

Bronşiolit: Etiyoloji, Tanı ve Tedavi

BRONCHIOLITIS: ETIOLOGY, DIAGNOSIS AND TREATMENT

Reha CENGİZLİER*, Rıza YILMAZ**

* Doç.Dr.,SSK Ankara Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi, Pediatrik Allerji Kliniği,

** Dr.,SSK Ankara Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi, Pediatri Asist., ANKARA

Özet

Bronşiolit, solunumun hızlanması, interkostal çekilmeler, ekspirium uzaması, wheezing ile karakterize; özellikle 2 yaş altında sık görülen bir klinik sendromdur. Wheezing genellikle ekspiriumdu duyulan, ıslık şeklinde nefes alma sesidir. En sık nedeni hronşiolittir. Bronşiolilin etkeni sıklıkla respiratory syncytial virus 'tur. Bronşiolit etiopatogenezinde çeşitli mekanizmalar rol oynamaktadır. Tanı, esas olarak klinik bulgularla konur. Ayrıcı tanıda bronşial astına, enfeksiyöz, toksik hastalıklar yanışım solunum sistemini etkileyen çeşitli konjenital hastalıklar yer alır. Tedavi semptomatiktir. Ancak yeni tedavi ve korunma arayışları da sürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Bronşiolit, Tanı, Tedavi

T'Klin Pediatri 1998, 7:1-6

Bronşiolit

Bronşiolit, solunum hızlanması, interkostal çekilmeler, ekspirium uzaması, "wheezing" ile karakterize, özellikle 2 yaş altında sık görülen akut, bulaşıcı bir klinik sendromdur. Olguların %50-85'inden respiratory syncytial vims (RSV) sorumludur (1,2).

Bronşiolite neden olan etyolojik ajanlar RSV'den sonra sırasıyla parainfluenza, adenovirus, mikoplasma, influenza A ve B, enteroviruslar, Herpes simplex ve mumps viruslarıdır. Hastanede yatan hastalarda RSV enfeksiyonundan sonra komplikasyon olarak nadiren bakteriyel enfeksiyon görülmektedir (1).

Geliş Tarihi: 23.06.1997

Yazışma Adresi: Dr. Reha CENGİZLİER

Meneviş sok. 44/3

Aşağı Ayrancı 06540, ANKARA

T'Klin J Pediatr 1998, 7

Summary

Bronchiolitis most often is used to describe an illness of infancy characterized by acute wheezing with concomitant signs of respiratory viral infection. Wheezing is a whistling noise, heard especially during the expiratory phase of breathing. The most frequent cause of wheezing is bronchiolitis. Epidemiological, clinical findings, diagnosis, differential diagnosis and treatment goals of bronchiolitis are discussed.

Key Words: Bronchiolitis, Diagnosis, Treatment

T Klin J Pediatr 1998, 7:1-6

Epidemiyoloji

Bronşiolitin epidemiyolojik özellikleri RSV-ninkilere paralellik gösterir. En çok ilkbaharda ve kışın görülür. RSV bronşiolitinin en sık görüldüğü yaş 2-6 aydır. Tüm olguların %80'i ilk bir yıl içinde görülür. Ayrıca bazı çalışmalarda serolojik olarak 1 yaş civarında bebeklerin %50'sinin, 2 yaş sonunda ise yaklaşık tüm bebeklerin enfekte olduğu gösterilmiştir (3). Bronşiolit, pnömoni gibi akut solunum yolu enfeksiyonlarında çocuğun prematüre olması önemli bir risk faktörüdür. Ancak 4-6 haftadan küçük bebeklerde tipik bronşiolit tarif edilmemiştir. Aynı viral ajanlar yenidoğanda apne, pnömoni ve üst solunum yolu enfeksiyonu gibi tablolara neden olmaktadır. Enfekte bebekler, RSV'ü yaklaşık 7 gün çevrelerine yayarlar. Bu yayımın bazen 3-4 haftaya uzadığı görülmüştür. İmin sistemi baskılanmış çocuklar virüs veya viral antijeni daha uzun veya intermittan olarak yayarlar.

