

Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu Olan Çocuklarda Ambroksol Tedavisinin Yeri

Ambroxol Treatment in Children with Viral Upper Respiratory Tract Infections

Elif TÜRKER,^a
Murat DERBENT,^a
Yekta ÖNCEL,^b
A. Canan YAZICI,^c
Hatice Seyra ERBEK^d

^aÇocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,
^bBiyostatistik ve Tıbbi Bilişim AD,
^cKulak Burun Boğaz AD,
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi,
^dÇocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği,
Ankara Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Hematoloji Onkoloji
Eğitim Araştırma Hastanesi,
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 20.01.2011
Kabul Tarihi/Accepted: 07.03.2012

Yazışma Adresi/Correspondence:
Murat DERBENT
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
mderbent@baskent-ank.edu.tr

ÖZET Amaç: Bu çalışmanın amacı, ambroksolün altı ay-altı yaş grubundaki çocuklarda, viral üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) semptomlarını azaltmada ve komplikasyonlarını önlemedeki etkisini araştırmaktır. **Gereç ve Yöntemler:** Viral ÜSYE tanısı konulmuş, daha önceden tamamen sağlıklı olan 144 çocuk prospektif olarak çalışmaya alındı. Hastalar iki gruba ayrıldı. Kontrol grubundaki 69 hastaya semptomatik tedavi verilirken, çalışma grubundaki 75 hastaya beş gün süre ile ambroksol tedavisi uygulandı. Hastalar geliş anında ve beşinci günde standart bir semptom skorlaması ile değerlendirildi. Gelişebilecek komplikasyonlar açısından izlemlerinde, muayene bulguları ve tanılar kaydedildi. **Bulgular:** Birinci kontrol ve ilk geliş bulguları karşılaştırıldığında çalışma grubunda; burun akıntısı, burun tıkanıklığı, öksürük ve gece öksürüğü semptom skorlamalarında iyileşme istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ancak, ikinci kontrollerinde klinik bulgular ve gelişen komplikasyonlar açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. **Sonuç:** Ambroksolün viral ÜSYE tedavisinde, yan etkisinin görülmemesi ve hastalarda bazı semptomlarda iyileşme sağlaması nedeni ile tedaviye kullanılabileceği, ancak komplikasyonları önlemede herhangi bir etkisinin olmadığı sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Solunum yolu enfeksiyonları; ambroksol; komplikasyonlar; belirti ve bulgular; tedavi

ABSTRACT Objective: The aim of our study to investigate the role of ambroxol for reducing the symptoms of viral upper respiratory infection (URTI) and the prevention of complications in children with 6 months-6 years of old. **Material and Methods:** Previously healthy 144 children with viral URTI were enrolled in this study. Patients were divided in two groups: in control group; symptomatic treatment was given in 69 patients and the study group; ambroxol given for five days in 75 patients. Patients were evaluated with a standard symptom scores with admission and fifth day. The results of physical examination were noted for complications in follow-up. **Results:** Compared to the first signs and the first evaluation of the study group, clinical improvement in cough, night cough, runny nose and stuffiness symptom scores was statistically significant. However, the second evaluation did not differ between the two groups and there was no statistically significant difference for these complications. **Conclusion:** The use of ambroxol may be suggested, without any serious side effects, because of acceleration to the symptomatic improvement. However it is not efficient to prevent the complications of viral URTI.

Key Words: Respiratory tract infections; ambroxol; complications; signs and symptoms; therapy

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2012;21(2):69-75

Viral üst solunum yolu enfeksiyonları (ÜSYE), çocukluk çağının en sık görülen enfeksiyon hastalıklarından biridir. Viral ÜSYE olan altı yaş altındaki çocuklar, izlemde gelişebilecek; akut otitis media (AOM), akut sinüzit, akut bronşiyolit/bronşit ve pnömoni gibi komplikasyonlar açısından risk altında bulunmaktadır.¹⁻³

Viral üst solunum yolu enfeksiyonları (ÜSYE)'nin özgül bir tedavisi bulunmamaktadır. Hastalıkta semptomatik tedavi uygulanmaktadır. Sempto-

matik tedavide sıklıkla bol hidrasyon, serum fizyolojik veya hipertonic solüsyon içeren burun damlaları, soğuk buhar ve antipiretikler kullanılmaktadır. Diğer yandan; oral dekonjestanların, antihistaminiklerin, antitussif ilaçların, profilaktik antibiyotik tedavisinin, ekinezya ekstrelerinin, vitamin C ve çinko tedavilerinin kesin bir etkisi gösterilememiştir.^{2,4-6} Viral ÜSYYE'de mukolitik ilaçların kullanımı ile ilgili çok az sayıda çalışma vardır.⁴

