

Krup Tedavisinde Sistemik ve İnhal Steroid Kullanımının Karşılaştırılması

COMPARISON OF SYSTEMIC AND INHALATIONAL STEROIDS AT THE TREATMENT OF CROUP SYNDROME

Demet CAN*, Saniye GÜLLE**, Emel ERDEM***, Tuğrul ÖZCAN****, Ceyhun DİZDARER*****

* Uz.Dr., Dr.Behçet Uz Çocuk Hastanesi Pediatri Kliniği, Şef Yard.,
** Uz.Dr., Dr.Behçet Uz Çocuk Hastanesi Pediatri Kliniği,
*** Asist.Dr., Dr.Behçet Uz Çocuk Hastanesi Pediatri Kliniği,
**** Uz.Dr., Dr.Behçet Uz Çocuk Hastanesi Pediatri Kliniği, Başasis.,
***** Uz.Dr., Dr.Behçet Uz Çocuk Hastanesi Pediatri Kliniği, Şefi, İZMİR

Özet

Amaç: Bu çalışmada krup sendromu olgularının tedavisinde inhale steroid etkisinin sistemik steroid ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: 1.9.1999-31.12.1999 tarihleri arasında Acil Servis'te krup sendromu tanısı alan 26'sı (%53) erkek, 23'ü (%47) kız olan 49 olgu çalışmaya alınmıştır. Başlangıç krup skorları belirlenen olgular iki gruba ayrılmıştır. Otuziki olgudan oluşan, inhale budesonide kullanılan Grup I, 17 olgudan oluşan parenteral deksametazon kullanılan Grup II olarak adlandırılmıştır. Birinci gruba inhale budesonid (1 mg), ikinci gruba intra muskuler deksametazon (0.6 mg/kg) bir doz uygulanmıştır. Her iki grubun başlangıçta ve uygulamadan 15., 30., 60. ve 120. dakika sonrası krup skorları kaydedilmiştir.

Bulgular: Her iki grupta tedavi ile başlangıç skoruna göre 15., 30., 60. ve 120. dakika krup skorlarında düşme kaydedilmiştir. Gruplar arasında yaş, cins ve başlangıç krup skoru yönünden anlamlı farklılık saptanmaz iken başlangıç skoruna göre 15 dakika skorundaki farklılık Grup I'de (1.8 ± 0.9) Grup II'ye (1.2 ± 0.6) göre anlamlı olarak belirgin bulunmuştur ($p < 0,05$).

Sonuç: Krup sendromu tedavisinde inhale steroidlerin sistemik steroidler kadar etkili olduğu ve bu etkinin sistemik steroidlere göre daha hızlı başladığı düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Krup sendromu, Çocukluk çağı, İnhal steroid, Deksametazon

T Klin Allerji Astım 2001, 3:45-49

Summary

Purpose: The aim of this study is to compare the effects of inhalational steroids used for the treatment of croup syndrome.

Materials and Methods: The study is performed on total of 49 patients (M/F=26/23) who are accepted to emergency servis between 1.9.1999-31.12.1999 and diagnosed as croup syndrome. After determination of the croup syndrome scores at the beginning, the patients are grouped into two. Thirty-two patients that used inhalational steroids is Group I and 17 patients that used systemic steroids is Group II. Group I patients received inhalational budesonide (1 mg), Group II received intramuscular dexamethasone (0.6 mg/kg), one shot. After giving medication, we have recorded the croup scores at 15.,30., 60. and 120. Minutes for both groups.

Findings: There wasn't a meaningful statistical difference between groups according to age, sex and basal croup scores. We have found decrease in croup scores at 15., 30.,60., 120. Minutes compared to the beginning scores at both of the groups. There's a statistically meaningful difference between Group I (1.8 ± 0.9) and Group II (1.2 ± 0.6) at the comparison of basal and 15. minute croup scores ($p < 0,05$).

Results: We concluded that inhalational steroids are as effective as systemic steroids and this effectivity starts quicker than systemic steroids.

Key Words: Croup syndrome, Childhood, Inhalational steroids, Dexamethasone

T Klin J Allergy-Asthma 2001, 3:45-49

Geliş Tarihi: 18.07.2001

Yazışma Adresi: Dr.Saniye GÜLLE
Dr.Behçet Uz Çocuk Hastanesi
Pediatri Kliniği, İZMİR

¶ Bu çalışma 10-12 Mayıs 2000 tarihlerinde İstanbul'da yapılan I. Ulusal Çocuk Solunum Yolu Hastalıkları Kongresi'nde sunulmuştur.