RSV, primer olarak enfekte kişilerle yakın temas sonucu büyük damlacıkların direkt

inokülasyonu ya da kontamine cisim veya sekresyonlara dokunarak bulaşır. RSV epidemisi döneminde herhangi başka nedenlerle hastaneye yatırılan hastalar bir haftadan uzun süre yatarlarsa RSV enfeksiyonu kazanma riski %45, süre 4 haftayı geçerse bu risk %100'dür. Yenidoğan ünitelerinde RSV enfeksiyonu, %26-47 hızla nozokomial enfeksiyonların başında gelir (4).

Anne sütü; RSV ve diğer "wheezing"e yol açan solunum yolu hastalıklarına karşı koruyucudur (5). Erkeklerde bronşiolit daha sıktır ve daha şiddetli seyredir. Buna neden olarak bir çalışmada, erkek bebeklerin hava yollarının kız bebeklere göre daha dar olduğu öne sürülmüştür (6). Hamilelikte ve daha sonra yaşamın erken dönemlerinde maternal sigara içiminin alt solunum yolu hastalıklarının ilk atağı için en önemli faktör olduğu gösterilmiştir (7).

RSV enfeksiyonu, gelir düzeyi düşük olanlarda daha erken yaşta görülmektedir. Bunun bir nedeni kötü yaşam koşullarında enfeksiyon yayılma riskinin fazla olması, bir nedeni de immünizasyon yetersizliğidir. Oral polio aşısının viral enfeksiyonların önlenmesine yol açan endojen interferon üretimini uyandırdığına dair kanıtlar bulunmaktadır (7).

Patofizyoloji

RSV'de inkübasyon periyodu 2-8 gündür. Virüs hücre membranına yapışır, intrasellüler köprü oluşumu ile hücreden hücreye geçer ve sonuçta multinükleer hücreler oluşur. Solunum sistemi baştan sona bu şekilde enfekte olabilir. Patolojik değişiklikler esas olarak küçük hava yollarındadır (75-300 mikron). Ancak büyük hava yolları da olaya katılabilir (6). Solunum yolu epitelinin viral invazyonunu, replikasyon izler. Daha sonra hücre ölümü ile nekroz oluşur. Konak peribronşio-ler bölgede, özellikle mononükleer hücreleri harekete geçirerek yanıt verir. Bu hücrelerin nötrofil ağırlıklı olduğu göz önüne alınarak preterm ve term bebeklerde ilk aylarda bronşiolit atağının olmasının nötrofillerinin bu dönemde azalmış kemotaksis ve adherensine bağlı olabileceği öne sürülmüştür (8). Submukozal ve adventisiyal dokular ödematöz hale gelir, elastik lifler ve kaslar ise etkilenmez. Bebeklerde immatür akciğerde hava yolu mukozası daha gevşektir; submukozal ödem

oluşumu kolaylaşır (6). Mukus sekresyonu artar, küçük hava yollarının lümenlerinde sellüler artıklar, mukus ve fibrinden oluşan kalın tıkaçlar oluşur. Etkilenmiş bronşiole yakın olmadıkça alveoller etkilenmez. Hiler lenf nodları, orta derecede reaktif hiperplazi gösterir.

Bronşiolitin onarım fazında respiratuar epitel 3-4günde rejenere olur; ancak bu süreç birkaç hafta devam eder. Onbeşinci günde silialar yeniden görünür hale gelir. Makrofajlar, mukus plaklarını ortadan kaldırır.

Bronşiolitte patolojik değişiklikler gaz değişiminin bozulmasına neden olur. Hipoksemi mekanizması olarak ventilasyon ve kapiller perfüzyon uyumsuzluğu ileri sürülmüştür. Bebeklerin çoğunda hiperkapni oluşmaz; yetersiz havalanan alveolleri, fonksiyonel alveoller kompanse eder. Bronkospazmın hipoksemiye katkısı tam olarak ortaya konmamıştır. Bronşiolitte solunum mekanizmaları bozulduğu için solunum yükü altı kat artmıştır. Solunum fonksiyonlarına bakıldığında zorlu ekspirasyon akım hızında azalma, respiratuar dirençte artma saptanmıştır.

Bronşiolitin patogeneğinde çok çeşitli mekanizmalar mevcuttur.