Ambroksol mukolitik ve mukokinetik etkili bir ilaçtır.⁷ Ambroksol, sürfaktan sentezini ve sekresyonunu stimüle ederek ortamdaki sürfaktanı artırmaktadır.⁸ Ayrıca, ambroksolün antioksidan ve antiinflamatuvar etkisi bulunmaktadır.^{9,10} Ambroksolün bu etkileri nedeni ile klinikte kistik fibrozis, yenidoğanın solunum sıkıntısı sendromu, erişkinin akut solunum sıkıntısı sendromu, cerrahi sonrası pulmoner komplikasyonların önlenmesi, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA)H'nda endikasyonu olan hastalarda kullanımı ile ilgili çalışmalar vardır.⁷ ÜSYYE ve kulak enfeksiyonlarında ambroksolün kullanımına yönelik az sayıda çalışma vardır. Ambroksolün otolarengeal hastalıkların tedavisinde, üst solunum yolu sekresyonlarını temizleyerek etkili olduğu düşünülmüştür.¹¹

Bu çalışmanın amacı, ambroksolün altı ay-altı yaş grubundaki çocuklarda, viral ÜSYYE semptomlarını azaltmada ve komplikasyonlarını önlemedeki etkisini araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Bölümü Çocuk Acil Servisi ve Pediatri Polikliniğinde, Mayıs 2009-Mayıs 2010 tarihleri arasında viral ÜSYYE tanısı konulmuş altı ay-altı yaş arasında daha önceden tamamen sağlıklı olan 144 çocuk çalışmaya dâhil edildi. Gelişiminde; üç günü geçmeyen öksürük, 38,5 °C'yi geçmeyen ateş, burun akıntısı, burun tıkanıklığı, boğaz ağrısı, ses kısıklığı semptomları ile başvurup genel durumu iyi olan, fizik muayenesinde orofarinks, tonsiller hiperemisi ve postnazal seröz akıntısı ve seröz rinit bulguları olan, bu muayenede otit, pnömoni gibi komplikasyonları düşündürecek başkaca herhangi bir fizik muayene bulgusu olmayan hastalar viral ÜSYYE olarak kabul edildi.

Hastalar iki gruba ayrıldı. Birinci grup semptomatik tedavi verilen 69 kontrol hastası olarak, ikinci grup semptomatik tedaviye ek olarak beş gün süresince ambroksol (Sekrol® pediatrik şurup) tedavisi verilen 75 çalışma hastası olarak oluşturuldu. Çalışmada kullandığımız ambroksol dozu; üç bölünmüş dozda iki yaşın altında 15 mg/gün, 2 yaşın üstünde 22,5 mg/gün idi. Antibiyotik olarak gelen, dekonjestan, ekspektoran gibi öksürük şurubu olarak gelen hastalar çalışmaya dâhil edilmedi. Kronik hastalığı olanlar, doğumsal kalp hastalığı olanlar, kronik akciğer hastalığı olanlar, doğumsal veya edinsel immün yetmezliği olanlar, kulak ve nazofarinkste anatomik veya fizyolojik defekti olanlar, geçirilmiş bronşiyolit, bronşiyal hiperaktivitesi olanlar veya allerjik rinit öyküsü olanlar çalışma dışında bırakıldı. Ayrıca hastaların takiplerinde, kendiliğinden veya hastanemiz dışında başka bir yerde antibiyotik veya başka ek bir tedavi başlanan hastalar çalışmadan çıkarıldı.

Çalışmada hastalar 5. günde, ayrıca izlem ve komplikasyonların değerlendirilmesi amacıyla 10. günde iki kez kontrole çağrıldı. Ancak yakınmalarının artması veya ek bulguların eklenmesi durumunda hastalar daha erken değerlendirildi. Hastaların gelişiminde ve 5. günde öksürük, rinit, gece öksürüğü, beslenme durumu ve genel memnuniyet hali çocuk doktorları tarafından iki kere sorgulandı. Sorgulama standart bir skorlama sistemi ile yapıldı. Çalışmada kullanılan semptom skorlaması Tablo 1'de görülmektedir.¹¹⁻¹³

Timpanogram değerlendirmesi ÜSYYE tanısı alındıktan 10-20. günler arasında gerçekleştirildi. Timpanogram ile ÜSYYE komplikasyonu olan akut seröz otitis media (SOM) tanısının fizik muayene dışında bir parametre ile konulması amaçlandı. Multipl frekans timpanometri (GSI Tympanostar version 2) ile immittans analizi yapıldı. Akustik refleksler ipsi ve kontralateral sorgulandı. İki yaş üstü 226 Hz, iki yaş altında 678, altı ay-bir yaş arası 1000 Hz, probe tone kullanıldı. 226 Hz probe tone kullanılan hastalarda test sonucu Jerger klasifikasyonu ile üç tipe ayrıldı. Tip A: -100 ile +50 daPa basınç aralığında tepe veren statik esneklik değeri 0,2 mL'nin üstünde olan timpanogram. Tip B: Belirgin bir tepe noktası vermeyen (statik esneklik 0,2'den az olan) herhangi bir basınç ölçümü belirtilmeyen timpa-

TABLO 1: Çalışmada kullanılan semptomların skorlaması.

