



Bronşiyolitli süt çocuklarında farklı ilaç kombinasyonlarının etkinliğinin karşılaştırılması

Comparisons of effectiveness of different drug combinations in the treatment of bronchiolitis in infancy

Beyhan YILDIRIM, Abdulkadir GÖĞREMİŞ, Günsel KUTLUK
Metin UYSALOL, Feyzullah ÇETİNKAYA,

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. Çocuk Kliniği

ÖZET

Bu çalışmada süt çocukluğu döneminde sık rastlanan bir sorun olan bronşiyolit tedavisinde nebulizer ile verilen tek başına salbutamol, salbutamol+budesonid ve salbutamol+budesonid+ipratropiyum bromür tedavilerinin etkinlikleri karşılaştırılmıştır.

Çalışmaya toplam 42 çocuk alınmış ve hastalar hastaneye başvuru sıralarına göre rastgele olarak bu tedavi protokollerinden birine alınmışlardır. Hastaneye yatırılan hastalar akciğer grafisi, nabız sayısı, solunum sayısı, oksijen saturasyonu ve semptom skorları ile izlenmişlerdir. Çalışmanın sonunda hastaların her üç tedavi şeklinden de kısmen yarar gördüğü ancak gruplar arasında hastanede kalış süresi ve hastalığın şiddeti yönünden fark olmadığı sonucuna varılmıştır.

SUMMARY

In this study we have compared the effectiveness of salbutamol with salbutamol plus budesonide or salbutamol plus budesonide and ipratropium bromide in the treatment of bronchiolitis which is a common health problem in infancy.

The study group consisted of 42 children and the patients were admitted to one of the study groups in the sequence of hospital admission. The hospitalized patients were followed with chest radiographs, pulse rates, respiration rates and oxygen saturation in addition to symptom scores. In the end of the study all patients in three groups improved mildly but no significant difference was observed among the groups for symptom scores and other criteria.

GİRİŞ VE AMAÇ

Bronşiyolit, yaşamın ilk iki yılında çok sık görülen bir solunum yolu enfeksiyonudur. Her yıl kış aylarında hastaneye yatırılan bir yaş altındaki çocukların % 10' unu bronşiyolitli hastalar oluşturmaktadır (1,2). Bundan dolayı bronşiyolit tedavisinde hastalığın şiddetini azaltmak ve hastanede kalış süresini kısaltmak için çeşitli tedavi protokolleri denenmektedir. Ancak önerilen tedaviler konusunda tam bir görüş birliği yoktur. (3,4)

Bu çalışmanın amacı bronşiyolitli çocukların tedavisinde salbutamol, budesonid ve ipratropium bromür kullanarak akut dönemde iyileşme hızlarını karşılaştırmaktır.

Yazışma Adresi:

Doç. Dr. Feyzullah ÇETİNKAYA
Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
3. Çocuk Kliniği Tel: 0212 231 22 09 / 1351

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları kliniklerine Kasım 2001 – Mart 2002 tarihleri arasında bronşiyolit tanısı ile başvuran iki yaş altındaki 42 hastayla yapılmıştır. Bronşiyolit tanısı aşağıdaki kriterlerden en az üçünün olması koşulu ile konulmuştur(5).

- 1- Hışıltı(“wheezing”)
2. Ekspiratuvar stridor
3. Yardımcı solunum kaslarının kullanımı
4. Takipne
5. Duyulabilir ral ve sibilan ronküsler.

Çalışmaya alınan hastaların hepsinin ilk atakları olmasına dikkat edilmiştir. Kronik bir hastalığı olanlar çalışmanın dışında tutulmuşlardır. Çalışmaya alınan hastaların ayrıntılı öyküsü alındıktan sonra ateş, nabız, solunum sayısı ve klinik skorlamayı da içeren (Tablo 1)(6) tam fizik muayeneleri yapıldı. Akciğer grafileri çekildi; IgA, IgG, IgM, IgE, tam kan sayımı ve kantitatif

CRP tayini için kan örnekleri alındı. Hastaların tamamının ailesi ile görüşülüp onayları alınarak 5 günlük hastanede kalış süresi belirlendi. Beslenme ve genel destekleyici tedavileri planlandıktan sonra gelişigüzel olarak hastalar her grupta 14 hasta olacak şekilde üç gruba ayrıldı.