A-İmmün kompleks (Tip III)

Bronşiolde antijen - antikor immün kompleks hasarı olduğu ileri sürülmüştür. Bu hipoteze göre bebeğin akciğerindeki RSV antijeni, maternal kökenli IgG ile reaksiyona girer. Nötrofillerin immün kompleks aktivasyonu, hem oksijen radikalleri, hem de arazişik asit metabolizması ürünlerinin şahmına ve sonuçta doku hasarı ve bronkokonstrüksiyona neden olur. Bu olay in vitro gösterilmiş olup, in vivo önemi bilinmemektedir (9).

B-Hücreli (Tip IV)

Bu mekanizma açık değildir. İnaktif RSV aşısı kullanıldıktan sonra transplasental geçen duyarlı lenfositlerin, RSV'e doğal enfeksiyon yanıtını bozduğu ileri sürülmektedir (9).

C-Gelişimsel immünolojik immatürite

Küçük bebeklerde bronşiolit nedeni olarak düşünülebilir.

D-IgE aracılıkh (Tip I)

Şiddetli RSV bronşiolitlerinden , viral antijenlere karşı oluşan IgE aracılığıyla oluşan hipersensitivite sorumlu olabilir (10). IgE aracılığıyla reaksiyonu destekleyen diğer bir bulgu da etkilenen bebeklerde allerjik predispozisyonun gösterilmiş olmasıdır. RSV bronşiolitinin ilk yılda görülmesinin astım gelişmesi açısından önemli bir faktör olduğu saptanmıştır (11).

RSV bronşiolitinde burunda uzun süren bir inflamatuvar reaksiyon olabileceği akut enfeksiyon sonrasında mukoz ve bronşiolerde eozinofil aktivasyonu artmasının sonraki dönemlerde bazı çocuklarda wheezing ataklarının olmasını açıklayabileceği öne sürülmüştür (12). RSV bronşioliti ile astma arasındaki ilişkiyi belirlemek için yapılan bir çalışmada eozinofil katyonik protein (ECP) ve myeloperoksidaz (MPO) düzeylerine bakılmış, fakat ne nazal ECR ne de serum ECP ve MPO düzeyleri ile astma gelişen çocuklar arasında bağlantı kurulamamıştır (12).

Klinik

Bronşiolitte, üst solunum yolu semptomları ile beraber 2-3 günlük burun akıntısı, öksürük ve düşük derecede ateşi izleyen takipne, retraksiyonlar, burun kanadı solunumu, siyanoz ve ekspiratuvar wheezing saptanır. İlk 48-72 saat özellikle dispne nedeniyle kritiktir, sonra hızlı düzelme olur (13). Ateş seyri değişiktir, nadiren 38.5°C üzerine çıkar. Hastalığın şiddetine ve viral ajana göre huzursuzluk, iştahsızlık, kusma olabilir. Çoğu bebek ve çocukta hastalık hafif seyreder ve tedavi gerektirmez. Hafif olgularda semptomlar genellikle bir hafta sürer. Öksürük paroksizmal veya şiddetli olmaktan çok kısa kısıdır. Ekspirasyon uzamıştır, siyanoz sık değildir. Oskültasyonda şiddetli ekspiratuvar wheezing, zayıf inspirasyon sonu "wheezing" veya ince inspiratuvar raller duyulur. Genelde taşikardi vardır. Konjunktivit, farenjit, otitis media ve havalanma fazlalığına bağlı hepatosplenomegali saptanabilir. Apne, RSV bronşiolitinin ilk bulgusu olabilir. Apne genellikle uykuda olur ve obstrüktif değildir. Bebeklerde bu apnenin nedeni solunum kontrolünün immatür olmasına , solunum yükünün artmasına, hipoksemik solunum kaslarındaki yorgunluğa bağlı olabilir (6). Klinik iyileşmeye karşın hipoksemi 3-7 hafta sürebilir. Bronşiolitin

