

Akut Bronşiyolit Tedavisinde Nebülize Adrenalin, Salbutamol ve İpratropiyum Bromür Tedavi Etkinliğinin Araştırılması

Investigation of Efficacy of Nebulised Adrenaline, Salbutamol and Ipratropium Bromure Therapy

Dr. Murat ÇİFTEL,^a
Dr. Suat BİÇER,^a
Dr. Rengin ŞİRANECİ,^a
Dr. Hakan GEMİCİ^a

^aÇocuk Sağlığı ve Hastalıkları,
İstanbul Bakırköy Kadın Doğum ve
Çocuk Hastalıkları Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, İSTANBUL

Geliş Tarihi/Received: 25.03.2008
Kabul Tarihi/Accepted: 24.09.2008

8-12 Nisan 2008'de Antalya'da 5.
Çocuk Acil Tıp ve Yoğun Bakım
kongresinde sözlü bildiri olarak kabul
edilmiştir.

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Suat BİÇER
İstanbul Bakırköy Kadın Doğum ve
Çocuk Hastalıkları Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları,
İSTANBUL
stbcr@yahoo.com

ÖZET Amaç: Akut bronşiyolitte bronkodilatörlerin kullanımı halen tartışmalıdır. Bu çalışmada, akut bronşiyolit tedavisinde nebülize adrenalin, nebülize salbutamol, nebülize ipratropiyum bromürün etkinliğinin değerlendirilmesi planlanmıştır. **Gereç ve Yöntemler:** Çalışma, yaşları 1-24 ay arasında olan akut bronşiyolit tanılı 120 çocuk hasta üzerinde yapıldı, orta şiddetli bronşiyolit vakaları çalışma kapsamına alındı. İki yaşın altında olan, kardiyak, nörolojik ya da pulmoner hastalığı olmayan 160 olgu 4 gruba ayrılarak 0.1 mg/kg/doz L-adrenalin (birinci grup), 0.15 mg/kg/doz salbutamol (ikinci grup), 250 µg/doz ipratropiyum bromür (üçüncü grup) ve plasebo olarak 4 ml serum fizyolojik (kontrol grubu) 0, 30, 60 ve 120. dakikalarda çocuk acil ünitesinde verildi. Hastaların solunum skorları 0.dk, 90.dk ve 150. dakikalarda kontrol edildi. **Bulgular:** Her 4 grupta 90.dk ve 150.dk klinik skorlarında düşme saptandı. Herbir gruptaki olguların klinik bulgularında düzelme olsa da, 4 grup birbiriyle karşılaştırıldığında, 0., 90. ve 150.dk klinik skor değerleri bakımından gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0.05). İpratropiyum, adrenalin ve serum fizyolojik grubunda; dönemler arasında kalp tepe atımı değerleri bakımından anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0.05), salbutamol grubunda 90. ve 150. dk kalp tepe atımı, 0. dk'ya göre anlamlı derecede yüksekti (p<0.01 ve p<0.001). **Sonuç:** Orta şiddetli bronşiyolitli hastaların tedavisinde klinik skor, solunum sayısı ve kalp tepe atımı oranları karşılaştırıldığında nebülize adrenalin, salbutamol, ipratropiyum ve plasebo grupları arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Akut bronşiyolitte bronkodilatör tedavinin etkinliğini kanıtlamak için çok merkezli ve randomize, plasebo kontrollü çalışmalara gereksinim bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Bronşiyolit, bronkodilatör ilaçlar, çocuk

ABSTRACT Objective: Although bronchodilators are frequently used in the treatment of this disease, the available evidence on the efficacy of bronchodilator therapy for bronchiolitis is conflicting. The goal of this study, therefore, was to evaluate the efficacy of nebulised adrenaline, salbutamol and ipratropium bromure in acute bronchiolitis. **Material and Methods:** A randomised placebo controlled trial was conducted to assess the efficacy of nebulised bronchodilators in infants with moderate bronchiolitis. 160 infants, who were under two years of age and without cardiac, neurological or pulmonary disease, were divided into four groups and received 0.1 mg/kg/dose L-adrenaline (first group), 0.15 mg/kg/dose salbutamol (second group), 250 µg/dose ipratropium bromure (third group) or 4 ml saline placebo (control group) at 0 th 30th 60th and 120th. minutes at the pediatric emergency unit. Clinical scores were checked at 0, 90 and 150. minutes. **Results:** At the 90th and 150th minute, clinical scores were lower in all groups. Although the clinical evaluation of the patients improved in each group, clinical scores at the 0th, 90th and 150th minutes were not statistically significant among adrenaline, salbutamol and placebo groups (p>0.05). Although heart rate scores were not statistically significant among adrenaline, ipratropium bromure and placebo groups (p>0.05), at the 90th and 150th minutes, heart rates were higher in the salbutamol group in comparison to the initial evaluation (p<0.01 and p<0.001). **Conclusion:** In conclusion, clinical scores, respiratory rates and heart rates of patients with moderate bronchiolitis were not statistically significant among adrenaline, salbutamol and placebo groups. Conclusive evidence on the efficacy of bronchodilator therapy for bronchiolitis needs further investigation with multicenter randomised, placebo controlled trials.

Key Words: Bronchiolitis, bronchodilator agents, child

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2008;17(4):238-49

Bronşiolit, daha çok 2 yaşından küçük çocuklarda ve en sık 3-9. aylar arasında görülen, mevsimsel özellik gösteren, daha çok viral etkenlerin neden olduğu bronşiollerdeki inflamasyon sonucu ve bronşiollerin inflamatuvar obstrüksiyonu nedeniyle ortaya çıkan hızlı solunum, göğüste çekilmeler ve hışıltılı solunum ile karakterize akut alt solunum yolu hastalığıdır.¹ Klinik tanısı, viral solunum sistemi belirtilerinin eşlik ettiği hışıltı (wheezing), takipne ve solunum sıkıntısı varlığıyla konulur.¹⁻⁶

Süt çocukluğu döneminde en sık rastlanılan alt solunum yolu hastalığı olan⁶⁻⁹ akut bronşiolitin yaygın nedeni respiratuar sinsityal virüstür (RSV). Daha az sıklıkla Parainfluenza, Adenovirus, İnfluenza, *Mycoplasma pneumoniae*, Rinovirüsler, enterovirüsler, herpes simpleks virüs, kabakulak virüsü ile *Chlamydia*, Üreoplazma gibi mikroorganizmalar neden olur.^{3,7,9,10}

Bronşiolit tedavisinde bronkodilatörlerin kullanılmasının konu edildiği birçok çalışma yapılmıştır. Bronşiolitin acil tedavisinde uygulanması gereken tedavi hakkında bir fikir birliği oluşmamış olup, bronkodilatör ilaçların kullanımı da tartışılmaktadır.^{3,11,12}

Bronşiolitin temel tedavisi destek tedavisidir. Destek tedavisi; solunum yollarındaki sekresyonların temizlenmesi, oksijen ihtiyacının ve hidrasyon durumunun sağlanması ile antipiretiklerin kullanılmasıdır. Destek tedavisinin yanında çoğu vakada bronkodilatörler (epinefrin, salbutamol, ipratropium bromür), kortikosteroidler (deksametazon, prednisolon, metilprednisolon) da kullanılmaktadır. Bazı seçilmiş vakalarda ise antiviral tedavi (ribavirin), cys-LT antagonisti (montelukast), ekstrakorporeal membran oksijenasyonu

(ECMO), helyum (heliox) ve sürfaktan verilmektedir.^{2,3,13-20}

Çalışmamızda bronşiolitin acil tedavisinde sık kullanılan bronkodilatörlerin (epinefrin, salbutamol, ipratropium bromür) etkinliğinin, plasebo olarak verilen serum fizyolojik (SF) ile karşılaştırılması yapılarak, bronşiolitin acil tedavisinde sık kullanılan ilaçların etki ve yan etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma 01 Ağustos 2006-01 Mayıs 2007 tarihleri arasında, Sağlık Bakanlığı İstanbul Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Acil birimine başvuran bronşiolitli 160 hastada, prospektif, tek kör ve randomize olarak yapıldı. Çalışma başlamadan önce, hastane etik kurulundan izin alındı.

