

6-36 ay arası çocuklarda krup tedavisinde nebulize budesonid, parenteral deksametazon ve oral deksametazonun etkinliklerinin karşılaştırılması

A comparison of nebulized budesonide, intramuscular and oral dexamethasone in the treatment of croup among children aged 6-36 months

Bilge SERTEL TÜFEKÇİ, Günsel KUTLUK, Sinan TÜFEKÇİ, Abdülkadir GÖGREMİŞ, Feyzullah ÇETİNKAYA, Metin UYSALOL

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. Çocuk Kliniği

ÖZET

Amaç: Krup ya da akut larengotrakeabronşit, çocuklarda en sık görülen üst hava yolu darlığı sebebidir. Acil tedavisinde soğuk buhar, nebulize rasemik epinefrin ve steroidler kullanılmaktadır. Steroid tedavisi oral, inhaler ve parenteral yoldan uygulanabilir. Bu çalışmada krup tanısı konan 60 hastada steroid tedavisi üç farklı yoldan verilerek etkinlikleri karşılaştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Yaşları 6 ay- 36 ay arasında yaşları değişen 60 hasta dört gruba ayrıldı. Bu gruplardan birincisine nebulize budesonid, ikinci gruba oral, üçüncü gruba ise parenteral deksametazon verildi ve bunlar plasebo verilen dördüncü grupla karşılaştırıldı. Tüm hastalar " Westley Krup Skoru " ile, ilk başvuruda (0. saat), 24, 48 ve 72. saatlerde değerlendirildi.

Bulgular: Steroid tedavisi alan hasta gruplarının krup skorlarındaki düzelme plasebo grubuna göre istatistiksel olarak daha anlamlı bulundu. Fakat oral, inhaler ve intramuskuler steroid uygulamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Sonuç olarak: Krup tedavisinde her üç yoldan verilen steroid de etkili bulunmuş olup ilaç seçimi hastanın bulunduğu koşullara ve hekimin tercihinine göre yapılmalıdır. Anahtar Kelimeler: Krup, steroid tedavisi.

SUMMARY

Objective: In this study the effectiveness of nebulized budesonide, intramuscular and oral dexamethasone are compared in the treatment of croup.

Study design: We conducted a randomized- placebo controlled clinical trial among children aged 6-36 months (N=60) admitted to hospital with croup. We divided 60 patients in four groups. The first group was treated with nebulized budesonide, second with oral and third with intramuscular dexamethasone. The effects of all treatment models are evaluated with "Westley Croup Score" and compared with placebo group.

Results: At the end of study the croup scores of all steroid treatment groups were significantly better than placebo group, but there was no statistically difference between three treatment groups.

Conclusions: In the croup treatment inhaler, oral and parenteral steroids have the same effectiveness and the choice depends on conditions of the patient and his doctor.

Key words: Croup, steroid treatment

GİRİŞ

Krup, çocuklarda en sık görülen üst hava yolu darlığı sebebidir. Genellikle 6 ay 12 yaş arası çocuklarda görülse de sıklığı 2 yaş civarında artar (1-2). Krupun acil tedavisinde geleneksel olarak soğuk buhar, nebulize rasemik epinefrin ve steroidler kullanılmaktadır(3). Krup tedavisinde steroidlerin kullanılmaya başlanmasıyla hastaların hastanede kalış süreleri kısalmış, krup semptomları daha kısa sürede düzelmiş ve komplikasyonların sıklığında azalma görülmüştür (4-8). Steroid

Yazışma adresi: Feyzullah ÇETİNKAYA
Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. Çocuk Kliniği
Telefon: 0212 231 22 09 - 1351

tedavisi oral, inhaler ve parenteral uygulanabilir.