Tablo 1. Bronşiolit riskini arttıran faktörler

- 1-Konjenital kalp hastalığı
- 2-Bronkopulmoner displazi
- 3-Reaktif hava yolu hastalığı
- 4-Gastrointestinal bozukluklar
- 5-Kistik fibrozis
- 6-İmmün suprese hastalıklar
- 7-Prematürelilik

doğal seyrinde maksimum solunum sıkıntısı 1-2 gün sürer. Bunu dramatik bir iyileşme izler. Konvelesan dönemde wheezing ve ekspirium uzaması 7-10 gün daha devam edebilir. Bronşiolit, %20 hastada ağır seyreder; bu hastalarda ventilasyon-perfüzyon anomalileri ve pulmoner fonksiyon bozuklukları haftalar aylar sürebilir. Etkilenen bebekler daha şiddetli ve uzun süreli RSV hastalıklarına yatkındır. Risk, bebeklik döneminden sonraya da uzayabilir. Bronşiolit riskini arttıran nedenler Tablo 1 'de görülmektedir.

Tanısal Yaklaşımlar

Bronşiolit klinik bir tamdır. Tanı ve tedaviyi yönlendirmede laboratuvar ve radyoloji yardımcıdır. Beyaz küre sayıları genelde normaldir. Arteriyel kan gazı, pH bakılmalıdır. Hastaneye yatırılan hastada hemoglobin bakılmalı, yeterli oksijen taşıma kapasitesinden emin olunmalıdır. Bronşiolitte hipoksinin izlenmesi için "pulse" oksimetri kullanımı önerilmiştir. Ancak oksimetrimin anemi, hipotermi, hipotansiyon ve hipoperfüzyon durumlarında yanlış sonuç verebileceği ve fluoresan ışığının oksimetrimin doğruluğunu bozduğuna dair yayınlar vardır (14).

Etyolojik ajan araştırmasında, hızlı antijen tarama, hücre kültürlerinde virüs izolasyonu ya da serolojik analiz kullanılır. RSV için spesifik antiviral tedavi mümkün olduğu için, hızlı tam önemlidir. Nazal ve solunum yolu sekresyonları RSV antijeni açısından EIA, ELISA ya da immün fluoresanla test edilir. Ayrıca bu sekresyonlarda virüse ait nükleik asit hibridizasyonu tekniği giderek gelişmektedir. Bronşiolitli hastalarda göğüs filmleri; havalanma artışı, atelettazi, konsolidasyon gibi nonspesifik bulgular taşır. Nadiren minimal plevral efüzyon ve hiler genişleme vardır. Röntgen bulguları ile hastalığın klinik şiddeti arasında genellikle bir ko-

relasyon vardır. Ancak çok ağır klinik bulguları olan kimi hastalarda film normal olabilir. İntersitiyel değişiklikler 7-10 günde düzelir, ancak konsolide alanların gerilemesi daha yavaştır.

Ayırıcı Tanı

Bronşiolitin klinik tanımı tam olarak yapılamamıştır. Viral pnömoni, infantil astma gibi hastalıklardan ayırımı tam olarak yapılamaz. Özellikle ilk atakta astım ve bronşiolit ayırımı imkansızdır. Uzmanların çoğu, bronşiolit tanısı için "vvheezing" ve akciğerde havalanma artışının şart olduğunu söylemektedir. Ancak wheezingin sık görülmesine karşın, tanı için şart olmadığını bildiren yayınlar da vardır (1). Aşağıdaki özelliklerden bir veya fazlasının bulunması, astma lehine yorumlanabilir. Bunlar; ailede astma öyküsü olması, aynı bebekte atakların yinelenmesi, enfeksiyon bulgusu olmadan ani bronşiolit tablosunun ortaya çıkması, ekspiriumun aşırı uzaması, eozinofili ve tek doz verilen inhale bronkodilatör ilaca iyi yanıt alınmasıdır (15). Dikkatle alınan öykü, fizik inceleme ve laboratuvar bulguları ile ayırıcı tanı yapılır; vvheezing yapan nedenlerden ayrılması gerekir. Bebeklerde "vvheezing" nedenleri Tablo 2'de görülmektedir.