OLGU GRUBU

Bronşiolit 2 yaşından küçük çocuklarda görülen, genellikle bir virusun neden olduğu, hızlı solunum, göğüste çekilmeler ve hışıltılı solunum ile karakterize bir klinik sendrom olarak tanımlandı.¹ Bronşiolit tanısı konulan ve yaşları 1-24 ay arasında olan hastalar bronşiolit klinik skoruna göre (Tablo 1) derecelendirilerek,²¹ hafif ve orta şiddetli bronşiolit tanısı alanlar çalışmaya dahil edildi, aşağıdaki özellikleri taşıyan hastalar ise çalışmaya alınmadı:

- Klinik skorun 3'ün altında olması,
- Kronik kardiyopulmoner hastalık varlığı,
- Eşlik eden ciddi hastalık (sepsis, menenjit, pnömoni vb) varlığı,
- Prematüre doğum öyküsü varlığı,
- Tekrarlayan hışıltı öyküsü varlığı,

TABLO 1: Klinik skorlama.

Skor	0	1	2	3
DSS	≤30	31-45	46-60	>60
Hışıltı (Wheezing)	Yok	Ekspiryumda stetesokpla (+)	Ekspiryumda stetesoksuz (+)	Hem inspiyum hem ekspiryumda stetesoksuz (+)
Çekilme (Retraksiyon)	Yok	İnterkostal-subkostal	Trakeosternal	Burun kanadı solunumu
Genel Durum	Normal	Hafif huzursuz	Huzursuz ve beslenmede azalma	Beslenememe veya bilinç değişikliği

DSS: Dakika solunum sayısı.

- Atopik ekzama varlığı,
- Saptanmış immün yetmezlik varlığı,
- Ciddi nörolojik hastalık varlığı,
- Yakın zamanda steroid veya bronkodilatör kullanımı,
- Çok ağır bronşiolit varlığı (yoğun bakım gerektiren, mekanik ventilasyon gerektiren, apneik, siyanoze olan, kalp tepe atımı (KTA) >200 olan, hiperkarbisi olan vakalar),
- Yaşın 1 aydan küçük, 24 aydan büyük olması,
- Ailenin çalışmayı kabul etmemesi.

Daha önce sadece 1 kez benzeri yakınması olan hastalar çalışmaya alınırken, 2 ve daha fazla atak öyküsü olan olgular çalışma dışı bırakıldı.

ÇALIŞMA DİZAYNI

Üst solunum yolu infeksiyonu belirtileriyle başlayıp, birkaç gün içinde hışıltı, çekilme, takipne, artmış solunum eforu bulguları ortaya çıkan vakalara, diğer olası nedenler ekarte edildikten sonra bronşiolit tanısı konuldu. Çalışmaya alınan tüm hastaların öyküsü aileden alındıktan sonra fizik muayeneleri yapıldı, bulguları (kalp tepe atımı, solunum sayısı, retraksiyon, hışıltı varlığı), klinik bronşiolit skoru (Tablo 1) ve hastanın genel durumu aynı Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Asistanı tarafından çalışma formuna kaydedildi (Tablo 2). Ayrıca hastanın yaş, cins, vücut ağırlığı, ateş, anne sütü alıp almadığı, evde yaşayan kişi sayısı, pasif sigara içiciliği, atopi öyküsü, daha önceden benzer yakınmalarının olup olmadığı da aynı forma kaydedildi. Çalışmaya kabul edilen hastaların aileleri bilgilendirilerek onamları alındı. "İnsan" ögesinin içinde bulunduğu bu çalışma, Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olarak yapılmıştır.

TABLO 2: Takip formu.			
Dakika	0.dk	90.dk	150.dk
Klinik Skor			
DSS			
KTA			

DSS: Dakika solunum sayısı, KTA: Kalp tepe atımı.

SKORLAMA

Hastalığın klinik ağırlığının belirlenmesinde bronşiolit klinik skorlaması kullanıldı (Tablo 1).²¹ Buna göre dakika solunum sayısı (DSS), hışıltı varlığı, çekilmelerin varlığı ve hastanın genel durumu kriter olarak alındı. Toplam klinik skoru 4-8 arasında olanlar orta bronşiolit olarak kabul edilip çalışmaya kabul edilirken, klinik skoru 0-3 arasında olanlar hafif ve klinik skoru 9-12 arasında olanlar ağır bronşiolit olarak değerlendirilip çalışmaya alınmadı. Ayrıca çalışma sırasında klinik skorda yükselme (9 ve üzeri) gözlenen vakalar çalışmadan çıkarıldı.

ÇALIŞMANIN YÜRÜTÜLME ŞEKLİ

Hastaların kalp tepe atımı ve solunum sayısı Siemens® marka, 6002 XL model hasta başı monitörüyle ölçüldü. Çalışmaya alınan tüm hastalara destek tedavisi uygulandı (oksijen verilmesi, sıvı dengesinin sağlanması, aspirasyon gibi). 1. hastaya adrenalin, 2. hastaya salbutamol, 3. hastaya ipratropiyum, 4. hastaya SF verildi ve bu döngü çalışma bitene kadar devam edildi.

Birinci gruba epinefrin (adrenalin) 0.1 mg/kg/doz %0.9 sodyum klorür (SF) solüsyonu ile 4 ml'ye tamamlanarak 0. dk, 30. dk, 60. dk ve 120. dk'da 6-7 L/dk santral O₂ ile ve nebulizatör maskesiyle verildi.

İkinci gruba salbutamol (albuterol) 0.15 mg/kg/doz SF ile 4 ml'ye tamamlanarak 0. dk, 30. dk, 60. dk ve 120. dk'da 6-7 L/dk santral O₂ ile ve nebulizatör maskesi ile verildi.

Üçüncü gruba ipratropiyum 250 µg/doz SF ile 4 ml'ye tamamlanarak 0. dk, 30. dk, 60. dk ve 120. dk da 6-7 L/dk santral O₂ ile ve nebulizatör maskesiyle verildi.

Dördüncü gruba %0.9 sodyum klorür (SF) 4 ml miktarda, 6-7 L/dk merkezi oksijen ile birlikte 0, 30, 60 ve 120. dakikalarda verildi ve hastaların 0.dk, 90.dk ve 150. dakikalarda kontrol muayeneleri yapılarak solunum skorları çalışma formuna kaydedildi.

Hastaların çalışma formunun oluşturulması ve ilaçların uygulanması farklı kişiler tarafından yapıldı. Hastaların skorlamayla belirlenen klinik ağır-

lığı ve muayene sonuçları takip çizelgesine kayıt edildi. Klinik skoru 4-8 arasında olanlar orta bronşiyolit olarak kabul edilip çalışmaya kabul edilirken, klinik skoru 0-3 arasında olanlar hafif, 9-12 arasında olanlar ağır bronşiyolit olarak değerlendirilip çalışmaya alınmadı. Ayrıca çalışma sırasında klinik skorda yükselme olanlar (9 ve üzeri) çalışmadan çıkarıldı. Hastalardan elde edilen bilgiler takip çizelgesine kayıt edildi.

İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

Grupların niceliksel verilerinin karşılaştırılmasında (KTA, solunum sayısı) ANOVA ve Tukey HSD, niceliksel ancak non parametrik verilerinin karşılaştırılmasında (klinik skor) Kruskal Wallis; niteliksel verilerinin karşılaştırılmasında (sigara, maruziyeti, cinsiyet, ateş vb.) Ki-kare testleri, grup içi karşılaştırmalarda eşleştirilmiş t testi (KTA, solunum sayısı) ve wilcoxon rank test (klinik skor) kullanıldı. $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER

Hastaların 100'ü (%62.5) erkek, 60'ı (%37.5) kızdı. Hasta grupları; cinsiyet dağılımı, ateş varlığı, anne sütü alma durumu, pasif sigara içiciliği, daha önceden benzeri yakınma olma durumu, yaş dağılımı, ortalama vücut ağırlığı, evde yaşayan kişi sayısı, klinik skor (Tablo 3-5), solunum sayısı (Tablo 5 ve 6) ve kalp tepe atımı (Tablo 5 ve 7) yönünden karşılaştırıldı. 31 (%18,87) hastanın önceden benzeri yakınması vardı. Tedavi grupları arasında fark

bulunmadı, hasta gruplarının uygun bir şekilde örneklendiği saptandı. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı ($p > 0.05$), yaş ortalaması ($p > 0.05$), ağırlık ortalaması ($p > 0.05$), evde yaşayan kişi sayısı ($p > 0.05$), 37.5°C 'yi geçen ateş sıklığı ($p > 0.05$), anne sütü alma oranı ($p > 0.05$), pasif sigara içiciliği ($p > 0.05$), daha önceden benzeri yakınmaları olma ($p > 0.05$), klinik skor değişikliği ($p > 0.05$) bakımlarından anlamlı bir farklılık bulunmadı (Şekil 1). Gruplar arasında 0. dakika, 90. dakika ve 150. dakika klinik skor değerleri bakımından anlamlı bir farklılık tespit edilmedi.

SOLUNUM SAYILARINDAKİ DEĞİŞMELER

Gruplar arasında 0. dakika 90. dakika ve 150. dakika solunum sayıları bakımından anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 4 ve 5).

150. dakikada yapılan değerlendirmede, tüm grupların solunum sayılarının 0. dakikaya göre önemli olarak azaldığı görülmüştür. Sadece birinci grupta 150. ve 90. dakikalardaki değerlendirmeler arasında fark bulunmuş, diğer grupların ise 150 ve 90. dakika değerleri arasında farklılık görülmemiştir ($p > 0.05$). 1. grubun (adrenalin) solunum sayılarının 90. dakika ($p < 0.01$) ve 0. dakikalara göre ($p < 0.001$) belirgin olarak azaldığı anlaşılmıştır. İkinci grubun (salbutamol) solunum sayılarındaki düşme 0. dakikaya göre anlamlı ($p < 0.01$) iken, 150. ve 90. dakika solunum sayıları arasında farklılık bulunmamıştır ($p > 0.05$). Üçüncü grupta (ipratropium) 150. dakikadaki solunum sayısı 0. dakikaya göre anlamlı derecede düşmüştü ($p < 0.01$) ancak, 90. dakika ve 150. dakika değerleri arasında anlamlı bir

TABLO 3: Grupların tedavi sonrası klinik skor değişikliği bakımından dağılımı.

Klinik skor	İpratropium grubu		Adrenalin grubu		SF grubu		Salbutamol grubu	
	n	%	n	%	n	%	n	%
1*	10	25.0	12	30.0	8	20.0	14	35.0
2*	16	40.0	13	32.5	17	42.5	13	32.5
3*	6	15.0	5	12.5	8	20.0	4	10.0
4*	8	20.0	10	25.0	7	17.5	9	22.5

$\chi^2 = 4.79$, $p = 0.852$

Tedavi sonrası

1* : klinik skor 3 veya 3 altına düşen

2* : klinik skorda değişiklik yok veya sadece 1 skor kadar azalma olan

3* : klinik skorda artma saptanan (yatırılan ve sonradan ek tedavi uygulananlar)

4* : klinik skorda azalma olan (skorda 2 den fazla azalma olan fakat klinik skor 3 ve altına düşmeyen).

TABLO 4: Grupların 0. dakika, 90. dakika ve 150.dakika klinik skor değerleri.

Klinik skor	Ortalama	SS	P
0. dk			
İpratropium grubu	5.90	0.84	
Adrenalin grubu	6.38	1.13	
SF grubu	6.00	1.11	
Salbutamol grubu	6.03	0.97	0.179
90. dk			
İpratropium grubu	5.28	0.99	
Adrenalin grubu	5.75	1.21	
SF grubu	5.60	1.19	
Salbutamol grubu	5.10	1.53	0.083
150. dk			
İpratropium grubu	4.68	1.69	
Adrenalin grubu	4.93	1.85	
SF grubu	5.03	1.67	
Salbutamol grubu	4.45	1.75	0.452

farklılık yoktu ($p>0.05$). Kontrol grubunda (4. grup) 150. dakika solunum sayı ortalaması, 0. dakikaya göre anlamlı derecede düşmüştü ($p<0.05$), 90. dakika ve 150. dakika solunum sayısı değerleri arasında ise anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 5 ve 6).

90. dakikada yapılan değerlendirmede, solunum sayılarının salbutamol grubu ve ipratropium gruplarında 0. dakikaya göre belirgin olarak düştüğü, diğer gruplarda ise anlamlı olarak azalmadığı

görüldü. İkinci (salbutamol) ve 3. (ipratropium) gruplarda 90. dakika solunum sayı ortalaması, 0. dakikaya göre anlamlı derecede düşmüştü ($p<0.05$) ve ($p<0.01$). Birinci grupta ve kontrol grubunda ise 0. dakika ve 90. dakika solunum sayısı değerleri bakımından anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 5 ve 6).

Bütün çalışma grupları 0. dk, 90. dk ve 150. dk solunum sayısı bakımından kontrol grubuyla karşılaştırıldıklarında, ortalama solunum sayısında meydana gelen değişiklik açısından aralarında anlamlı fark görülmedi (Tablo 5 ve 6).

KALP TEPE ATIMI DEĞERLERİNDEKİ DEĞİŞMELER

Adrenalin, ipratropium ve kontrol grupları arasında, 0. dakika, 90. dakika ve 150. dakika kalp tepe atımı değerleri bakımından anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$). Sadece salbutamol grubunda 90. ve 150. dakika kalp tepe atımı, 0. dakikaya göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0.01$) ve ($p<0.001$). Bu grubun 90. dakika ve 150. dakika kalp tepe atımı değerleri arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$) (Tablo 5 ve 7).

KLİNİK SKOR DEĞERLERİNDEKİ DEĞİŞİMLER

Tüm gruplar arasında, 0., 90. ve 150.dk klinik skor değerleri bakımından anlamlı farklılık olmayıp, 90. ve 150. dakikalardaki klinik skor değerlerinin 0. da-

TABLO 5: Grupların klinik skor, dakika solunum sayısı ve kalp tepe atımı bakımından, 0. dakikaya göre 90. ve 150. dk ile, 90. dk'ya göre 150. dk değerlerinin karşılaştırılması.

