatırılan ve yaşları 2-24 ay arasında değişen çocuklar çalışma kapsamına alınmıştır. Bu

Yazışma Adresi:

Doç. Dr. Feyzullah Çetinkaya - Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. Çocuk Kliniği - Şişli/İstanbul

klirik tanıya rağmen ilave olarak kalp yetmezliği, konjenital kalp hastalığı, böbrek yetmezliği, malnütrisyonu ve A vitamini eksikliği bulguları olan çocuklar çalışma kapsamı dışında tutulmuştur.

Bronşiyolit tanısı için çocuklarda klinik olarak hışıltılı solunum (vizing) ve akciğerlerin dinlenmesinde yaygın olarak ronküslerin ve inspiyum sonu ile ekspiyum başında ince rallerin duyulması ve ekspiyum uzamasının tespit edilmesi; radyolojik olarak ise arka-ön akciğer grafisinde kostalarda düzleşme ve havalanma artışının görülmesi kriter olarak alınmıştır (6). Bronkpnömoni tanısı için akciğer dinleme bulgusu olarak etkilenen akciğer alanında ince rallerin duyulması ve radyolojik açıdan arka-ön akciğer grafisinde bir veya birkaç lobun dağınık infiltrasyonunun görülmesi kriter olarak alınmıştır(7).

Bu tanı kriterlerine göre hastalar bronkpnömoni ve bronşiyolit olarak iki ana gruba ayrılmış ve bu iki grup da kendi aralarında A vitamini verilip verilmemelerine göre iki alt gruba ayrılmıştır. Bu şekilde oluşturulan dört grubun her birine on hasta düşecek şekilde hastalar rastgele bir şekilde dağıtılmıştır.

Bronşiyolitli hastalara tedavi amacıyla i.v. sıvı, oksijen ve aerosol yolla ventolin verilmiştir(6). Bronkpnömonili hastalara ise i.v. sıvı, oksijen ve i.v. seftriakson tedavisi uygulanmıştır(7). Çalışma çift kör esasına göre yapılmıştır. Araştırma grubu dışından bir hekim rastgele olarak gruptaki hastalara A vitamini (bir kerede olacak şekilde bir yaşın altındakilere 100.000 Ü, bir yaşın üstündekilere 2000.000 Ü oral yolla) (8) veya plasebo (bir ampul distile su) vermiştir. Hastalar semptom ve bulguları düzelineye kadar hastanede tutulmuşlar ve aşağıdaki kriterlerle izlenmişlerdir. Çalışmanın başında ve beşinci gününde her hastadan tam kan sayımı, periferik yayma ve lökosit formülü, ASO, CRP ve eritrosit sedimantasyon hızı bakılmış ve akciğer grafileri çekilmiştir. Çalışmanın başında hastaların IgE, IgG, IgM ve IgA düzeyleri ölçülmüştür. Ayrıca günde dört kez solunum ve nabız sayılmış; vücut sıcaklığı ölçülmüş, akciğerler

muayene edilmiş ve veriler izlem kağıtlarına kaydedilmiştir.

İstatistiksel analizler için veriler SPSS paket programında elektronik ortama girilmiş ve analiz edilmiştir. Sıklık dağılımlarının yanı sıra eşleştirilmemiş t-testi, tek yönlü varyans analizi ve tekrarlanan ölçümlerde varyans analizi testleri kullanılmıştır.

BULGULAR

Araştırma grubunu oluşturan hastaların %52.5'i kız, %47.5'i ise erkek çocuklardan oluşmaktadır. Hastaların beslenmesi yaşlarına uygun bulunmuştur. Yüksek doz A vitamini grubu ile plasebo grubu anne sütü alma, beslenme durumu, evde sigara içilmesi ve aşılama durumları yönlerinden benzer bulunmuşlardır. Hastaların başlangıç ve beşinci günlerdeki bazı önemli klinik ve laboratuvar değerleri Tablo 1'de görülmektedir.

Tablo 1 Bronkpnömoni ve bronşiyolitli hastaların 1 ve 5. günlerdeki bazı klinik ve laboratuvar değerleri.