Bu çalışmada Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk polikliniklerine başvuran akut başlangıçlı stridoru olan (48 saatin altında) ve krup tanısı konan hastalarda üç farklı tedavi yönteminin etkinlikleri karşılaştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Nisan 2001- Nisan 2002 tarihleri arasında hastanemiz çocuk hastalıkları polikliniğine başvuran 6-36 ay yaşları arasında, akut başlangıçlı stridoru olan ve krup tanısı konan (havlama tarzında öksürük, inspiratuvar stridor, ses kısıklığı) (3) 60 hasta alınmıştır. Inspiratuvar stridora neden olan;

yabancı cisim aspirasyonu, epiglotit, bakteriyel trakeit ve trakeomalazisi olanlar çalışmadan çıkarılmıştır. Ayrıca kronik sistemik hastalığı olanlar, son iki hafta içerisinde steroid kullananlar, immün yetmezliği olanlar ve son bir ay içerisinde entübasyon yapılmış olan çocuklar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çocukların ailerinden genel pediatrik öykü alındı ve semptomların başlama zamanı ve şekli soruldu. Çalışma için açıklama yapıldı ve sözlü onayları alındı.

Çalışmaya dahil edilen her hasta daha önceden de birçok çalışmada kullanılan "Westley Krup Skoru (9) ile ilk başvuruda (0. saat) , 24. , 48. ve 72. saatte değerlendirildi. Tüm hastalar ilk 4 saat acil gözlem odasında yatırıldı. 24, 48, ve 72. saatteki değerlendirilmeleri yeniden hastaneye çağrılarak gelmeyenlerde ise telefonla konuşularak yapıldı.

Altmış hastadan oluşan hasta grubu yukarıda açıklanan başlangıç değerlendirmeleri yapıldıktan sonra her biri 15 hastadan oluşan üç tedavi ve bir kontrol grubuna ayrıldı. Tedavi grupları belirlenirken herhangi bir özellik göz önünde bulundurulmadı ve hastaların çalışmaya katılışlarına göre sıradaki gruba rastgele alındılar. Çalışmada plasebo olarak multivitamin (Polivit süspansiyon) ve serum fizyolojik kullanılmıştır (2 cc NaCl ampul).

Birinci gruba 500 mikrogram nebulizer budesonid solüsyonu (Pulmicort 250 mikrogram/ml nebuler solüsyon), tek doz oral multivitamin şurup ve 2ml %0.9 NaCl i.m. uygulandı. İkinci gruba tek doz 0.6 mg/kg (en

fazla 8 mg) i.m. deksametazon (dekort ampul, 8mg /2ml), tek doz oral multivitamin şurup ve nebulize %0.9 NaCl 2cc verildi. Üçüncü gruba tek doz 0.6 mg /kg (en fazla 8mg) oral deksametazon, 2 cc nebulize %0.9 NaCl ve 2cc % 0.9 NaCl i.m. uygulandı. Dördüncü gruba ise aktif ilaç verilmedi. Nebulize %0.9 NaCl 2cc, oral multivitamin şurup ve 2 cc % 0.9 NaCl i.m. verildi.

Her hastaya yukarıdaki tedavilerden önce 5-6 L/dak nemlendirilmiş O2 20 dakika süreyle ve 0.16 mg/kg dozunda ventolin nebül uygulandı. Her hasta 0, 24, 48 ve 72. saatte krup skoru ile yeniden değerlendirildi.

Çalışmada elde edilen istatistiklerin analizi için; SPSS-100 istatistik paket programı kullanıldı. Anova, Kruska Wallis ve Ki-kare testi kullanıldı. Anlamlılık sınırı $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

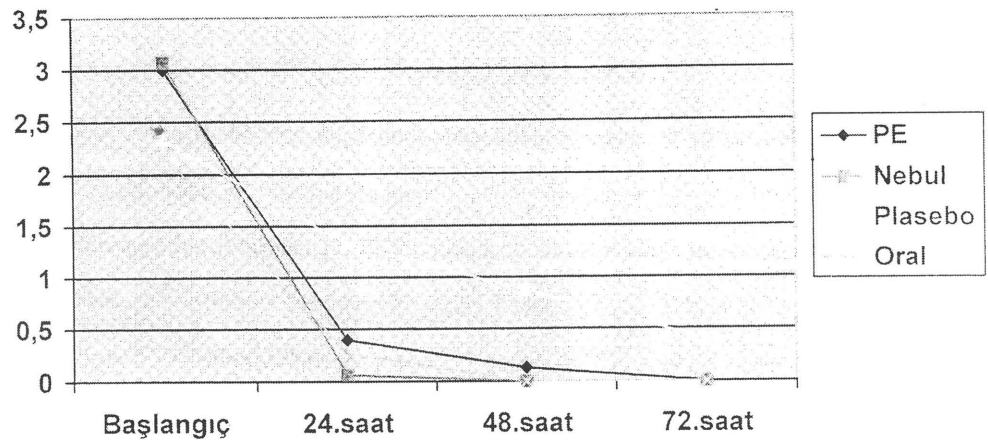
BULGULAR

Çalışmaya katılan hastaların erkek : kız oranı: 2: 1 dir. Hastaların en sık başvurdukları aylar : Şubat, Mart ve Nisan aylarıdır.