Ölçülen parametre	Karşılaştırılan dakikalar	İpratropium grubu	Adrenalin grubu	SF grubu	Salbutamol grubu
Klinik skor	0. dk -90. dk	$p<0,001^{***}$	$p<0,001^{***}$	$p=0.009^{**}$	$p<0,001^{***}$
	0. dk -150. dk	$p<0,001^{***}$	$p<0,001^{***}$	$p=0.001^{**}$	$p<0,001^{***}$
	90. dk-150. dk	$p=0.002^{**}$	$p<0,001^{***}$	$p=0.002^{**}$	$p=0.001^{***}$
Solunum sayısı	0. dk -90. dk	$p=0.005^{**}$	$p=0.055$	$p=0.056$	$p=0.049^*$
	0. dk -150. dk	$p=0.002^{**}$	$p<0,001^{***}$	$p=0.022^*$	$p=0.001^{***}$
	90. dk-150. dk	$p=0.097$	$p<0,001^{***}$	$p=0.128$	$p=0.155$
Kalp tepe atımı	0. dk -90. dk	$p=0.680$	$p=0.213$	$p=0.279$	$p=0.002^{**}$
	0. dk -150. dk	$p=0.376$	$p=0.690$	$p=0.844$	$p<0,001^{***}$
	90. dk-150. dk	$p=0.448$	$p=0.496$	$p=0.524$	$p=0.170$

Tedavi sonrası

1* : klinik skor 3 veya 3 altına düşen

2* : klinik skorda değişiklik yok veya sadece 1 skor kadar azalma olan

3* : klinik skorda artma saptanan (yatırılan ve sonradan ek tedavi uygulananlar)

4* : klinik skorda azalma olan (skorda 2 den fazla azalma olan fakat klinik skor 3 ve altına düşmeyen).

TABLO 6: Tedavi öncesi ve sonrası solunum sayılarının karşılaştırılması.

Solunum sayısı	Ortalama	SS	P
0. dk			
İpratropium grubu	54.85	11.25	
Adrenalin grubu	53.65	12.19	
SF grubu	53.60	13.00	
Salbutamol grubu	52.50	13.47	0.871
90. dk			
İpratropium grubu	52.83	9.48	
Adrenalin grubu	49.93	9.78	
SF grubu	51.05	10.49	
Salbutamol grubu	47.75	15.80	0.268
150. dk			
İpratropium grubu	48.83	11.49	
Adrenalin grubu	48.05	10.74	
SF grubu	49.50	10.86	
Salbutamol grubu	45.25	13.87	0.394

TABLO 7: Kalp tepe atımının tedavi öncesi, ortası ve sonundaki ortalama değerleri.

KTA	Ortalama	SS	P
0.dk			
İpratropium grubu	155.60	17.46	
Adrenalin grubu	162.55	18.17	
SF grubu	153.13	19.99	
Salbutamol grubu	154.35	19.28	0.113
90.dk			
İpratropium grubu	157.63	16.23	
Adrenalin grubu	162.03	17.37	
SF grubu	154.10	20.37	
Salbutamol grubu	163.18	20.98	0.122
150.dk			
İpratropium grubu	156.32	18.42	
Adrenalin grubu	160.95	20.42	
SF grubu	153.43	20.32	
Salbutamol grubu	165.13	21.70	0.055

kika skoruna göre önemli düzeyde düştüğü ($p<0.001$), 150. dakikadaki klinik skor değerleri ortalamalarının da 90.dk'ya göre anlamlı olarak düştüğü ($p<0.01$) gözlemlendi (Tablo 4). Tedavi gruplarının 0, 90 ve 150. dakikalardaki skor değişiklikleri Tablo 8'de, klinik skor değerlerinin değişim yüzdeleri ve skor farkları Tablo 9'da verilmiştir (Şekil 1).

Adrenalin grubu ve kontrol grubunun 90. ve 150. dk klinik skor değerlerinin, 0. dk'ya göre an-

lamlı derecede düştüğü, 150. dk klinik skor değerleri ortalamasının, 90. dk'ya ve 0. dakikaya göre anlamlı derecede düştüğü görüldü. 90. dakikadaki klinik skor değerinin 0. dakikaya göre %9.9, 150. dakika klinik skor değerinin 0. dakikaya göre %22.7 oranında azaldığı anlaşıldı (Tablo 9).

İkinci grup (salbutamol) ve kontrol grubu karşılaştırıldığında; salbutamol dozları sonrasında klinik skor değerlerinin 0-90. dk, 0-150. dk, 90-150. dakikalar karşılaştırıldığında azaldığı, ancak bu azalmanın kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı olmadığı görülmüştür (Tablo 4 ve 5). 90. dakikadaki klinik skor değerinin 0. dakikaya göre %15.4, 150. dakika klinik skor değerinin 0. dakikaya göre %26.2 oranında azaldığı saptanmıştır (Tablo 9).

Üçüncü grupta (ipratropium); 90. ve 150. dk klinik skor değerleri, 0. dk'ya göre, 150. dk klinik skor değerleri ortalaması, 90. dk'ya göre önemli derecede düşmüştür. Dördüncü grupta (kontrol grubu); 90. ve 150. dk klinik skor değerleri, 0. dk'ya göre, 150. dk klinik skor değerleri ortalaması, 90. dk'ya göre anlamlı derecede düşmüştür. 90. dakikadaki klinik skor değerinin 0. dakikaya göre %10.5, 150. dakika klinik skor değerinin 0. dakikaya göre %20.7 oranında azaldığı görülmüştür (Tablo 9). İpratropium, klinik skorda yaptığı değişiklik bakımından kontrol grubu ve diğer gruplar ile karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark olmadığı, ipratropiumun sadece SF kadar etkili olduğu ortaya çıkmıştır (Tablo 4 ve 5).

Elde edilen bu bulguların sonunda adrenalin ve ipratropium bromürün; klinik skor ve solunum sayısındaki düşme bakımından, hem kontrol grubuna, hem de diğer gruplara göre farklı bir etkide bulunmadığı görülmüştür. Bu ilaçların kalp tepe atımını artırıcı etkisi de birbirlerine ve plaseboya göre daha fazla değildir.

Gruplar kendi aralarında incelendiğinde her 4 grupta klinik skorda anlamlı düşüş saptanmıştır; ancak kontrol grubuyla aralarında anlamlı fark bulunmamıştır. Yine her 4 grupta solunum sayısında anlamlı düşüş olmasına karşın; kontrol grubuyla aralarında anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 4 ve 5).

TABLO 8: Grupların 0. dakika, 90. dakika ve 150.dakika klinik skor değerlerinin değişim yüzdeleri ve skor farkları.

Tedavi grupları	0-90. dk		90-150. dk		0-150. dk	
	Klinik skor değişimi	Skor farkı	Klinik skor değişimi	Skor farkı	Klinik skor değişimi	Skor farkı
İpratropium grubu	%10.5	0.62	%11.4	0.6	%20.7	1.22
Adrenalin grubu	%9.9	0.63	%14.3	0.82	%22.7	1.45
Salbutamol grubu	%15.4	0.93	%12.8	0.65	%26.2	1.58
SF grubu	%6.7	0.4	%10.2	0.57	%16.2	1.0

Gruplar kendi aralarında kalp tepe atımı bakımından incelendiğinde, salbutamol grubunda kalp tepe atımı artışı anlamlı iken; gruplar birbiriyle karşılaştırıldıklarında anlamlı fark bulunmamıştır. Diğer 2 grubun kalp tepe atımını artırıcı etkileriyle plasebo arasında da önemli farklılık olmadığı anlaşılmıştır (Tablo 5 ve 7).