1.Grup: salbutamol 0.15 mg/kg + 2.5 ml serum fizyolojik /günde 6 doz

2.Grup: salbutamol 0.15 mg/kg + budesonid 250 mikrogram/günde 2 doz

3.Grup: salbutamol 0.15 mg/kg + budesonid 250 µg. + ipratropium bromür 250 mikrogram
Hastalara ek olarak nebulizasyon süresince 6-7 lt/dk hızında oksijen verildi.

Klinik İzlem ve Değerlendirme: Bütün gruplardaki hastalar günde iki kez değerlendirildi. Klinik skorlama çocuk tamamen sakin ve uyanık durumdayken yapıldı. Hasta gruplarının birinci, üçüncü ve beşinci günlerdeki klinik skor ve diğer

parametrelerinin ortalaması alındı.

BULGULAR

Çalışmaya yaşları 5 ay ila 24 ay arasında değişen 42 hasta alınmıştır. Gruplar arasında hastaneye başvurdıkları ilk günde klinik skor ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Klinikteki izlem süresince grupların klinik skorları karşılaştırıldığında gruplar arasında birinci ve üçüncü günler arasında fark yokken ($p>0.05$) beşinci gün solunum sayısı birinci grupta diğer gruplardan daha yüksek bulunmuştur($p<0.05$). Yine beşinci gün birinci ve ikinci grupta nabız sayısı üçüncü gruba göre yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Grupların kendi içlerinde birinci ve beşinci günlerdeki semptom skorları her üç grup için de anlamlı oranda düzelleme göstermiştir($p<0.05$) (Tablo 2.).

Tablo 1: Bronşiyolitli hastaların değerlendirilmesinde kullanılan skorlama sistemi(6).

Klinik Belirti	0 puan	1 puan	2 puan
Hışıltı	Yok	Stetoskopsuz duyulabilir	Stetoskopsuz duyulabilir
Öksürük	Yok	Hafif, uykudan uyandırmıyor	Şiddetli, Uykudan uyandırmıyor
Yardımcı solunum kaslarının kullanımı	Yok	Hafif, subkostal çekilmeler var	Şiddetli. İnterkostal, supraklaviküler kaslarda çekilme
Uyku	Düzenli	Gecede 1-2 kez uyanıyor	Huzursuz, gece sürekli uyanıyor

Tablo 2. Bronşiyolitli çocuklarda nabız, solunum sayısı ve oksijen saturasyonlarının günlere göre değişimleri.

Gruplar	Nabız (dk)		P	Solunum (dk)		P	O2Satür.(%)		p
	Ort	SS		Ort	SS		Ort	SS	
1.Grup 1.gün	145,50	11,02	0,780 ⁽¹⁾	54,00	7,14	0,388 ⁽¹⁾	94,50	2,28	0,013 ⁽¹⁾
1.grup 3. Gün	137,17	20,44	0,272 ⁽¹⁾	45,83	8,55	0,328 ⁽¹⁾	95,67	2,19	0,012 ⁽¹⁾
1.grup 5. Gün	124,00	17,06	0,024 ⁽¹⁾	42,33	3,60	0,016 ⁽¹⁾	96,58	1,78	0,0001 ⁽¹⁾
2.grup 1. Gün	144,40	5,48		50,80	8,01		96,70	1,77	
2.grup 3. Gün	134,60	11,00		43,00	6,75		97,50	1,35	
2.grup 5. Gün	120,80	14,34		37,60	7,11		98,60	0,70	
3.grup 1 Gün	142,40	9,08		48,60	6,04		94,70	1,70	
3. grup 3.Gün	124,80	17,05		42,00	6,67		96,70	0,95	
3. grup 5.Gün	108,40	10,41		36,80	4,54		98,50	0,71	

(1) Grupların birbirleri ile karşılaştırılmaları.