Prognoz

Daha önce sağlıklı olan bebeklerin prognozu çok iyidir. Mortalite oranı % 1-2 dolayındadır. Altta yatan hastalık varlığında mortalite, özellikle kardiopulmoner hastalığı oranlarda yüksek olup %37'ye ulaşan rakamlar bildirilmiştir (16). Bronşiolitin ağır seyretmesine yol açan risk faktörleri Tablo 3'de görülmektedir (13). Bronşiolitli hastaların %1'inde ise kronik bronşiolit gelişerek, haftalar hatta aylar sürebilir. Bu olgular obliteratif bronşiolite benzer tablo gösterirler. Bazı serilerde etkilenen bebeklerin %60'ında post bronşiolit sonu solunum yolu reaktivitesi saptanmıştır (6). Ailede atopi ve astma öyküsü, bronşiolitin uzamış akut episodunu, yüksek titrede RSV- spesifik IgE, çevresel polenler ve sigara dumanına maruz kalma bu riski arttırmaktadır (6). RSV'ye gelişen immunité tam değildir. Yaşam boyunca hastalık yineler, yineledikçe semptomlar şiddetini yitirir.

Bronşiolitli hastaların RSV IgE titresi yüksek olanlar izlemelerinde %70 vvheezing geliştiği sap-

Tablo 2. Bebeklerde vvheezing nedenleri

I-Daha önce sağlıklı bebeklerde wheezing nedenleri:

Bronşiolit
Pnömoni.
Boğmaca
Yabancı cisim aspirasyonu
Allerjik reaksiyon
Toksik inhalasyon
Parazit enfeksiyonu
Salisilat entoksikasyonu
Organik fosfor zehirlenmesi
Asidoz
Anemi
Hiperpreksi
Dıştan hava yollarına bası
* Mediastinal kitle
* Lenfadenopati

II-Predispoze olan bebeklerde wheezing:

Bronkopulmoner displazi
Kistik fibrozis
Nöromusküler hastalık
Gastroözefagial reflü
Bronşektazi
Silier diskinezi sendromu
İmmün yetmezlik
Anatomik bozukluklar
[*Kardiyovasküler
* Konjenital kalp hastalığı
* Konjestif kalp yetmezliği
* Pulmoner hipertansiyon
* Vasküler ring
Trakeaözefagial fistül
Bronş stenozu
Akciğer kistleri
Amfizem
Kardiomalazi

Tablo 3. Bronşiolitin ağır seyretmesine yol açan faktörler

- I. Öyküden
3 ayın altında olması
34 haftalıktan küçük doğum
Konjenital kalp hastalığı
Bronkopulmoner displazi
- II. Klinik bulgular
Toksik görünüm
Solunum sayısı 70/dakika üzerinde olması
"Wheezing"in şiddeti
- III. Laboratuvar/radyolojik olarak
Oksijen satürasyonunun %95'in altında olması
Akciğer grafisinde ateletaksi görülmesi

tanınıştır. Yapılan bir çalışmada bronşiolit sonrası izlemlerde, 1-2 yaş arasında %76, 2-3 yaş arasındakilerde %58 wheezing saptanmıştır. Uzun süreli izlemleri açısından yoğun çalışmalar yapılmaktadır.

Tedavi

Destekleyici tedavi

Hafif bronşiolitlerin çoğu hastane dışında tedavi edilebilir. Buluşucu olduğu unutulmamalı ve hasta izole edilmelidir. Hidrasyon ve beslenme önemlidir. Hastalar supine pozisyonunda rahat ederler; yatağın başı biraz kaldırılmalıdır. Şiddetli bronşiolit olguları aniden kötüleşebilir; yakın izlem gerekir. Hastanedeki bebekte kalp tepe atımı, solunum sayısı ve apne yakın izlenmelidir. Bronşiolitli bebek, öksürüğün uyardığı kusma, yetersiz alım ve solunum düzensizliği yönünden dehidratasyona eğilimlidir; intravenöz sıvı gerekebilir. Artmış ADH sekresyonuna bağlı dilusyonel hiponatremi olabilir (1). Bronşiolitte ADH sekresyonunda artış ve hiperreninemi ile hiperaldosteronizm görülebilir; su retansiyonu oluşur. Bir çalışmada ADH sekresyonunda ve plazma renin aktivitesinde artışın uygun olmadığı, ancak intratorasik reseptörlerle algılanan hipovolemiye yanıt olduğu düşünülmüştür (1). Bu nedenle vücut ağırlığı ve plazma osmolalitesi ile idrar osmolalitesi monitörize edilmelidir. Sıvı tedavisi yaparken, idame sıvısının 2/3'ü verilmelidir (60-80ml/kg) (1). Bronşiolitte buhar tedavisi endikasyonu yoktur; iritasyon etkisi ile refleks bronkospazma neden olabilir. Yalnızca oksijen ve antiviral ajanların kullanılmasını önerilmektedir. Daha önce sağlıklı olan çocuklarda göğüs fizyoterapisi yararlı değildir. Hastanın vücut ısısı yakından izlenmelidir. Isı değişkenliği ve vücut ısısını sabit tutmaya çalışılması oksijen tüketimini artırır. Küçük bebeklerde ısının korunması radiant ısıtıcılarla sağlanmalıdır.