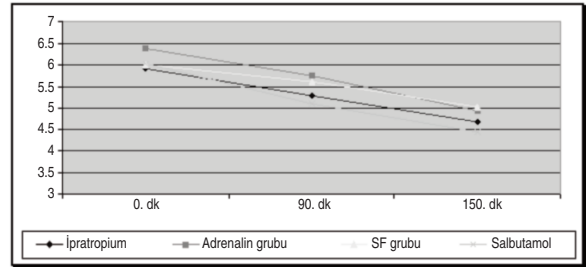
Orta şiddetli bronşiolitli hastaların tedavisinde klinik skor ve solunum sayısındaki azalma oranları karşılaştırıldığında nebülize adrenalin, salbutamol, ipratropiyum ve plasebo grupları arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Salbutamol alanlarda taşikardi diğer gruplara ve plaseboya göre daha fazlaydı.

TARTIŞMA

Akut bronşiyolit, çocuklarda en sık görülen alt solunum yolu hastalığıdır. Çoğunlukla 2 yaşından daha küçük çocuklarda görülen bu hastalığın sıklığı 2-9 ay arasında en yüksek orandadır.⁶ Çalışmamızda akut bronşiyolitli 160 hastanın yaş ortalaması 8.45 ay olarak saptandı. Yaş dağılımı 1-24 ay arasında değişmekteydi. Bronşiyolitlerin %80'inin ilk 1 yılda olduğu göz önüne alındığında çalışmamızdaki yaş aralığı da bununla uyumludur.

Kalabalık yaşam koşulları, kış ayları, sigara dumanına maruz kalma ve düşük sosyoekonomik durumun bronşiyolit olasılığını artırdığı bilinmektedir.^{6,10,22,23} Hastaların %32.5'i pasif sigara içicisiydi. Hastaların ev nüfusu ortalama 5.09 kişi olarak bulundu. En az 3, en fazla 10 kişilik aile nüfusu bulunuyordu.

Bronkodilatörler bronş ve bronşioollerin düz kaslarını gevşetmek suretiyle hava yolları direncini düşüren ilaçlardır. Eğer bronkospazm varsa, bu ilaçların bronş ve bronşioollerin lümeninde yaptığı

**ŞEKİL 1:** Tedavi gruplarının 0, 90. ve 150. dakikalardaki skor değişiklikleri.

nispi genişleme daha belirgin olur. Bronş ve bronşiol düz kaslarının tonusu, normalde sempatik sinirlerin genişletici, parasempatik sinirlerin daraltıcı etkisi arasındaki dengeye bağlıdır. Sempatik-parasempatik sinir tonusu arasındaki dengenin bozulmasının bronkospazm oluşmasına yol açabileceği bir varsayım olarak ileri sürülmüştür. Sempatik-parasempatik dengenin, bronş lümenini sadece direkt motor etki ile değil, mast hüresinden histamin ve özellikle diğer otakoidlerin salınımının artırılması veya azaltılması ile de etkileyebileceği düşünülmektedir.²⁴

Bronkodilatörlerin bronşiyolit tedavisindeki rolü tartışmalıdır ve fikir ayrılıkları vardır. Çalışmaların çoğunda bronkodilatör tedavinin denenmesi, fayda görülmemesi halinde devam edilmemesi önerilmektedir. Çünkü bronkokonstruksiyona mukoza ödemi, sekresyon artışı, hüresel debrisler ve bronş düz kaslarında kasılma gibi faktörlerin hangisinin ne derecede katkıda bulunduğu bilinmemektedir.^{11,12,25} 2004'de yeniden gözden geçirilmiş şekli yayınlanan toplam 7 çalışmadan oluşan yazıda hastane yatışı ihtiyacı ve uzunluğu araştırıldı; hiçbir bronkodilatörlerin faydasını göstermedi. Bu sonuçlar 251 ayaktan izlenen hastadan oluşan metaana-

liz ile benzerlikler taşımaktaydı ve kısa dönem beta agonist tedavisinin hastane yatışı oranı veya solunum sayısı üzerine etkisi olmadığını, istatistiksel olarak anlamlı ancak klinik anlamı olmayan oksijen satürasyonu ve kalp tepe atımı üzerine etkileri olduğunu göstermiştir.²⁶

Literatüre bakıldığında, çeşitli çalışmalarda salbutamol-adrenalin, salbutamol- ipratropiyum, salbutamol-adrenalin-kontrol grubu (SF) çoğu çalışmada karşılaştırılmış olmakla birlikte adrenalin-salbutamol-ipratropiyumu birbiriyle ve kontrol grubuyla (SF) karşılaştıran çalışma yoktur. Bu açıdan çalışmamız bir ilktir.

Bronşiolitte kullanılan ilaçlardan biri adrenalin dir. Yurt dışında kullanılan rasemik adrenalin (%2.25) preparatı ülkemizde yoktur, ancak ülkemizde bulunan adrenalin aynı dozda, taşıkardi yapıcı etkisine dikkat edilerek kullanılabilir.⁷ Nebulize adrenalinin α adrenerjik etkisi; akut bronşiolit patofizyolojisinde rolü olan mukozal ödemi azaltabilir. Ödemde geçici azalma akciğerin klirens mekanizmalarını iyileştirebilir ve sekresyonların atılmasına yardımcı olabilir. Bu da uzun dönemli olumlu faydalara yol açabilir. Adrenalin α -adrenerjik etkisi sayesinde hava yollarındaki mukozal ödemi azaltır ve β -adrenerjik etkisi ile bronkodilatasyon sağlar. Kimi araştırmacılar bronşiolit nedeniyle hastaneye yatırılan çocuklarda selektif β -agonistlere oranla adrenalinle tedavi edilenlerde daha olumlu sonuçlar alındığını, oksijen saturasyonundaki yükselme ve klinikteki düzelmenin daha iyi olduğunu belirtmektedir.²⁷⁻²⁹ Adrenalinin, tedavinin ilk 60-90 dakikası içinde klinik skor ve oksijen saturasyonlarında düzelme oluşturduğu ve hastaneye yatış oranlarını da azalttığı bildirilen çalışmalar yanında,^{29,30} faydasının olmadığı yönünde yayınlanmış bazı çalışmalar da vardır.³¹⁻³³ Hastanede yatan hastalarda adrenalin kullanımının hastanede kalış süresi üzerine yararını destekleyen kanıtlar yetersizdir.^{34,35} Ancak acil poliklinikte ayaktan tedavi edilen hastalarda salbutamol ve plaseboya göre daha etkili olduğu belirtilmektedir.^{29,30,36} Bronşiolitte son yıllarda nebulize adrenalin kullanımının salbutamole göre daha ön planda önerilmesine ve ülkemiz rehberinde de yer almasına rağmen pediatri hekimleri arasında kul-

lanımının %5'i geçmediği gösterilmiş, bunun da rasemik adrenalinin bulunmaması ve adrenalinin bronşiolit tedavisindeki yeri konusunda bilgi eksikliğine bağlı olabileceği düşünülmüştür.^{37,38}

Çalışmamızda adrenalinin klinik skor üzerindeki olumlu etkisi 90. dakikadan itibaren ortaya çıkmış, solunum skorunun ilerleyen saatlerde daha da azaldığı görülmüştür. Adrenalinin solunum sayılarını azaltıcı etkisinin 90. dakikadan sonra ortaya çıktığı, 150. dakikada yapılan değerlendirilmede ortaya çıkmıştır.