| TABLO 1: Çalışmada kullanılan semptomların skorlaması. | | | |
|--|---------------|-----------|--------|
| A. Öksürük semptom skorlaması:¹² | | | |
| 0- Gün içinde öksürük yok | | | |
| 1- Bir tane kısa periyodlu öksürük | | | |
| 2- İki'den fazla kısa periyodlu öksürük | | | |
| 3- Günlük aktivitesini kısıtlamayan sık sık öksürük | | | |
| 4- Günlük aktivitesini kısıtlayan sık sık öksürük | | | |
| 5- Gün içinde sıkıntı veren, çok sayıda bunaltan öksürük | | | |
| B. Gece uykusu kalitesi:¹² | | | |
| 0- Gece hiç öksürme yok | | | |
| 1- Bir kez öksürük nedeni ile kalkma | | | |
| 2- Öksürüğe bağlı olarak erken uyanma | | | |
| 3- Öksürük nedeni ile sık sık uyanma | | | |
| 4- Gece boyunca sık sık öksürme | | | |
| 5- Öksürük nedeni ile gece hiç uyuyamama | | | |
| C. Rinit skorlaması:¹¹ | | | |
| a) Burun tıkanıklığı: | 0-Yok | 1-Var | 2-Ağır |
| b) Burun akıntısı: | 0- Yok | 1-Var | 2-Ağır |
| D. Beslenme davranışı:¹³ | | | |
| a) Çocuğunuzun iştahında azalma var mı?: | | | |
| 0-Asla | 1-Zaman zaman | 2-Sık sık | |
| E. Ebeveyn memnuniyeti sorgulanması:¹³ | | | |
| a) Çocuğunuz huzursuz mu?: | | | |
| 0-asla | 1-Zaman zaman | 2-Sık sık | |

nogram. Tip C: Negatif basınç alanında tepe veren, statik esneklik değerleri değişkenlik gösterebilen (normal veya düşük amplitüdü), orta kulak basıncının -100 daPa'nın üzerinde olan timpanogram olarak kabul edildi.¹⁴ Tip B'de orta kulakta efüzyon ve Tip C'de orta kulakta negatif basınç varlığında, akustik refleks alınmayan hastalarda akut SOM varlığı düşünüldü.

Hastalar 5. günde, ayrıca komplikasyonların izlenmesi amacıyla 10. günde ve gereğinde daha sonraki günlerde de değerlendirildi. ÜSZE'nin komplikasyonu olan akut sinüzit, AOM, akut bronşiyolit/bronşit ve pnömoni açısından ayrıntılı muayeneleri yapıldı. Komplikasyon gelişen hastalarda timpanogram testi yapılmadı. ÜSZE tanısı konduktan sonra ilk 28 gün içinde gelişen şikâyetler komplikasyon olarak değerlendirildi. Tamamen semptomsuz geçen üç günden sonra başlayan şikâyetler yeni bir ÜSZE olarak kabul edildi ve komplikasyon olarak değerlendirilmedi.⁵

Tüm hastalarda risk faktörü olarak doğum ağırlığı, evde büyük kardeş varlığı, anne sütü alımı, influenza aşısı olup olmadığı, anne-baba eğitim düzeyi, evde sigara içimi, evde kedi-köpek varlığı, ailede allerjik astım, allerjik rinit varlığı sorgulandı.

Çalışma, Başkent Üniversitesi Araştırma Kurulu (Sayı no: 2009/KA-158) ve Etik Kurulu (Karar sayısı: 09/146) tarafından onaylanmasını takiben başlatıldı ve hastalardan çalışma için bilgilendirilmiş onam formu alındı.

İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Çalışmada elde edilen veri setinin değerlendirilmesinde SPSS 17,0 ve MINITAB 15,0 istatistik yazılımları kullanıldı.

Sürekli değişkenler parametrik testlerin ön şartlarını yerine getirmediğinden, bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, bağımlı iki grubun karşılaştırılmasında ise Wilcoxon testi kullanıldı. Sonuçlar ortalama±standart sapma, ortanca değer ve çeyrekler arası genişlik olarak ifade edildi. Kategorik verilerin analizinde, bağımsız grupların değerlendirilmesinde, çapraz tablolardaki hücre sayılarına ve beklenen frekansların durumuna göre Fisher-Exact test, Pearson ki-kare ve olabilirlik oran (likelihood ratio) testleri kullanıldı. Bağımlı grupların değerlendirilmesinde McNemar-Bowker testi ve iki oran testi kullanıldı. Sonuçlar frekans (n) ve oran (%) olarak ifade edildi. Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirildi. p<0,05 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma grubu 75 hastadan, kontrol grubu 69 hastadan oluşmaktadır. Çalışma ve kontrol gruplarında verilen sayılar, çalışmaya başladıktan sonra bazı hastaların çalışma dışında bırakılmasından sonra çalışmanın yürütüldüğü kalan hasta sayılarıdır. Dokuz hasta doktor kontrolü olmadan ÜSZE başlangıcında ebeveyni tarafından antibiyotik veya dekonjestan başlanması nedeni ile, iki hasta; boğaz kültüründe üreme olmamasına rağmen ateşin devam etmesi nedeni ile bakteriyel tonsillofarenjit dışlanamadığından intramusküler penisilin yapılması nedeni ile, bir hasta; dış merkezde burun sürüntü kültüründe H1N1 virüsü üremesi nedeni ile,

sekiz hasta; kontrollerde telefonla ulaşılamaması nedeni ile çalışma dışı bırakılmıştır.