T Klin J Allergy-Asthma 2001, 3

Krup sendromu; akut başlayan inspiratuar stridor, boğuk ses ve havlar tarzda öksürük ile karakterize larinks ve trakeanın inflamatuvar reaksiyonları için kullanılan bir terimdir. Başta infeksiyonlar olmak üzere, mekanik ve allerjik nedenlerle meydana gelebilir. Çocukluk yaş grubunda en sık virus enfeksiyonlarına bağlı krup sendromu görülür.

45

Her yıl 6 yaş altı 100 çocuktan 3 tanesine krup tanısı konmakta ve bunların yaklaşık %1'i hastaneye yatırılmaktadır. Hastaneye yatırılan bu çocuklardan sadece %1-5'i mekanik ventilatör desteğine ihtiyaç duyar, geriye kalanı tıbbi tedavi ile iyileşir. Tedavide yeterli hidrasyon, soğuk buhar uygulaması, rasemik epinefrin nebulizasyonu yanısıra sistemik steroid kullanımı da yer almaktadır (1).

Özellikle parenteral tek doz deksametazon, belirgin klinik düzelmeye ve hastane yatış süresinde kısalmaya neden olmasından dolayı tercih edilmektedir. Son yıllarda nebulize steroid kullanımının da krup tedavisinde etkili olduğu ileri sürülmektedir (2).

Çalışmamızda; kruplu hastaların ayaktan tedavisinde, sistemik steroid ile nebulize steroid tedavisinin etkinliğinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi Acil Servisi'nde 1.9.1999-31.12.1999 tarihleri arasında yapılmıştır. Pediatrik Medikal Acil servis niteliğinde olan servisimizde krup olgularına öncelikle buhar uygulanmakta, yeterli yanıt alınamayan ya da ciddi solunum güçlüğü gösteren olgulara intramüsküler deksametazon yapılmaktadır. Bu uygulamalar sonrasında gözlem bölümünde kısa süre izlenen olgular arasında klinik düzelmeye göstermeyenler yatırılmaktadır.

Çalışmaya 3 ay-5 yaş arasında olan, boğuk ses, inspiratuar stridor, havlar tarzda öksürük ile karakterize krup sendromu tanısı alan ve en az 15 dakika soğuk buhar tedavisinden sonra Tablo 1'de gösterilen krup skoru 3'ün üstünde bulunan olgular alınmıştır (minimum 0; maksimum 17) (3). Birden fazla "wheezing" öyküsü olan, yabancı cisim aspirasyonu şüphesi olan, kronik akciğer hastalığı ve/veya pnömonisi bulunan hastalar ve krup skoru 12'nin üzerinde olanlar çalışmaya alınmamıştır.

Çalışma ekibinde üç pediatri uzmanı ve iki asistan yer almıştır. Çalışmaya alınan 49 olgunun yaş, cins, başlangıç krup skoru kaydedilmiştir. Olgular iki gruba ayrılmıştır. Grup I'i oluşturan 32 olguya inhale budesonid 1mg/2cc dozda 2cc serum fizyolojik ile 4cc'ye tamamlanarak (pulmicort nebules® 0,5 mg=1cc) jet nebulizatör (Porta

Tablo 1. Krup semptom skoru*

Semptomlar ve Bulgular	Evreleme	Puan
Inspiratuar stridor	Yok	0
	Steteskopla duyulabilen	1
	Ajitasyon varlığında	2
	İstirahatte	3
	Ağır	4
Öksürük	Yok	0
	Ajitasyon varlığında	1
	İstirahatte krup tablosu	2
Çekilmeler	İstirahatte ağır krup tablosu	3
	Yok	0
	Hafif	1
	Orta	2
Dispne	Ağır	3
	Yok	0
	Hafif	1
	Orta	2
Renk	Belirgin	3
	Normal	0
	Siyanoze (Oda havasında)	2
	Siyanoze (O2 verilirken)	4

* Krup skorlama sistemi Husby ve arkadaşları (3) tarafından hazırlanmıştır gibidir.

Neb®) ve maske ile uygulanmıştır. Grup II'yi oluşturan 17 olguya ise deksametazon 0,6 mg/kg dozda intramüsküler olarak uygulanmıştır. Uygulamadan hemen önce (0'nci dakika) ve uygulamadan 15, 30, 60 ve 120 dakika sonrası krup skorları kaydedilmiştir. Gözlem odasında 120 dakika boyunca izlenen olguların 0., 15., 30., 60., ve 120. dakikalardaki krup skorları önce kendi aralarında sonra diğer grup ile karşılaştırılmıştır.

Çalışmaya alınan her iki gruptaki olgulara tedavi tek doz olarak verilmiştir, tekrar edilmemiştir. Olgular 120. dakikanın sonunda son kez araştırmacılar tarafından değerlendirilmiş ve krup skoru 4'ün üstünde olanlar hastaneye yatırılmıştır. Krup skoru 4 ve altında olanlar gerekli tedavi ve izlem bilgileri verilerek evlerine gönderilmişlerdir.