Spesifik tedavi

Bronşiolit nedeniyle hastaneye yatırılan bebeklerde genellikle hipoksemi vardır; %35-40 oksijen uygulaması yeterlidir. Amaç, arteriyel oksijen saturasyonunu (SaO₂) %93-95 üzerinde tutmaktır (1). Bronkopulmoner displazide oksijen verirken yakından izlem yapılmalıdır. Çünkü bu hastalarda kronik kompanse olmuş CO₂ retansiyonu vardır. Hipoksemi, solunum için major

uyarandır. Aşırı oksijen, hastanın solunumunu baskılar, hiperkapniyi önlediği için apne oluşur.

Ampirik antibiyotik tedavisinin bir avantajı yoktur. Ancak bazı durumlarda viral enfeksiyonu bakteriyelden veya ikili enfeksiyondan ayırt etmek mümkün olmaz. Bu durumlarda kültür alınıp hemen antibiyotik başlanmalıdır. Ribavirin; anti RSV özellikleri olan sentetik bir nükleozittir. Steril suda (20 mg/ml) çözülür, aerosol jeneratör ile nebulize edilir, mRNA ekspresyonunu bozarak viral protein sentezini inhibe eder, bir günlük tedavi maliyeti 1200 dolardır. Amerikan Pediatri Akademisi RSV enfeksiyonu kesin olan bazı bebeklerde ribavirin kullanılmasını önermiştir. Bunlar: konjenital kalp hastaları, kronik akciğer hastaları, multipl anomalili bebekler, preterm bebekler ve RSV enfeksiyonu nedeni ile ventilatöre bağlanan hastalardır. Yapılan çalışmalarda ventilatördeki bebeklerde ribavirin etkisi açık değildir. Ribavirin ventilatörde kalış süresini azalttığına dair tek çalışma vardır. Yine bronkopulmoner displazi ve konjenital kalp hastalığı olan bebeklerde kliniği daha çabuk düzeltmiş, ancak hastanede kalış süresini ve oksijen ihtiyacını etkilememiştir (1).

Tartışmalı tedavi

Asıma ve bronşiolitin patogenezlerinin benzerliği düşünülürse, ampirik bronkodilatör tedavi mantıklı görünmektedir. Ancak teoride ve pratikte bu varsayım kanıtlanmamıştır. Yine pek çok çalışmada, salbutamol, rasemik epinefrin, kromolin sodyum ve kortikosteroid tedavisi araştırılmış, bazı hastalarda yararlı olduğu, bazılarında ise yararlı olmadığı bulunmuştur. Tüm çalışmalardaki ortak tedavi, bronşiolitli bebeklerde uygun sıvı verilmesi ve beslenme tedavisi ile semptomatik yaklaşım, varsa bakteriyel enfeksiyonların tedavisidir (16-24).

Önleyici tedavi

RSV aşısı geliştirme çabaları başarısızlığa uğramıştır. Bugünkü amaç, efektif canlı virüs aşısı geliştirmektir.

KAYNAKLAR

1. Rakshi K, Couriel JM. Management of acute bronchiolitis. Arch Dis Child 1994; 71:463-9.
2. Aksöyek H. Akut bronşiolit. Katkı Pediatri Dergisi 1984; 5(10): 1122-25.
3. Peen CC, Liu C. Bronchiolitis following infection in adults and children. Clin Chest Med 1993; 14:646-54.