	BRONKOPNÖMONİ		BRONŞİOLİT	
	1. gün	5. gün	1. gün	5. gün
Vücut sıcaklığı (°C) (koltuk altı)	38.3 (±0.7)	37.0(±0.9)	37.5(±0.5)	36.8(±0.2)
Nabız (dk.)	146.0 (±14.4)	126.0(±10.1)	144.1(±15.3)	125.7(±8.0)
Solunum (dk)	59.5 (±13.0)	41.0(±5.8)	58.7 (±13.9)	40.3(±9.7)
Lökosit (mm ³)	19850 (±6887)	12775(±4538)	14090 (±3954)	10788(±4579)
Hemoglobin(gr/dl)	9.3(±1.1)	8.9 (±1.1)	10.1(±1.5)	10.1(±1.5)
Lenfosit Oranı (%)	31.4 (±18.5)	44.0 (±12.0)	51.4(±17.4)	53.2(±12.6)
PNL Oranı (%)	60.7 (±18.5)	48.2(±11.9)	44.4(±17.7)	39.5(±10.5)
Çömek Oranı (%)	5.7(±3.6)	3.8(±1.6)	2.3(±0.7)	4.0(±2.8)
CRP (mg/dl.)	19.0 (±42.0)	20.0 (±0.0)	21.3(±17.2)	19.97 (±0.4)
Sedimantasyon 1 saat (mm)	22.3 (±14.7)	14.9(±6.7)	19.1(±11.6)	24.5(±15.4)

Bronkpnömonili çocukların bronşiyolitli çocuklara göre hastanede kalış ortalaması 2.65 gün daha yüksek bulunmuştur (p<0.001).

Plasebo alan grup, A vitamini uygulanan gruba göre hastanede ortalama olarak 0.25 gün daha uzun süre kalmış olmakla beraber bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (P>0.05).

TARTIŞMA

A vitamini, sitokinlerin salgılanmasında, antikor üretiminde, nötrofil, monosit, makrofaj, T lenfosit ve B lenfosit fonksiyonunda önemli rol oynamaktadır(9). Bu konu üzerinde yapılan klinik çalışmalarda çeşitli enfeksiyon hastalıklarında A vitamini uygulanmasının bu hastalıklara bağlı morbidite ve mortalitenin azaltılmasında etkili olabileceğini göstermiştir(9).

A vitamininin enfeksiyon hastalıklarında prognozu olumlu yönde etkilediğini gösteren ilk klinik çalışmalar kızamığa bağlı pnömoni vakalarında yapılmış ve bu hastalarda morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde azalttığı görülmüştür(10).

Bu olumlu sonuçlardan sonra başka etkenlerle oluşan alt solunum yolları enfeksiyonlarında da A vitamininin etkinliği araştırılmıştır. Ancak araştırmalardan elde edilen sonuçlar çok farklı olmuştur (11-14).

Guatemala'da yapılan bir çalışmada alt solunum yolu enfeksiyonu geçiren, yaşları 3-48 ay arasında değişen 263 çocuğa yüksek dozda A vitamini verilmiş ancak sonuçta bu grupla plasebo verilen grup arasında prognoz yönünden anlamlı bir fark bulunamamıştır(11). Mozambik'te alt solunum yolu enfeksiyonu geçiren 164 çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada ise önceki çalışmanın aksine A vitamini uygulanan grup ile plasebo verilen grup arasında klinik düzelleme ve hastaneden çıkış süreleri açısından anlamlı fark bulunduğu bildirilmiştir(12). Bizim çalışma gruplarımız arasında ise bronkopnömonili çocukların bronşiyolitli gruba göre hastanede daha uzun süre yattığı, ancak A vitamini almanın hastanede yatış süresi üzerine bir etkisi olmadığı saptanmıştır. Bronkopnömonili vakaların hastanede daha uzun süre yatmaları asıl hastalıklarına bağlanmıştır.

Bazı araştırmacılar alt solunum yolu enfeksiyonlarının şiddeti ile serum A vitamini düzeyi arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır (13). Bir çalışmada hastanede yatarak tedavi gören vakaların serum A vitamini düzeylerinin ayakta tedavi gören vakalara ve sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu saptanmış ve A vitamini düzeyi düşük olan çocuklarda enfeksiyonlara eğilimin arttığı ve gelişen

enfeksiyonun daha ciddi seyrettiği sonucuna varılmıştır (13). Bizim çalışma grubumuzda hastaların serum A vitamini düzeylerine bakılması mümkün olmamıştır, ama hastalarımızda malnütrisyon ve A vitamini eksikliği bulgularının olmaması sebebiyle A vitamini düzeylerinde önemli bir düşüklük olmadığını düşünmekteyiz. Bu çalışmaların yanında sağlıklı görünen çocuklara koruyucu amaçla yüksek dozda A vitamini verilmesinin gelişebilecek alt solunum yolları enfeksiyonlarına etkisinin olup olmayacağına da bakılmıştır (14,15). Gana'da yapılan ve 1455 çocuğu kapsayan bir çalışmanın sonunda dört ayda bir verilen A vitamininin alt solunum enfeksiyonlarını önleme üzerine bir etkisinin olmadığı sonucuna varılmıştır(14). Buna karşılık Nepal'de yapılan ve 28630 çocuğu kapsayan bir araştırmada vakalara dört ayda bir 200.000 Ü A vitamini veya plasebo verilmiş, bir yıllık izlemin sonunda A vitamini uygulanan çocukların mortalite risklerinde azalma olduğu görülmüştür(15).