Gruplar arasında vakaların kilo ve boy ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Tedavi gruplarının 24. 48. ve 72. saat krup skorları plasebo grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlıydı ($p = 0,000$).

Tedavi grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında krup skoru değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (Grafik 1).



Grafik 1: Krup skoru değerlerine göre tedavi gruplarının karşılaştırılması

TARTIŞMA

Krup, pediatri pratiğinde acil olarak tedavi edilmesi gereken durumlardan biridir. Krup tedavisinde steroidlerin kullanımına ilişkin çok sayıda çalışma vardır (4-8). Tüm bu çalışmaların ortak noktası glukokortikoidlerin krup tedavisinde kullanımının faydalı olduğu yönünde olsa da bu ilaçların hangi yolla uygulanması gerektiği henüz netlik kazanmamıştır Yapılan çalışmalarda steroid tedavisi oral, inhaler ve parenteral yoldan uygulanmış, hangi yoldan verilirse verilsin plaseboya üstün olduğu gösterilmiştir (10-11). Biz bu çalışmayı acil servise başvuran kruplu hastalarda, rastgele, plasebo kontrollü oral, inhaler, parenteral steroid tedavisinin plaseboya ve birbirlerine olan üstünlüklerini göstermek amacıyla yaptık. Bildiğimiz kadarıyla literatürde henüz bu şekilde çoklu ilaç karşılaştırmasının yapıldığı bir çalışma yoktur.

Bu çalışmada tedavi modellerinin etkinliklerini değerlendirmek için Westley Klinik Krup Skorlaması kullanılmıştır (9). Daha önceden de birçok çalışmada kullanılmış olan bu yöntem tedavi etkinliğinin standardize edilmesinde ve sonuçların geçerli ve gerçekçi olarak değerlendirilmesinde uygun görülmektedir(11) Krup tedavisinde steroidlerin kullanım yoluna ilişkin yapılan ilk çalışmalar daha çok parenteral (intramuskuler) uygulama ile ilgilidir. Son yıllarda ise daha çok oral ve inhaler uygulamalar üzerinde durulmaktadır (12). Bu amaçla en sık kullanılan ajan deksametazondur. Deksametazonun oral uygulama sonrasındaki serum konsantrasyonu intramuskuler uygulama sonrasındaki gibidir. Kristine ve arkadaşlarının(12) yaptığı bir çalışmada kruplu hastalarda deksametazon oral ve intramuskuler yoldan verilerek etkinlikleri karşılaştırılmıştır. İki tedavi şekli arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Bizim yaptığımız çalışmada da oral ve intramuskuler deksametazon tedavileri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Uygulama yolları karşılaştırıldığında oral uygulamanın intramuskuler uygulamaya göre bir takım avantajları vardır: Uygulaması kolaydır. Muayenehane şartlarında hasta ilk görüldüğü anda verilebilir. Maliyeti ucuzdur. Kolay tolere edilebilir. İntramuskuler uygulama sırasında ortaya çıkabilecek ağrı, enjeksiyon yerinde enfeksiyon gibi riskleri yoktur. Yine intramuskuler uygulama sırasında ortaya çıkan korkuya yol açmaz. Oral uygulamanın dezavantajı ise ilacın acı olmasından dolayı iyi tolere edilmeyip kusulmasıdır. Madhok ve arkadaşları (13) yaptıkları bir çalışmada krup tedavisinde oral formun hastaların kusmalarından dolayı ilk tercih olarak kullanılmadığını göstermişlerdir. Hastalar tarafından tolere edilebildiği sürece kruplu hastaların tedavisinde oral form tercih edilebilir.