Hastalarda yaş, cinsiyet, doğum ağırlıkları, evde kardeş varlığı, anne sütü alımı, evde sigara içimi, grip aşısı, anne-baba eğitim düzeyi, ailede allerji “atopi” öyküsü, evde kedi, köpek varlığı gibi risk faktörleri sorgulanarak, çalışma ve kontrol gruplarında benzer demografik karakterler seçilmiştir. Risk faktörleri açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Her iki grubun demografik özellikleri ve risk faktörleri açısından karşılaştırılması Tablo 2’de görülmektedir.

Hastalara geliş anında ve semptomların 5. gününde olmak üzere iki kere semptom skorlaması yapıldı. İki grup arasında geliş anında semptom skorlamaları açısından istatistiksel fark bulunmamıştır ($p=0,239$).

Hastaların birinci kontrol (5. gün) ve ilk geliş bulguları karşılaştırıldığında; çalışma grubunda, iştahsızlık ve huzursuzluk dışında diğer semptomlarda iyileşme gözlenmiş ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Tablo 3’te de görüleceği gibi, burun akıntısı ve tıkanıklığı yönünden ilk gelişte ve birinci kontrol arasındaki farklar anlamlıdır. Örneğin ilk gelişte burun akıntısı olup ambroksol tedavisi alanların %63,3’ünde birinci kontrolde burun akıntısı yok

iken, %36,7’sinde devam etmiştir. Ancak, kontrol grubunda birinci kontrolde burun akıntısı olanların %49,1’i düzelmiş iken, %50,9’unda devam etmiştir. Tablo 4’te görüldüğü gibi, öksürük ve uykuda öksürük semptomunda ambroksol alan grupta istatistiksel olarak anlamlı fark belirlenmiş, iştahsızlık ve huzursuzluk semptomlarının anlamlı değişiklik görülmemiştir.

Her iki grupta gelişen komplikasyonlar açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Tablo 5’te her iki grubun gelişen komplikasyonlar açısından karşılaştırılması görülmektedir. Tüm hasta popülasyonunda 26 (%18,0) hastada AOM, 32 (%22,2) hastada akut sinüzit, 18 (%12,5) hastada (timpanogram yapılan 42 hasta içinde) SOM, 4 (%2,7) hastada akut bronşiolit/bronşit ve 2 (%1,3) hastada akut pnömoni gelişmiştir.

Çalışmamızda AOM tanısı alan hastaların %80’i 3-8. günlerde tanı alırken, %50’si 3-5. günlerde tanı almıştır (aralık: 3-17). Akut sinüzit tanısı alan hastaların %40’ına 10 günden önce tanı konulmuştur (aralık: 4-16). Akut bronşiolit/bronşit tanısı dört hastada 3-8 gün aralığında, iki hastada pnömoni tanısı 8 ve 12. günlerde konulmuştur.

TARTIŞMA

Viral ÜSYE olan altı yaş altındaki çocuklar, izlemde gelişebilecek; AOM, akut sinüzit, akut bronşiolit/bronşit ve pnömoni gibi komplikasyonlar açısından risk altında bulunmaktadır.^{1,2} Çalışmamızda çalışma grubundaki hastaların %16’sında akut sinüzit, %17’ünde AOM, %17,3’ünde SOM, %1,3’ünde akut pnömoni, %1,3’ünde akut bronşiolit gelişmiştir. Kontrol grubunda hastaların %28,9’unda akut sinüzit, %18’inde AOM, %7,2’sinde SOM, %1,4’ünde akut pnömoni, %4,3’ünde akut bronşiolit gelişmiştir. Ambroksol verilen grupta yalnızca erken dönemdeki semptomlarda anlamlı bir iyileşme görülmüştür. Çalışmamızda ambroksolün ÜSYE’nin akut sinüzit, AOM, SOM, akut pnömoni ve akut bronşiolit gibi komplikasyonlarını azaltmada bir etkisinin olmadığı belirlenmiştir.

Wald ve ark. çalışmaların üç yaşa kadar olan ÜSYE geçiren çocukları 15 gün takip ederek, görü-

TABLO 2: Çalışma ve kontrol gruplarının demografik özellikleri ve risk faktörleri açısından karşılaştırılması.