Yukarıdaki çalışmalardan farklı olarak biz alt solunum yolu enfeksiyonu olan çocukları tanımlarını klinik ve laboratuvar bulguları ile bronşiyolit veya bronkopnömonili olarak ayırdıktan sonra tedavilerine yüksek dozda A vitamini ekledik. Teknik sebeplerle hastaların serum A vitamini düzeylerine bakamadık. Ancak, her iki grupta da A vitaminin plaseboya göre hastaların klinik iyileşme ve hastaneden çıkış süreleri üzerine bir etkisinin olmadığını gördük.

Kızamığa bağlı pnömonili hastalarda uygulanan A vitamininin olumlu etkisine karşılık diğer etkenlerle oluşan pnömonilerde bu etkinin gözlenmemesi değişik sebeplere bağlı olabilir(10). Kızamık, çocuklarda A vitamini kullanımını arttırmakta ve serum düzeyini düşürmektedir. Bu sebeple tedaviye yüksek dozda A vitamini eklenmesi klinik tabloyu belirgin bir biçimde olumlu yönde etkilemektedir. Oysa diğer alt solunum yolu enfeksiyonlarında A vitamini tüketiminin arttığına dair bir kanıt yoktur. Sonuç olarak bu çalışmada bronşiyolit ve bronkopnömonili çocuklarda tedaviye A vitamini eklenmesi ile hastalarda klinik iyileşme ve hastaneden çıkış süreleri açısından fark bulunmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Kirkwood BR, Gove S, Rogers S, et al. Potential interventions for the prevention of childhood pneumonia in developing countries: a systematic review. *Bull WHO* 73:793-8, 1995
2. Sommer A, Djunaedi E, Loeden AA, et al. Impact of Vitamin A supplementation on childhood mortality. *Lancet* 1:1169-73, 1986
3. Hussey G.D., Klein M., et al. A randomized controlled trial of vitamin A in children with severe measles. *N Engl J Med* 323:160-64, 1990
4. Barreto M.L., Santos L.M.P. Effect of Vitamin A supplementation on diarrhoea and acute lower-respiratory-tract infections in young children in Brazil. *Lancet* 344: 228-31, 1994
5. Semba R.D. Vitamin A and immunity to viral, bacterial and infections. *Proc Nutr Soc* 58:719-27, 1999
6. Orenstein DM. Bronchiolitis. In: Behrman R.E., Nelson E.W (Eds.). *Nelson Textbook of Pediatrics Philadelphia: W.B. Saunders* 2000, 1285-87
7. Prober CG. Pneumonia. In: Behrman R.E., Nelson E.W (Eds.). *Nelson Textbook of Pediatrics Philadelphia: W.B. Saunders*, 2000:761-65
8. Sempertegui F, Estrella B. The beneficial effects of weekly low dose vitamin A supplementation on acute lower respiratory infections and diarrhoea in Ecuadorian children. *Pediatrics* 104(1): E1 p.104, 1999
9. Semba R.D. Vitamin A and immunity to viral, bacterial and infections. *Proc Nutr Soc* 58:719-27, 1999
11. Chris L.K. Francisco J.C. Clinical trial of vitamin A as adjuvant treatment for lower respiratory tract infections. *J. Pediatr* 126:807-12, 1995
12. Julien M.R. Gomes A, Varandas L. et al. A randomized, double-blind, placebo clinical trial of vitamin A in Mozambican Children hospitalized with non-measles acute lower respiratory tract infections. *Trop Med Int Health* 12:794-800, 1999
13. Dudley L. Hussey G, Huskissen J, Kessow G. Vitamin A status, other risk factors and acute respiratory infection morbidity in children. *S Afr Med J* 1: 65-70, 1997
14. Ghana Vast study team. Vitamin A supplementation in northern Ghana: Effects on clinic attendances hospital admissions and child mortality. *Lancet* 342:7-12, 1993
15. Keith P, Pokhrel R. P, Katz J, et al.. Efficacy of vitamin A reducing preschool child mortality in Nepal. *Lancet* 338:67-71, 1991