2004'de bronşiolitte adrenalin kullanımını ile ilgili, toplantı 660 çocuğu kapsayan 8 randomize kontrollü çalışma gözden geçirildi. Bu yazarlar çok az sonucun nebulize adrenalin lehine olduğu ve çoğunun kısa dönemli olduğu kararına vardılar.²⁵ Menon ve ark.nın acil servise başvuran bronşiolitli 41 hastada yaptıkları nebulize salbutamol ve nebulize adrenalin tedavilerinin karşılaştırılmasına yönelik randomize, kör bir çalışmada, adrenalin grubunda oksijen satürasyonunda belirgin iyileşme saptanırken, klinik skor ve solunum sayısı açısından önemli farklılık saptanmamıştı.³⁹ Adrenalinle tedavi edilenlerde hastaneye yatış oranı daha düşük bulunmuştu (%81'e karşı %33). Her 2 grup arasında her hangi bir zamanda bakılan solunum skoru ve solunum hızları arasında farklılık görülmemişti. Adrenalinle tedavi edilen grupta ilk 60 dakikada daha yüksek ortalama oksijen satürasyonu olmasına rağmen, 90. dakikada bu üstünlük devam etmemişti.³⁹

Abul-Ainine ve Luyt 2002'de yaptıkları bir çalışmada akut bronşiolit tanılı 38 süt çocuğunda nebulize adrenalin plasebo ile karşılaştırdılar. Çalışmalarını 1 saat ile sınırlandıran bu araştırmacılar; solunum hızı, kalp hızı, klinik skorlamada her 2 grup arasında fark bulamamışlardır. Çalışma sonucuna dayanarak, orta şiddetteki ilk bronşiolit atağında adrenalin kullanımını tavsiye etmemişlerdir.⁴⁰ Yaptığımız çalışmada da adrenalinin; solunum sayısını azalttığı, klinik skoru düşürdüğü görülmüş ancak bu olumlu etkilerin diğer tedavi grupları (salbutamol ve ipratropium) ve kontrol grubuna göre anlamlı farklılığının olmadığı anlaşılmıştır.

Sanchez ve ark. 1993'te 24 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, ilk atak bronşiolitli hastalarda nebulize adrenalin (0.1 ml/kg) ve salbutamolü (0.03 ml/kg) karşılaştırdıklarında, adrenalin sonrası pulmoner direnç ve klinik skorda salbutamole göre önemli düşüş olduğunu, solunum sayısındaki düşüşün ise her 2 ilaç için de anlamlı olduğunu bildirdiler.⁴¹ Çalışmamızda da adrenalin ve salbutamol gruplarında solunum sayısında düşme olmuş, solunum skoru azalmış ancak solunum skorundaki ve solunum sayısındaki düşme salbutamole ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak farklı bulunmamıştır.

2003 ve 2004'de yayınlanmış olan randomize, plasebo kontrollü çalışmalarda, 2 doz nebulize adrenalin uygulamasının bronşiolit nedeniyle acil servise başvuran hastalarda hastanede yatış ihtiyacını azaltmadığı gösterildi.^{34,36} Walsh ve ark. da, 2008 yılında yayınlanan çalışmalarında ilk 18 ay içindeki bronşiolitli çocuklarda adrenalin ve salbutamolü karşılaştırmış, salbutamol alan olguların acil servisten daha kolay taburcu edilebildiğini ortaya koymuşlardır.⁴²

Birçok çalışmada β -2 agonistlerin hafif ve orta ağırlıktaki bronşiolitli çocukların klinik skorlarını düzeltmede orta derecede etkili olduğu ve bu etkinin kısa sürdüğü, üstelik oksijen saturasyonunu düzeltme, hastaneye yatışı engelleme ve hastaneden çıkmayı kolaylaştırmada iyileştirici etkilerinin olmadığı gösterilmiştir.^{37,43,44} Ülkemizde kullanılan Toraks Derneği Akut Bronşiolit Tanı ve Tedavi Rehberi'nde 1 doz salbutamol ile rahatlatma gözlenmez ise tekrarlanmaması önerilmektedir.⁷ Buna rağmen ülkemizde ve Yunanistan, İsviçre, diğer Avrupa ülkeleri, Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada'da da yüksek oranda kullanılmakta, ilk dozlardan fayda görülmesi de tekrarlanmaktadır.³⁸

Schuh ve ark. 1993'te yaşları 6 hafta ile 24 ay arasında değişen ilk atak bronşiolit tanısı alan 40 hastada 1 saat arayla 2 kez uygulanan nebulize salbutamolü plasebo ile karşılaştırmış; salbutamol tedavisi alan grupta solunum kısı skor ve oksijen saturasyonunda belirgin iyileşme saptamış, salbutamol grubunda kalp tepe atımında plasebo olarak kullanılan normal saline göre hafif artma bulmuş

olup, akut bronşiolit tedavisinde nebulize salbutamolün etkin ve güvenilir olduğu sonucuna varmışlardır.⁴⁵ Çalışmamızda salbutamol verilen grubun solunum sayıları ve klinik skorunda düzelme görülmüş ancak, bu düzelme plaseboya göre anlamlı olarak farklı bulunmamıştır. Kalp tepe atımını ise diğer tedavi gruplarına (adrenalin ve ipratropium) ve plaseboya göre artırmıştır.

Ho ve ark. 1991'de 21 respiratuar sinsityal virüs bronşioliti tanılı hastada salbutamol ve serum fizyolojinin SaO₂ üzerine olan etkilerini çalışmış, salbutamol grubunda uzamış SaO₂ düşüklüğü saptayan bu araştırmacılar akut bronşiolit tedavisinde nebulize salbutamolü tavsiye etmemişlerdir.⁴⁶

Chevallier ve ark. 1995'te 33 bronşiolitli hastada 1 saat ara ile 3 kez verilen salbutamolü normal salin ile karşılaştırmış; salbutamol grubunda muskuler skorda, hışıltı skorunda azalma bulurken, her 2 grup arasında oksijen saturasyonu üzerine anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür.⁴⁷

Wang ve ark. 1992 yılında yaptıkları randomize çift kör bir çalışmada, yaşları 2 ay ile 2 yaş arasında değişen 62 hastada, nebulize salbutamol ve nebulize ipratropium bromidi birbiriyle ve plasebo ile karşılaştırmış, tedavi grupları arasında klinik skor, SaO₂ ve hastanede yatış süresinde anlamlı fark bulamamışlardır.²¹ Çalışmamızda da her iki ilacın klinik skor üzerine yaptığı etkide anlamlı farklılık görülmemiş ve plaseboya göre de anlamlı farklılık ortaya çıkmamıştır.

İpratropium bromür antikolinergik bir ilaçtır. Non selektif antikolinergik antagonist olup; inhalasyon yoluyla kullanılır. Akciğerdeki muskarinik reseptörleri bloke ederek etki eder; antikolinergik etkiyle bronkokonstrüksiyonu ve mukus sekresyonunu inhibe eder. Karaciğerde metabolize edilir.²⁴ İpratropium bromürün bronşiolit tedavisinde olumlu etkileri çok az çalışmada saptanmışken çoğu çalışmada böyle bir etkinliği olmadığı bildirilmiştir. Yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda, bronşiolit tedavisinde rutin olarak kullanılmasını desteleyecek veriler elde edilememiştir.⁴⁸⁻⁵⁰ Yoğun bakıma yatan hastalarda diğer ilaçlarla bir arada kullanımı denenebilir.⁷

Çalışmamızdaki olgularda da, ipratropiyum bromürün bronşiolitin iyileşme hızını arttırdığına dair bir bulguya rastlamadık ve ipratropiyum bromür ile tedavi edilen grup, plasebo grubuna göre daha erken iyileşme göstermedi. Sonuç olarak yaptığımız çalışma da, akut bronşiolit tedavisinde ipratropiyum bromürün diğer bronkodilatörlere ve plaseboya göre ek bir faydasının olmadığını desteklemektedir.