4. Jamjoom GA, Al-Semrani AM, Al-Frayli AR, Al-Mobaireek K.F. Respiratory syncytial virus infection in young children hospitalized with respiratory illness in Riyadh. *J Trop Med* 1993; 39: 346-9.
5. Burr ML, Limb ES, Maguire MJ. et al. Infant feeding, wheezing and allergy; a prospective study. *Arch Dis Child* 1993; 68: 724-8.
6. Panitch HB, Callahan CW, Schidlow DV. Bronchiolitis in children. *Clin Chest Med* 1993; 14(4): 715-31.
7. Wright AL, Hoberg C, Martinez FD, et al. Relationship of parental smoking to wheezing and non-wheezing lower respiratory tract illness in infancy. *JPediatr* 1991; 118:207-14.
8. Everard ML, Swarbrick A, Wright M, et al. Analysis of cell obtained by bronchial lavage of infants with respiratory syncytial virus infection. *Arch Dis Child* 1994; 71: 428-32.
9. Payne CB. Bronchiolitis. In: Human BC, ed. *Pediatric respiratory disease: Diagnosis and treatment*. Philadelphia: WB Saunders Co, 1993: 205-18.
10. Everard ML, Fox G, Walls AF. et al. Tryptase and IgE concentrations in the respiratory tract of infants with acute bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1995; 72: 64-9.
11. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B, Björkstén B. Astma and immunoglobulin E antibody after respiratory syncytial virus bronchiolitis. A prospective cohort study with matched controls. *Pediatrics* 1995; 95: 500-5.
12. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F. Eosinophil cationic protein in nasal secretion and in serum and myeloperoxidase in serum in respiratory syncytial virus bronchiolitis; relation to asthma and bronchiolitis. *Acta paediatr* 1994; 83: 1151-55.
13. Horst PS. Bronchiolitis. *Am Family Physician* 1994; 49:1449-53.
14. Wang EEL, Milner R, Navas J, Maj H. Observe agreement for respiratory signs and oximetry in infants hospitalized with lower respiratory infections. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:106-9.
15. Orenstein DM. Bronchiolitis. In: Nelson WE, Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 15th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1996:1211-3.
16. Seidenberg J, Mir Y, Hardt VD. Hypoxemia after nebulised salbutamol in wheezy infant: the importance of aerosol acidity. *Arch Dis Child* 1991; 66:672-5.
17. Sanchez I, Koster JD, Powell RE, Wolstein R, Chernick V. Effect of racemic epinephrine and salbutamol on clinic score and pulmonary mechanics in infants with bronchiolitis. *J Pediatr* 1993; 122:145-51.
18. Wang EEL, Milner R, Allen V, Maj H. Bronchodilators for treatment of mild bronchiolitis. A factoric randomised trial. *Arch Dis Child* 1992; 67: 289-93.
19. Ho L, Collis G, Landau LI, Le souef PN. Effect of salbutamol on oxygen saturation in bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1992; 67: 289-93.
20. Daugbjerg P, Brenoe E, Forchhammer E, et al. A comparison between terbutalin, nebulised corticosteroid and systemic corticosteroid for acute wheezing in up to 18 months of age. *Acta Paediatr* 1993; 82: 547-51.
21. Salmon B, Wilson NM, Silverman M. How much aerosol reaches the lungs of wheezy infants and toddlers? *Arch Dis Child* 1990; 65:401-3.
22. Gadomski AM, Lichtenstein R, Horton L, et al. Efficacy of albuterol in the management of bronchiolitis. *Pediatrics* 1994; 93: 907-12.
23. Korppi M, Reijonen, Pöysä L, Backman KJ. A 2 to 3 year outcome after bronchiolitis. *AJDC* 1993; 147: 628-31.
24. Cengizlier R, Saraçlar Y, Adalıoğlu G, Tuncer A. Effect of oral and inhaled salbutamol in infants with bronchiolitis. *Acta Paediatr J* 1997; 39:60-3.