| | Ambroksol n=75 | Kontrol n=69 | p |
|---------------------------|-------------------|-----------------|-------|
| Yaş (ortalaması) | 2,6±3,0 | 2,1±2,4 | 0,126 |
| Kız (cinsiyet)(%) | 32 (%42,7) | 36 (%52,2) | 0,316 |
| Erkek (cinsiyet) (%) | 43 (%57,3) | 33 (%47,8) | |
| Sigara (%) | 13 (17,3) | 11 (15,9) | 0,823 |
| Grip aşısı (%) | 3 (4,0) | 8 (11,5) | 0,086 |
| Anne, ilk-orta (%) | 15 (20,0) | 11 (15,9) | 0,527 |
| Anne, lise-üniversite (%) | 60 (80) | 58 (84) | |
| Baba, ilk-orta (%) | 9 (12) | 8 (11,6) | 0,939 |
| Baba, lise-üniversite (%) | 66 (78) | 61 (88,4) | |
| Ailede atopi (%) | 19 (25,3) | 16 (23,2) | 0,764 |
| Evde kedi-köpek (%) | 1 (1,3) | 0 | 0,521 |
| Doğum kilosu | 3250 | 3300 | 0,739 |
| Anne sütü (%) | 10 (16) | 10 (12) | 0,273 |
| Kardeş varlığı (%) | 32 (42,7) | 35 (50,7) | 0,333 |

TABLO 3: İlk geliş ile 1. kontrolde burun akıntısı ve tıkanıklığı semptomlarının karşılaştırılması.*

| İlk geliş | Birinci kontrol | | | | | | | |
|---------------------------------|------------------|-----------|----------|--------|----------------|-----------|----------|--------|
| | Ambroksol (n=75) | | | p | Kontrol (n=69) | | | p |
| Yok | Var | Ağır | Yok | | Var | Ağır | | |
| Burun akıntısı, n (%) | | | | | | | | |
| Yok | 18 (85,7) | 3 (14,3) | 0 (0) | | 12 (100,0) | 0 (0) | 0 (0) | |
| Var | 31 (63,3) | 18 (36,7) | 0 (0) | <0,001 | 26 (49,1) | 27 (50,9) | 0 (0) | <0,001 |
| Ağır | 1 (20,0) | 3 (60,0) | 1(20,0) | | 0 (0) | 3 (75,0) | 1 (25,0) | |
| Burun tıkanıklığı, n (%) | | | | | | | | |
| Yok | 15 (88,2) | 2 (11,8) | 0 (0) | | 17 (81,0) | 3 (14,3) | 1 (4,8) | |
| Var | 28 (60,9) | 16 (34,8) | 2 (4,3) | <0,001 | 13 (31,7) | 22 (53,7) | 6 (14,6) | <0,05 |
| Ağır | 2 (16,7) | 7 (58,3) | 3 (25,0) | | 2 (28,6) | 2 (28,6) | 3 (42,9) | |

*Bu tabloda ilk geliş ve birinci kontrol sonrası bulguları olmak üzere bağımlı iki nitel değişkenin birbiri içindeki dağılımını yargılayan McNemar-Bowker testi kullanılmıştır, n (%)= hasta sayısı (oran).

TABLO 4: Birinci kontrol ile ilk gelişte iştahsızlık, huzursuzluk, öksürük semptomlarının karşılaştırılması.

| | Ambroksol (n=75) | | | Kontrol (n=69) | | |
|------------------------------------|------------------|-----------------|--------|----------------|-----------------|--------|
| | İlk geliş | Birinci kontrol | p | İlk geliş | Birinci kontrol | p |
| İştahsızlık 0-1, n (%) | 44 (58,7) | 20 (26,7) | <0,001 | 41 (%59,4) | 31(44,9) | <0,001 |
| Huzursuzluk 0-1, n (%) | 43 (57,3) | 18 (24,0) | <0,001 | 36 (%52,2) | 26 (37,7) | <0,001 |
| Öksürük skoru, median (IQR) | 2 (1) | 1 (2) | <0,001 | 2 (2) | 2 (2) | 0,361 |
| Uykuda öksürük skoru, median (IQR) | 1 (2) | 0 (1) | <0,001 | 0 (2) | 1 (2) | 0,209 |

n (%)= Hasta sayısı (oran).

len komplikasyon sıklığını araştırmış ve çocukların %4,0-7,3'ünde akut sinüzit, %20-40'ında AOM geliştiğini bildirmişlerdir.⁵ Revai ve ark. çalışmaların altı ay ile 35 ay arasındaki 112 çocuğun geçirmekte olduğu 623 ÜSYE atağının hangi oranda akut sinüzit ve AOM ile sonlandığını araştırmış ve tüm ÜSYE'lerin %30 oranında AOM, %8 oranında akut sinüzit ile komplike olduğunu bildirmişlerdir.¹ Bizim çalışmamızda altı ay ile altı yaş arasında 144 ÜSYE geçiren çocukta %18 oranında AOM gelişirken, %22,2 oranında akut sinüzit gelişmiştir. Çalışmamızda AOM oranı literatürden daha düşük iken, akut sinüzit oranı daha yüksek bulunmuştur.