Sammartino ve Lines yaptıkları çift kör randomize klinik çalışmada akut bronşiolitte ipratropiyum bromidi SF ile karşılaştırdılar. Kontrol grubuna göre daha iyi oksijen saturasyonu ve iyileşmiş solunum eforu saptadılar.⁵¹ Çalışmamızda da solunum skorunun ipratropiyum dozları sonrası düzeldiği görülmüş ancak, bu düzelmenin ise diğer tedavi şekilleri ve plaseboya göre anlamlı farklılığı olmadığı anlaşılmıştır.

Stokes ve ark. 1983 yılında akut ciddi bronşiolitli hastalarda SF, salbutamol ve ipratropiyum bromür inhalasyonu öncesi ve sonrası toplam nefes alma yükünü karşılaştırdılar. Nebulize SF'den 20 dakika sonra; toplam nefes alma yükü %4 ve litre başı yük %10 arttı. Salbutamol sonrası dakika başı ortalama nefes alma yükü %22 ve litre başı yük %0.5 arttı. Sadece 1 çocuk ilaç sonrası %25 düzelmeye gösterdi. İpratropiyum bromür 15 çalışmanın 6'sında anlamlı ilerleme sağladı ve hiç klinik kötüleşme olmadı. Bu çalışma ipratropiyum bromürün akut bronşiolitte hava yolu obstruksiyonunu azalttığını göstermektedir. Bu çalışmadan sonra Stokes ve ark.nın daha geniş vaka grubu üzerinde yaptıkları araştırma ise (n=66) antikolinergik ajanın bu etkisini doğrulamamıştır.⁵²

Schuh ve ark. 1992 yılında nebulize albuterole nebulize ipratropiyum eklenmesini karşılaştırdılar.⁵³ Bu çift kör, plasebo kontrollü çalışmada ilk bronşiolit atağı geçiren, yaşları 6 hafta ile 24 ay arası değişen 69 çocuk, nebulize albuterol (0.15 mg/kg) ve ipratropiyum bromür (250 µg/doz) veya nebulize albuterol ve serum fizyolojik 1 saatlik aralıkla 2 doz alınmasına göre randomize edildi. İki grup benzer özellikteydi. Her 2 tedavi grubu klinik olarak anlamlı düzelmeler gösterdi. Ancak tedaviye iprat-

ropiyum bromür eklenmesi ek bir fayda sağlamamış olup; solunum hızında azalma, aksesuar kasların katılımı, hışıltı şiddeti, oksijen saturasyonu, hastaneye yatış ve tedaviye yanıt verenlerle vermeyenlerin oranı her 2 grupta da benzerdi. Bu çalışma, akut bronşiolit tedavisinde, salbutamol tedavisine ek olarak nebulize ipratropiyum bromür eklenmesinin sadece salbutamol kullanılmasına üstünlüğü olmadığını göstermiştir.⁵³

Yaptığımız çalışmada nebulize olarak verilen salbutamol ve ipratropiyum bromürün solunum sayıları ve klinik skor üzerine olan etkilerinin birbirine ve plaseboya göre anlamlı olarak farklı olmadığı, sadece salbutamolün daha çok taşikardiye neden olduğu ortaya çıkmıştır. Bu bulgu, Wang ve ark.nın yaptığı çalışmanın sonuçlarıyla benzerdir.²¹ Nebulize ipratropiyum bromür ile salbutamol kombinasyonunun sadece salbutamol tedavisine göre akut bronşiolitte ek bir faydası olmadığı görülmektedir. Çalışmamızın ve diğer çalışmaların sonuçlarına dayanılarak; ipratropiyumun yüksek maliyeti gözönüne alındığında, orta şiddetteki bronşiolitte nebulize ipratropiyum eklenmesinin yeterli dozda salbutamol kullanıldığında gereksiz olduğu çıkarımına varılabilir.

Sonuç olarak yapılan bu çalışma; nebulize salbutamol, nebulize adrenalin ve nebulize ipratropiyumun plaseboya ve birbirine üstünlüğü olmadığını ortaya koymaktadır. Bronşiolit tedavisinde, geçmişten beri çok çalışma yapılmış fakat bu çalışmalarda görüş birliğine varılamamıştır. Bazı çalışmalarda bronkodilatörler etkili iken, bazı çalışmalarda da etkisiz hatta yan etkilerinden dolayı zararlı olarak bulunmuşlardır. Akut bronşiolit tedavisinde bronkodilatörlerin yerini saptamak için çok merkezli, geniş katılımlı standardize edilmiş klinik skorlarla çalışılan, uzun dönem takibi yapılan plasebo kontrollü çalışmalara veya sadece izlem ile karşılaştırma yapılan çalışmalara gerek olduğu kanısına varılmıştır.

Teşekkür

Çalışmanın istatistiksel değerlendirmesinde emeği geçen Halk Sağlığı Uzmanı Dr. Günay Can'a teşekkürlerimizi sunarız.