Johnson ve arkadaşları (11) yaptıkları bir çalışmada nebulize budesonid ile intramuskuler deksametazon tedavisinin etkinliklerini karşılaştırmışlar ve her ikisinin de plaseboya üstün olduğunu aynı zamanda intramuskuler deksametazonun budesonide de üstün olduğunu göstermişlerdir. Araştırmacılar göre buldukları sonuç şaşırtıcıdır. Çünkü budesonidin nebulize uygulaması ile solunum yollarındaki konsantrasyonu intramuskuler uygulamadan daha hızlı olmaktadır (14). Bu sonucun sebebi olarak çocukların nebulizatöre olan uyum sorunu göstermişlerdir.

Bizim yaptığımız çalışmada nebuler budesonid ile intramuskuler deksametazon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Sonuçun bu şekilde olmasının sebebi olarak bizim hastalarımızın ve ailelerinin daha uyumlu olmasına bağlamaktayız.

Budesonid sentetik bir glukokortikoidtir. Yapılan çalışmalarda krup tedavisinde budesonidin etkili olduğu ve bu etkisinin erken dönemde ortaya çıktığı gösterilmiş olmakla beraber (15) bunun hangi mekanizma ile olduğu bilinmemektedir. Nebulizasyon sırasında optimal akım hızı 5-6 L/

dak olan nebulizatörler kullanıldığında büyük partiküller üst hava yollarında kalmaktadır. Verilen dozun %1- %5 'i alt hava yollarına geçer (16). Bu durum astmatik hastalar için önemli bir dezavantaj iken kruplu hastalarda avantaj sağlar. Budesonidin etkisinin başlaması deksametazonun daha hızlıdır. Bu muhtemelen budesonidin ödematöz ve inflamasyonu olan subglottik bölgedeki direkt etkisine bağlıdır. Klassen ve arkadaşlarının (15) yaptığı bir çalışmada, nebulize budesonidin acil servise başvuran kruplu hastaların tedavisinde etkili olduğu, etkisinin hızlı başlaması ve uzun süreli olması nedeniyle subglottik bölgedeki ödemin inhibisyonunda değerli bir ajan olduğunu göstermişlerdir.

Geelhoed ve arkadaşlarının (10) yaptığı bir çalışmada kortikosteroid tedavisi verilen hastaların krup skorlarının en erken 1 saat içinde anlamlı olarak düzeldiğini göstermişlerdir. Şaşırtıcı bir sonuç olmakla birlikte budesonidin daha erken düzelttiğine dair bir delil yoktur. Husby ve arkadaşları (17) ile Klassen ve arkadaşlarının (15) yaptığı iki ayrı çalışmada ise nebulize budesonid uygulamasını takiben hızlı bir düzelmeye olduğu gösterilmiştir. Bu hızlı düzelmeye steroidlerin antiinflamatuvar etkileri ile açıklanamaz. Steroidler, erken etkilerini direkt vazoaaktif özellikleri ile gösterirler. Geelhoed ve arkadaşlarının (10) yaptığı çalışmada oral deksametazon ile nebulize budesonid arasında etkinlik açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Klassen ve arkadaşlarının (18) yaptığı bir çalışmada ise nebulize budesonid, oral deksametazon ve ikisinin birlikte verilmesi denenmiş ve tedavi grupları arasında anlamlı bir farklılık gösterilememiştir.

KAYNAKLAR

1. Denny FW, Murphy TF, Clyde WA, Collier AM, Hederson FW. Croup: an 11 year study in a pediatric practice. *Pediatrics* 1983;71:871-876
2. Skolnik NS. Treatment of croup. *Am J Dis Child* 1989;143:1045-1049
3. Cressman WR, Myer CM. Diagnosis and management of croup and epiglottitis. *Pediatr Clin North Am*. 1994; 41: 265-276
4. Kvusela A, Vesikari T. A randomized double-blind, placebo-controlled trial of dexamethasone and rasemic epinephrine in the treatment of croup. *Acta Paediatr Scand*. 1988; 77: 99-104
5. Geelhoed GC. Sixteen years of croup in a Western Australian teaching hospital: effects of routine steroid treatment. *Ann Emerg Med*. 1996;28:621-626
6. Johnson DW, Jacobson S, Edney PC, Hadfield P, Mundy ME, Schuh S. A comparison of nebulized budesonide, intramuscular dexamethasone, and placebo for moderately severe croup. *N Engl J Med* 1998; 339: 498-503
7. Tibballs J, Shann FA, Landou LI. Placebo- controlled trial of prednisolone in children intubated for croup. *Lancet* 1992; 340: 745-748
8. Westley CR, Cotton EK, Brooks JG. Nebulized rasemic epinephrine by IPPB for the treatment of croup : a double – blind study. *Am J Dis Child* 1978; 132: 484-7