TARTIŞMA

Bronşiyolit, özellikle kış aylarında süt çocukluğu yaş grubundaki hastalarda gözlenen morbiditenin önemli sebeplerinden biridir. Her yıl 1 yaş altındaki süt çocuklarının % 1-2' si hastaneye yatırılmayı gerektirecek kadar şiddetli bronşiyolit tablosu gösterirler (1). Böylesine yaygın görülen ve tedavisi hala sorun olan bu hastalıkta uyguladığımız farklı ilaç tedavilerinin birbirlerine belirgin bir üstünlüğünün olmadığı görülmüştür. Martinez ve ark.(7) atopi ve diğer genetik faktörlerin, virüsün uyardığı hışiltının oluşmasında rol oynayabildiğini belirtmiştir. Hava yollarındaki aşırıduyarlılığın hereditör olup olmadığı ve bronşiyolit öncesinde mi yoksa sonrasında mı oluştuğu tam olarak netlik kazanmamıştır . Bizim çalışma grubumuzdaki çocukların atopi yönünden aile anamnezlerinde ve serum IgE düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$).

Levison (8) inflamasyon, bronkospasm ve bronşiyal hiperaktivite nedeniyle gelişen havayolu tıkanıklığı için astım tedavisinde kullanılan bronkodilatörlerin etkili olduğunu belirtmiştir. Daha sonra yapılan başka çalışmalarda da bir yaş altında akut bronşiyolitli hastalarda nebülize salbutamol tedavisi ile klinik skorlarda belirgin düzelmeler olduğu saptanmıştır(6). Ancak, salbutamol tedavisinin yararlı olmadığını gösteren yayınlar da yapılmıştır(1). Bizim çalışmamızda referans grubunu oluşturan hastalarda salbutamol tedavisi başlangıçtaki semptomlara göre yararlı bulunmuş, ancak tedaviye budesonid veya ipratropiyum eklenmesi ek bir yarar sağlamamıştır. Bronşiyolit tedavisinde salbutamolün tek başına yeterli ve inandırıcı oranda etkili bulunmaması yeni tedavi arayışlarını gündeme getirmiştir. Bu amaçla astım tedavisinde etkili bulunmuş olan tedavi yöntemleri denenmiştir. Goodwin (9) nebülize budesonid ile erken tedavi uygulamanın bronşiyolitli çocukların hastanede kalış süresini ve tekrarlayan hışiltı atakları ile doktora başvurma sayısını azalttığını göstermiştir. Ancak bizim çalışma grubumuzda tedaviye budesonid eklenen grupta semptomatik düzelmelerin salbutamol grubuna göre bir üstünlüğünün olmadığını saptadık. İkinci ve üçüncü gruplarda kullandığımız

budesonid' in de bronşiyolit tedavisinde tek başına salbutamol' e üstünlüğünün olmayışının sebebi nebülize olarak verilen budesonid' in periferik hava yollarına yetersiz ulaşması olabilir. Yapılan bir çalışmada astımlı ve normal tidal volümde solunumu olan çocuklarda budesonid' in % 20' sinden azının periferik havayollarına ulaştığı (10), Lodrup ve Carlsen ile arkadaşlarının (11) yaptığı başka bir çalışmada ise küçük çocukların tidal solunum hacmi ile nebülize edilen budesonid' in sadece % 9' unu alabildiklerini göstermişlerdir. Bizim çalışma grubumuzdaki hastaların büyük çoğunluğunun bir yaşın altında olması ve tidal volümlerinin sınırlı olması da olumsuz etkenlerden biri olarak düşünülebilir.