KAYNAKLAR

- Cengiz AB. Bronchiolitis. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2007; 3: 59-63.
- Ruuskanen O, Ogra PL. Respiratory syncytial virus. *Curr Probl Pediatr* 1993;23:50-79.
- Bertotto A, Stagni G, Sonaglia F, Caprino D, Vaccaro R. Serum migration-inhibitory activity in infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Boll Ist Sieroter Milan* 1981;60:150-4.
- Rutter N, Milner AD, Hiller EJ. Effect of bronchodilators on respiratory resistance in infants and young children with bronchiolitis and wheezy bronchitis. *Arch Dis Child* 1975; 50: 719-22
- Wennergren G, Kristjansson S, Sten G, Bjure J, Engström I. Nebulized racemic adrenaline for wheezy bronchitis. *Acta Paediatr Scand*. 1991; 80: 375-7.
- Panitch HB, Callahan CW Jr, Schidlow DV. Bronchiolitis in children. *Clin Chest Med* 1993;14:715-31.
- Çokuğraş H, Karadağ B, Dağlı E, Tanaç R, Tanır G. Toraks Derneği Akut Bronşiyolit Tanı ve Tedavi Rehberi 2002. *Toraks Dergisi* 2002; 3(ek 3): 31-35.
- Visscher DW, Myers JL. Bronchiolitis: the pathologist's perspective. *Proc Am Thorac Soc*. 2006;3:41-7.
- Şengül A, Biçer S, Aldemir H, Kıyak A, Tekgündüz SA, Kesikminare M et al. Akut Bronşiyolit Tedavisinde Nebulize Adrenalin ve Salbutamolun Karşılaştırılması. *Jinekoloji Obstetrik Pediatr Dergisi* 2004; 10: 123-8.
- Leung AKC, Klinier JD, Davies HD. Respiratory Syncytial Virüs Bronchiolitis. *J Natl Med Assoc*. 2005; 97: 1708-13.
- Welliver JR, Welliver RC. Bronchiolitis. *Pediatr Rev* 1993;14:134-9.
- Martinón-Torres F. Current treatment for acute viral bronchiolitis in infants. *Expert Opin Pharmacother*. 2003; 4: 1355-71.
- Ogra PL. Respiratory syncytial virus: the virus, the disease and the immune response. *Paediatr Respir Rev* 2004;5 Suppl A:S119-26.
- Langley JM, LeBlanc JC, Wang EE, Law BJ, MacDonald NE, Mitchell I, Stephens D, McDonald J, Boucher FD, Dobson S. Nosocomial respiratory syncytial virus infection in Canadian pediatric hospitals: a Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada Study. *Pediatrics* 1997; 100: 943-6.
- Hall CB, Geiman JM, Biggar R, Kotok DI, Hogan PM, Douglas GR. Respiratory syncytial virus infections within families. *N Engl J Med* 1976; 294: 414-9.
- Henry RL, Milner AD, Stokes GM, Hodges IG, Groggins RC. Lung function after acute bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1983; 58: 60-3.
- Bordley WC, Viswanathan M, King VJ, Sutton SF, Jackman AM, Sterling L at al. Diagnosis and testing in bronchiolitis: a systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158: 119-26.
- Welliver JR, Chery JD. Bronchiolitis and infectious asthma. In: Feigin RD, Cherry JD, eds. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, 1st ed. Philadelphia: WB Saunders, 1987. p.278-87.
- Martinón-Torres F, Rodríguez-Núñez A, Martinón-Sánchez JM. Heliox therapy in infants with acute bronchiolitis. *Pediatrics* 2002;109:68-73.
- Hollman G, Shen G, Zeng L, Yngsdal-Krenz R, Perloff W, Zimmerman J, Strauss R. Helium-oxygen improves Clinical Asthma Scores in children with acute bronchiolitis. *Crit Care Med* 1998; 26: 1633-5.
- Wang EE, Milner R, Allen U, Maj H. Bronchodilators for treatment of mild bronchiolitis: a factorial randomised trial. *Arch Dis Child* 1992; 67: 289-93.
- Glezen WP, Paredes A, Allison JE, Taber LH, Frank AL. Risk of respiratory syncytial virus infection for infants from low-income families in relationship to age, sex, ethnic group, and maternal antibody level. *J Pediatr* 1981; 98: 708-15.
- Kneyber MC, Moll HA, de Groot R. Treatment and prevention of respiratory syncytial virus infection. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 399-411.
- Kayaalp, SO. Santral sinir sistemi ilaçlarına giriş. Cilt 2. *Tıbbi farmakoloji*. 6.baskı. Ankara: Feryal matbaacılık; 1992. p.1584-621.
- Patel H, Platt R, Lozano JM, Wang EE. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD004878.
- Flores G, Horwitz RI. Efficacy of beta2-agonists in bronchiolitis: a reappraisal and meta-analysis. *Pediatrics* 1997; 100: 233-9.
- Lodrub Carlsen KC, Carlsen KH. Inhaled nebulized adrenaline improves lung function in infants with acute bronchiolitis. *Respir Med* 2000; 94: 709-14.
- Barlas Ç, Kiper N, Göçmen A, Özçelik U, Dilber E, Anadol D, et al.. Hafif ve orta şiddetteki bronşiyolit vakalarında rasemik adrenalin ve diğer tedavi yöntemlerinin karşılaştırılması. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1998;41:155- 65.
- Reijonen T, Korppi M, Pitkääkangas S, Tenhola S, Remes K. The clinical efficacy of nebulized racemic epinephrine and albuterol in acute bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995;149:686-92.
- Hartling L, Wiebe N, Russell K, Patel H, Klassen TP. A meta-analysis of randomized controlled trials evaluating the efficacy of epinephrine for the treatment of acute viral bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157:957-64.
- Bertrand P, Aranibar H, Castro E, Sánchez I. Efficacy of nebulized epinephrine versus salbutamol in hospitalized infants with bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 2001;31:284-8.
- Fitzgerald DA, Kilham HA. Bronchiolitis: assessment and evidence-based management. *Med J Aust*. 2004;180:399-404.
- Ray MS, Singh V. Comparison of nebulized adrenaline versus salbutamol in wheeze associated respiratory tract infection in infants. *Indian Pediatr* 2002;39:12-22.
- Mull CC, Scarfone RJ, Ferri LR, Carlin T, Salvaggio C, Bechtel KA et al. Randomized trial of nebulized epinephrine vs albuterol in the emergency department treatment of bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158: 113-8.
- Wainwright C, Altamirano L, Cheney M, Cheney J, Barber S. A multicenter, randomized, double-blind, controlled trial of nebulized epinephrine in infants with acute bronchiolitis. *N Engl J Med* 2003; 349: 27-35.
- Hariprakash S, Alexander J, Carroll W, Ramesh P, Randell T, Turnbull F, Lenney W. Randomized controlled trial of nebulized adrenaline in acute bronchiolitis *Pediatr Allergy Immunol* 2003; 14: 134-9.
- Scarfone RJ. Controversies in the treatment of bronchiolitis. *Curr Opin Pediatr* 2005; 17: 62-6.
- Pişkin Eİ, Atay Erkek N, Karacan CD, İpek MŞ, Yöney A. Türkiye'deki pediatristlerin akut bronşiyolite güncel yaklaşımları. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2007; 50: 168-73.
- Menon K, Sutcliffe T, Klassen TP. A randomized trial comparing the efficacy of epinephrine with salbutamol in the treatment of acute bronchiolitis. *J Pediatr* 1995; 126: 1004-7.
- Abul-Ainine A, Luyt D. Short term effects of adrenaline in bronchiolitis: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child* 2002; 86: 276-9.
- Sanchez I, De Koster J, Powell RE, Wolstein R, Chernick V. Effect of racemic epinephrine and salbutamol on clinical score and pulmonary mechanics in infants with bronchiolitis. *J Pediatr* 1993; 122: 145-51.
- Walsh P, Caldwell J, McQuillan KK, Friese S, Robbins D, Rothenberg SJ. Comparison of nebulized epinephrine to albuterol in bronchiolitis. *Acad Emerg Med* 2008; 15: 375-6.

43. Steiner RW. Treating acute bronchiolitis associated with RSV. *Am Fam Physician*. 2004;69:325-30.
44. Kellner JD, Ohlsson A, Gadomski AM, Wang EE. Bronchodilators for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD001266.
45. 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.
46. Ho L, Collis G, Landau LI, Le Souef PN. Effect of salbutamol on oxygen saturation in bronchiolitis *Arch Dis Child* 1991; 66: 1061-4.
47. Chevallier B, Aegerter P, Parat S, Bidat E, Renaud C, Lagardère B. Comparative study of nebulized sambutol against placebo in the acute phase of bronchiolitis in 33 infants aged 1 to 6 months *Arch Pediatr* 1995; 2: 11-7.
48. Henry RL, Milner AD, Stokes GM. Ineffectiveness of ipratropium bromide in acute bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1983; 58: 925-6.
49. Everard ML, Bara A, Kurian M. Anti-cholinergic drugs for wheeze in children under the age of two years. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD001279.
50. Rubin BK, Albers GM. Use of anticholinergic bronchodilation in children. *Am J Med* 1996;100:49S-53S.
51. Sammartino LP, Lines D. Efficacy of ipratropium bromide by metered dose aerosol and aerochamber in acute paediatric bronchiolitis. *J Paediatr Child Health* 1997; 33: 459.
52. 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.
53. Schuh S, Johnson D, Canny G, Reisman J, Shields M, Kovesi T. Efficacy of adding nebulized ipratropium bromide to nebulized albuterol therapy in acute bronchiolitis. *Pediatrics* 1992; 90: 920-3.