Chonmaitree ve ark. yaptıkları bir çalışmada, altı ay ile üç yaş arasındaki hastaların bir yıl boyunca ÜSYE atakları sonrasında gelişen AOM ve SOM komplikasyon sıklığını araştırmış ve %32 oranında AOM ve %24 oranında SOM geliştiğini bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda tüm olguların %12,5'unda SOM gelişmiştir.¹⁵

TABLO 5: Her iki grubun gelişen komplikasyonlar açısından karşılaştırılması.*

| Gelişen komplikasyon | Ambroksol n (%) | Kontrol n (%) | Total n (%) |
|------------------------------------|-----------------|---------------|-------------|
| Komplikasyon yok | 42 (56) | 35 (50,7) | 77 (53,5) |
| Akut otitis media | 11 (14,7) | 9 (13) | 20 (13,9) |
| Seröz otitis media | 9 (12) | 4 (5,8) | 13 (9) |
| Akut sinüzit | 5 (6,6) | 12 (17,4) | 17 (11,8) |
| Prnömoni ve akut sinüzit | 1 (1,3) | 1 (1,4) | 2 (1,4) |
| Akut bronşiyolit | 1 (1,3) | 1 (1,4) | 2 (1,4) |
| Akut bronşiyolit ve akut sinüzit | 0 (0) | 2 (2,9) | 2 (1,4) |
| Akut otitis media ve akut sinüzit | 2 (2,7) | 4 (5,8) | 6 (4,2) |
| Seröz otitis media ve akut sinüzit | 4 (5,3) | 1 (1,4) | 5 (3,5) |

*Her iki grupta gelişen seröz otitis media arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmemiştir (p=0,207).

Revai ve ark.nın çalışmasında AOM'nin %81'inin ilk sekiz günde, bu oranın da %13-14'ünün AOM'nin pik yaptığı bilinen 3-5. günlerde geliştiği bildirilmiştir.¹ Hastaların %29'unun akut sinüzit tanısını 10 günden önce aldığı bildirilmiştir. Bizim ça-

lışmamızda hastaların %80'i 3-8. günlerde tanı alırken, %50'si 3-5. günlerde tanı almıştı (aralık: 3-17). Akut sinüzit tanısı 10 günden önce %40 hastada konulmuştur (aralık: 4-16). AOM ve akut sinüzit gelişme zamanı literatürle uyumludur.¹

Viral ÜSVE tedavisinde antibiyotik kullanımının faydası gösterilememiştir. Yalnızca bakteriyel enfeksiyon eklendiğinde antibiyotik kullanımı gerektedir. Gereksiz antibiyotik kullanımı antibiyotik direnci oluşmasına neden olmaktadır.¹⁶ Watson ve ark.nın 10 aydan fazla ÜSVE'nu olan hastalarda gereksiz antibiyotik kullanımını araştıran çalışmasında; yaklaşık bir gündür olan mukopürülan nazal akıntı nedeniyle aile hekimlerinin %71'inin, pediatristlerin %51'inin antibiyotik kullandığı saptanmıştır.¹⁷ Linstow ve ark. yapmış olduğu çalışmasında respiratuar semptomlarla başvuran hastaların %38'ine takiplerde antibiyotik başlanması gerekmiştir.¹⁶ Biz çalışmamızda viral ÜSVE ile gelen hastalarımızın hiçbirine antibiyotik tedavisi başlamadık ve bu hastaları yakından takip ederek gereksiz antibiyotik kullanımını azaltmayı hedefledik. Hastalarımızın %36'sına sekonder komplikasyonlar nedeni ile antibiyotik başladık (Çalışma grubu %30, kontrol grubu %43).

Yapılan çalışmalarda, ÜSVE semptomatik tedavisinde kullanılan dekonjestanlar, ekspektoranlar, antitussifler ve antihistaminiklerin çocuklarda etkinliğini gösteren kanıtlar bulunmamaktadır. Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) bu konu hakkında düzenlediği kılavuzda, çocuklarda ÜSVE tedavisinde dekonjestan, antitussif, antihistaminiklerin kullanılmasını önermemektedir.^{18,19} Soğuk algınlığı ilaçlarının nörolojik ve kardiyopulmoner yan etkileri bilinmektedir. Hafif intoksikasyonda ataksi, görsel ve işitsel halusinasyonlar, nistagmus yapabilirken, ilaç doz aşımı olmadan da huzursuzluk, ajitasyon, taşikardi, baş dönmesi yapabilmektedir. Bu ilaçların mortalite ve morbiditesini değerlendiren bir çalışmada 21 süt çocuğunda ani bebek ölümü, 22 hastada inme, 16 hastada hipertansiyon, 1 bebekte kardiyopulmoner arrest rapor edilmiştir.^{19,20}

Biz araştırmamızda, çalışma grubunda mukolitik bir ajan olan ambroksolü kullandık. Ambroksolün aşırı duyarlı olan hastalar haricinde bilinen ciddi bir yan etkisi gösterilmemiştir ve çocuklarda ilaç güvenle kullanılabilir. ¹¹ Çalışma grubu-

muzda hastaların hiç birinde yan etki veya ilaca uyumsuzluk görülmemiştir.