Bu yazarlar yaptıkları çalışmanın sonucu olarak oral deksametazonun tedavide tek başına yeterli olduğunu belirtmişlerdir.

Bizim çalışmamızda da oral deksametazon ile nebulize budesonid arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Deksametazon budesonidten daha ucuzdur. Kullanım şekli daha kolaydır. Budesonid yüz maskesiyle uygulanır. Uygulama süresi ortalama 15-20 dakika arasındadır. Maske ile uygulama sırasında bu durum çocuklarda korkuya yol açmakta ve hastalar maskeye karşı direnmektedir. Anne ve babalar da bu durum karşısında çocuklarının korku halini ortadan kaldırmak için uygulamayı yarıda kesmektedirler. Sonuçta tedavi etkili olamamaktadır. Oral uygulama ile yukarıda sayılan güçlüklerin hiçbirisi yaşanmamaktadır. Yine de tedavi seçimi yapılırken hastanın yaşı, korku durumu ve ailenin uyumu göz önüne alınmalıdır.

SONUÇ

Çalışmamızda steroid tedavisi alan hasta gruplarının krup skorlarındaki düzelmeye plasebo grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Fakat oral, inhaler ve intramuskuler steroid uygulamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Krup skorlarına bakıldığında nebulize budesonid uygulamasının diğerlerine göre klinik cevabının daha iyi olduğu görüle de bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu yüzden steroid tedavisinin hangi yoldan uygulanacağı hastanın durumunu göz önünde tutmak koşuluyla tamamen klinisyenin seçimine bağlıdır.

9. Westley CR, Cotton EK, Brooks JG. Nebulised rasemic epinephrine by IPPB for the treatment of croup: a double – blind study. *Am J Dis Child* 1978; 132: 484-7.
10. Geelhoed GC, Macdonald WB. Oral and inhaled steroids in croup : A randomized, placebo- controlled trial. *Pediatr Pulmonol* 1995; 20: 355-361
11. Johnson DW, Jacobson S, Edney PC, et al. A comprasion of nebulized budesonide, intramusculer dexamethasone and placebo in moderately severe croup. *N Engl J Med* 1998;20:339-498
12. Kristine K. Rittichier, and Carol A. Ledwith. Outpatient Treatment of Moderate Croup With Dexamethasone: Intramuscular Versus Oral Dosing. *Pediatrics*.2000; 106:1344- 1348.
13. Madhok M, Kost SI, Laffey SP, Tejani SM, Norbury W, Nonda U. Nebulized versus oral dexamethasone for the treatment of mild to moderate croup. Abstract and poster presentation al. *Pediatric Academic Societies Annual Meeting*; May 1-4, 1999; San Francisco, CA.
14. Loew D, Schuster O, Graul EH. Dose dependent pharmacokinetics of dexamethasone. *Eur J Clin Pharmacol*. 1986; 30: 225-30.
15. Terry P Klassen, Mark E. Feldman, MD, Lise K. Watters, MD, Teresa Sutcliffe, R.N., and Peter C. Rowe, M.D. Nebulized Budesonide for children with mild- to-moderate croup. *The New England Journal of Medicine*. 1994; 331: 285-289.
16. Newhouse MT, Dolovich MB. Control of asthma by aerosols. *N Engl J Med*. 1986; 315: 870-874.
17. Husby S, Agertoft L, Mortensen S, Pedersen S. Treatment of croup with nebulised steroid (budesonide): A double blind, placebo controlled study. *Arch Dis Child*. 1993; 68: 352-355.
18. Klassen TP, Craig WR, Moher D, et al. Nebulized budesonide and oral dexamethasone for treatment of croup. *JAMA* 1998; 279: 1629-1632