Çalışmamızda üçüncü grupta kullanılan ipratropium bromür kuarterner yapısı sebebiyle nebülize olarak verildiğinde sistemik emilimi az olan ve sık kullanımı bile güvenli olarak kabul edilen bir bronkodilatördür(12). İpratropium' un özellikle akut astım tedavisinde beta agonistle birlikte kullanıldığında etkiyi artırdığını belirtilmiştir. Stokes (13) ise şiddetli bronşiyolit tedavisinde de ipratropium bromür inhalasyonunun total solunum iş yükünü azalttığını gösteren çalışmalar yapmıştır . Biz de çalışma gruplarımızdan birinde ipratropium bromür' ü salbutamol ve budesonid ile birlikte kullandık. Bu gruptaki hastaların sadece beşinci gündeki oksijen saturasyonları tek başına salbutamol kullandığımız gruptan yüksek bulunmuş olmakla beraber hastalığın genel iyileşme süreci üzerine anlamlı bir etkisi görülmemiştir. Bu çalışmanın sonucunda değişik kombinasyonlarda kullandığımız salbutamol, budesonid, ipratropium bromür' in bronşiyolitli hastaların ne hastanede kalış süreleri üzerine, ne de hastalık şiddetini azaltmada tek başına kullanılan salbutamol' e üstünlüğünün olduğu görülmüştür. Böylece ülkemizin sosyal ve ekonomik koşulları göz önüne alındığında bronşiyolitli hastaların destekleyici tedavilerinde basit ve tekli ilaçların kullanılmasının daha doğru olacağı kanaatine varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Dobson JV, Stephens-Groff SM, McMahon SR, Stemmler MM, Brallier SL, Bay C. The use of albuterol in hospitalized infants with bronchiolitis. *Pediatrics* 1998;101:361-8.
2. Kellner JD, Ohlsson A, Gadomski AM, Wang EE. Efficacy of bronchodilator therapy in bronchiolitis. A meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1996; 150:1166-72.
3. Korppi M, Rejionen T, Remes K. Anti inflammatory therapy reduces wheezing after bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1996; 150: 512-517
4. Martinez FD. Definition of pediatric asthma and associated risk factors. *Pediatr Pulmonol* 1997; 15:9-12.
5. Krilov et al. Evaluation of rapid diagnostic test for Respiratory Syncytial Virus: Potential for bedside diagnosis, *Pediatrics*. 1994;93:9036
6. Schuh S, Canny G, Reisman JJ, Kerem E, Bentur L, Petric M, Levison H. Nebulized albuterol in acute bronchiolitis. *J Pediatr*. 1990;117:633-7.
7. Martinez F, Tassing Lm, Holberg CJ, Hclonen M, Morgan WJ. Asthma and Wheezing in first six years of life *N Eng J Med* 1995; 332: 133-8.
8. Levison H. Canadian Consensus on the treatment of asthma in children. *Can Med Assoc J*. 1991;145:1449-55.
9. Goodwin A. An uncontrolled assessment of nebulized budesonide in the treatment of acute bronchiolitis. *Br J Clin Res* 1995;6:113-9.
10. Sigurs N, Biarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B, Björkstén B. Asthma and immunoglobulin E antibodies after respiratory syncytial virus bronchiolitis: a prospective cohort study with matched controls. *Pediatrics*. 1995 ;95:500-5.
11. Lodrup Carlsen KC, Nikander K, Carlsen KH. How much nebulised budesonide reaches infants and toddlers? *Arch Dis Child*. 1992;67:1077-9
12. Engelhardt A. Pharmacology and toxicology of Atrovent. *Scand J Resp Dis*. 1978;(suppl 103):110
13. Stokes GM, Milner AD, Hodges IG, Henry RL, Elphick MC. Nebulised therapy in acute severe bronchiolitis in infancy. *Arch Dis Child*. 1983; 58:279-82.