ÜSVE ve kulak enfeksiyonlarında ambroksolün kullanımına yönelik az sayıda çalışma vardır. Flisberg ve ark., üstaki borusunun sürfaktana benzer bir yüzey aktif madde ile örtülü olduğu hipotezini savunmuştur.²¹ Passali ve ark. SOM'li 435 çocuk ve erişkinde ambroksolün tedavideki rolünü araştırmıştır.¹¹ Burun akıntısı, burun tıkanıklığı semptomlarında ve timpanogram bulgularında plaseboya göre anlamlı iyileşme saptanmıştır. Bu yapılan çok merkezli çalışmada, ambroksol tedavisi ile üstaki borusunda bulunan sürfaktan benzeri yüzey aktif maddenin sentezinin uyarıldığı gösterilmiştir.¹¹ Mey ve ark. akut komplike olmayan (viral) boğaz enfeksiyonu tedavisinde, ambroksol çiğneme tabletini semptomlar başladıktan sonra üç gün boyunca hastalara vermiş ve boğaz ağrısı şikâyetlerinin plaseboya göre anlamlı ölçüde azaldığını göstermişlerdir.²² Ambroksol; sekretuar ve sekretomotor aktivasyonu, antioksidan ve antiinflamatuvar özellikleri ile lokal anestejik bir ajandır ve bu çalışmada, lokal olarak farengal inflamasyonu anlamlı ölçüde azalttığı gösterilmiştir.²² Bizim hastalarımızda da ambroksol alanların semptom skorlarındaki iyilik halinde bu mekanizmanın rolü olabileceği düşünülebilir.

Tashiro ve ark., enfekte tavşanlarda intranasal yöntemle pulmoner sürfaktanın virüs aktivitesini suprese ettiğini raporlamıştır.²³ Bu da, respiratuar viral enfeksiyonların tedavisinde pulmoner sürfaktan kullanımının mümkün olduğunu desteklemektedir. Yang ve ark., antioksidan olan ambroksolün pulmoner sürfaktan yapımını arttırarak hava yollarında influenza virüs proliferasyonunu önlediğini bulmuştur.²⁴ Nobata ve ark., ÜSVE ataklarını önlemede ambroksolün rolünü araştırdıkları bir çalışmada, ambroksol 65 yaş ve üstündeki hastalara bir yıl boyunca verilmiş ve ambroksolün plaseboya göre anlamlı olarak ÜSVE atak sayısını azalttığı saptanmıştır.²⁵ Grip aşısı yapılan grupta da, ambroksol ÜSVE atak sayısını anlamlı olarak azaltmıştır. Bu çalışmada, ambroksolün sadece influenzada değil, diğer viral enfeksiyonlarda da etkili olabileceğini ve uzun süreli ambroksol tedavisinin viral enfeksiyonlardan korumada faydası olabileceğini savunmuşlardır.²⁵

Çalışmamızda ambroksol tedavisi iki yaş altında 15 mg/gün, iki yaş üstünde 22,5 mg/gün beş gün süresince verildi. İlk beş günde ÜSYE'nin burun akıntısı, tıkanıklığı, öksürük ve gece öksürüğü semptomlarında anlamlı azalma saptarken; iştahsızlık ve huzursuzluk semptomlarındaki iyileşmede istatistiksel bir fark görmedik. Ayrıca, ambroksol kullanımının komplikasyon gelişimi yönünden anlamlı bir etkisini bulamadık.

Passali ve ark.nın çalışmasında, ambroksol dozu bizim çalışmamızdakine göre yaklaşık 1,5-2 kat yüksek oranda, 15 gün süre ile verilmiş ve timpanogram bulgularında anlamlı iyileşme belirlenmiştir.¹¹ Çalışmamızda, ambroksol onaylanmış klasik dozda verilmiş ve yüksek dozlarının kullanımının emniyeti ile ilgili literatürde daha fazla sayıda kanıt bulamadığımız için, hastalarımıza yüksek doz ilaç kullanılmamıştır.

Ambroksol tedavisinin nonspesifik viral en-

feksiyonlarda önemli etkisi olabilir. Ambroksolün farmakolojik aktivitesi; bronşiyal hava yollarında sürfaktan protein A, mukus proteaz inhibitörü, immünglobulin A ve G'yi arttırmak; inflamatuvar sitokinlerin artmasını baskılamaktır.²⁴ Bizim bu çalışmayla ortaya koyduğumuz, ambroksolün üst solunum yollarındaki semptomları azaltıcı etkisinin aynı mekanizma ile olabileceği düşünülebilir.

Çalışmamız; vaka sayısının azlığı nedeni ile bir kısıtlılığı olmakla birlikte, altı ay-altı yaş arası çocuklarda ÜSYE semptomlarına ve komplikasyonlarına yönelik ambroksolün etkilerini araştıran literatürdeki az sayıdaki çalışmalardan biridir. Araştırmamızın sonuçlarına göre; ambroksolün öksürük, gece öksürüğü gibi ÜSYE semptomlarını azaltmadaki etkisi nedeni ile, altı yaşın altındaki çocuklarda kullanımı düşünülebilir. Ancak ÜSYE'nin komplikasyonlarını önlemede olumlu bir etkisi gözlenmemiştir.

KAYNAKLAR

1. Revai K, Dobbs LA, Nair S, Patel JA, Grady JJ, Chonmaitree T. Incidence of acute otitis media and sinusitis complicating upper respiratory tract infection: the effect of age. *Pediatrics* 2007;119(6):1408-12.
2. Jartti T, Lee WM, Pappas T, Evans M, Lemanske RF Jr, Gern JE. Serial viral infections in infants with recurrent respiratory illnesses. *Eur Respir J* 2008;32(2):314-20.
3. Kvaerner KJ, Nafstad P, Jaakkola JJ. Upper respiratory morbidity in preschool children: a cross-sectional study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;126(10):1201-6.
4. American Academy of Family Physicians; American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery; American Academy of Pediatrics Subcommittee on Otitis Media with Effusion. Otitis media with effusion. *Pediatrics* 2004;113(5):1412-29.
5. Wald E, Guerra N, Byers C. Upper respiratory tract infections in young children: duration of frequency of complications. *Pediatrics* 1991;87(2):129-33.
6. Simasek M, Blandino DA. Treatment of the common cold. *Am Fam Physician* 2007;75(4):515-20.
7. Akkoca Yıldız Ö. [Ambroxol]. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2006;54(Ek 1):3-14.
8. Seifart C, Clostermann U, Seifart U, Müller B, Vogelmeier C, von Wichert P, et al. Cell-specific modulation of surfactant proteins by ambroxol treatment. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005;203(1):27-35.
9. Gillissen A, Schärfling B, Jaworska M, Bartling A, Rasche K, Schultze-Werninghaus G. Oxidant scavenger function of ambroxol in vitro: a comparison with N-acetylcysteine. *Res Exp Med (Berl)* 1997;196(6): 389-98.
10. Pfeifer S, Zissel G, Kienast K, Müller-Quernheim J. Reduction of cytokine release of blood and bronchoalveolar mononuclear cells by ambroxol. *Eur J Med Res* 1997;2(3):129-32.
11. Passali D, Zavattini G. Multicenter study on the treatment of secretory otitis media with ambroxol. Importance of a surface-tension-lowering substance. *Respiration* 1987;51 (Suppl 1):52-9.
12. Hamutcu R, Francis J, Karakoc F, Bush A. Objective monitoring of cough in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2002;34(5):331-5.
13. Öksüz E, Malhan S. Questionnaire for Adult's health-related quality of life. TAPQOL Questionnaire for parents of children aged 1 to 5. In: *Compendium of health related quality of life. Generic instrument*. 1st ed. Ankara: Başkent University Press; 2001. p.975-84.
14. Revai K, Patel JA, Grady JJ, Chonmaitree T. Tympanometric findings in young children during upper respiratory tract infections with and without acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27(4):292-5.
15. Chonmaitree T, Revai K, Grady JJ, Clos A, Patel JA, Nair S, et al. Viral upper respiratory tract infection and otitis media complication in young children. *Clin Infect Dis* 2008;46(6):815-23.
16. von Linstow ML, Holst KK, Larsen K, Koch A, Andersen PK, Høgh B. Acute respiratory symptoms and general illness during the first year of life: a population-based birth cohort study. *Pediatr Pulmonol* 2008;43(6):584-93.
17. Watson RL, Dowell SF, Jayaraman M, Keyserling H, Kolczak M, Schwartz B. Antimicrobial use for pediatric upper respiratory infections: reported practice, actual practice, and parent beliefs. *Pediatrics* 1999;104(6):1251-7.
18. Use of codeine-and dextromethorphan-containing cough remedies in children. American Academy of Pediatrics. Committee on Drugs. *Pediatrics* 1997;99(6):918-20.
19. Woo T. Pharmacology of cough and cold medicines. *J Pediatr Health Care* 2008;22(2):73-9.
20. Carr BC. Efficacy, abuse, and toxicity of over-the-counter cough and cold medicines in the pediatric population. *Curr Opin Pediatr* 2006;18(2):184-8.
21. Flisberg K, Ingelstedt S, Ortegren U. The valve and "locking" mechanisms of the eustachian tube. *Acta Otolaryngol Suppl* 1963;182:57-68.
22. de Mey C, Peil H, Kölsch S, Bubeck J, Vix JM. Efficacy and safety of ambroxol lozenges in the treatment of acute uncomplicated sore throat. *EMB-based clinical documentation Arzneimittel-forschung (Drug Research)* 2008;58(11):557-68.
23. Tashiro M, Beppu Y, Sakai K, Kido H. Inhibitory effect of pulmonary surfactant on Sendai virus infections in rat lungs. *Arch Virol* 1996;141(8):1571-7.
24. Yang B, Yao DF, Ohuchi M, Ide M, Yano M, Okumura Y, et al. Ambroxol suppresses influenza-virus proliferation in the mouse airway by increasing antiviral factor levels. *Eur Respir J* 2002;19(5):952-8.
25. Nobata K, Fujimura M, Ishiura Y, Myou S, Nakao S. Ambroxol for the prevention of acute upper respiratory disease. *Clin Exp Med* 2006;6(2):79-83.