Bulguların istatistiksel değerlendirilmesinde Student t, ki-kare ve ANOVA yöntemleri kullanılmıştır. Yaş ve grup skorları ortalama±SD olarak gösterilmiştir.

Bulgular

Çalışmaya alınan 49 olgunun 26'sı (%53) erkek ve 23'ü (%47) kız olup yaşları 3 ay ile 84 ay

Tablo 2. Çalışmaya alınan olguların tedavi gruplarına göre karakteristik özelliklerinin dağılımı

	İnhale Budesonid Grubu	Deksametazon Grubu	p
Hasta Sayısı	32 (% 65)	17 (% 35)	
Erkek Sayısı	15 (% 46)	9 (% 54)	0.26
Yaş (ay)	26.3±18.8 ay	24.6±22.3 ay	0.08
Başlangıç Krup Skoru	7.0±2.2	8.2±3.5	0.06

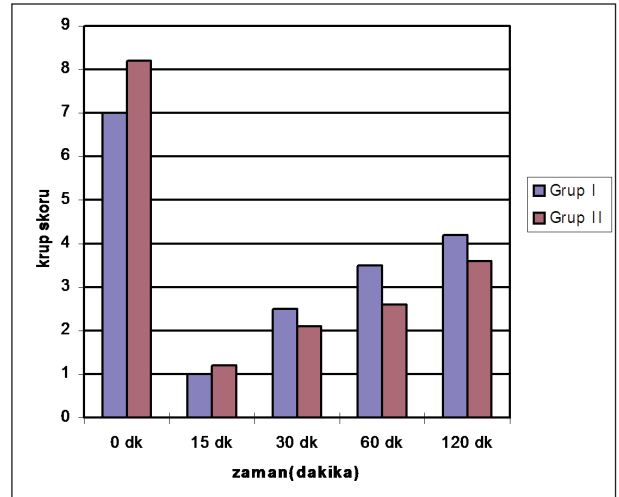
Tablo 3. Krup skorundaki azalmanın tedavi gruplarına göre dağılımı

	Grup I	Grup II	p
15.dakika	1,8±0,9	1,2±0,6	0,01
30.dakika	2,5±1,3	2,1±1,5	>0,05
60.dakika	3,5±1,4	2,6±1,6	>0,05
120.dakika	4,2±1,3	3,6±2,1	>0,05

arasında (ortalama 25,7±19,8 ay) değişmektedir. Olguların yaş, cins ve başlangıç krup skorları Tablo 2'de gösterilmiştir. Bu değerler arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Başlangıç skorları alındıktan sonra tedavi gruplarına göre budesonid ya da deksametazon verilen olgular, 15. dakika, 30. dakika, 60. dakika ve 120. dakika tedavi izlem basamaklarında değerlendirilmişlerdir. Her iki tedavi grubunun başlangıç ve tedavi izlem basamaklarında elde edilen ortalama krup skorları Tablo 3'te gösterilmiştir. Hem inhale budesonid hem de deksametazon tedavisinden sonra hastaların ortalama krup skorları giderek düşmüştür. Grupların krup skorları karşılaştırıldığında hem budesonid grubunda ($p<0,01$) hem de deksametazon grubunda ($p<0,01$) anlamlı olarak tedaviye yanıt alındığı saptanmıştır.

Başlangıç krup skoruna göre tedavi izlem basamaklarının her birindeki krup skorundaki farklılık, tedavi gruplarına göre incelenmiştir (Şekil 1). İki çalışma grubu karşılaştırıldığında; budesonid grubunda 15. dakika skorundaki fark, deksametazon grubuna göre anlamlı olarak belirgindir ($p<0,01$). Buna karşın çalışma grupları arasında 30., 60. ve 120. dakikada saptanan krup skorların-

**Şekil 1.** Tedavi basamaklarında krup semptom skorundaki değişimler

daki düşme anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Çalışmaya alınan olguların arasından krup skoru 4'ün üstünde olanlar Grup I'de 5 olgu, Grup II'de 7 olgu olmak üzere toplam 12 olgu hastaneye yatırılmıştır. Hastaneye yatırılan olgular, klinik bulguları tamamen düzelmiş olarak 48 saat sonra taburcu edilmiştir. Hastaneye yatırılan ve yatırılmayan tüm olgular değerlendirildiğinde çalışma ve izlem sırasında tedaviye bağlı komplikasyon ya da yan etki kaydedilmemiştir.

Tartışma

Kruplu çocukların büyük çoğunluğunda klinik hafif seyirli olup tıbbi tedavi gerektirmeksizin hastalık kendi kendini sınırlar. Tedavi gerektiren %15-20 olguda günümüzde de en sık kullanılan soğuk buhar tedavisidir. Ancak etkisi kısa süreli olup çocuktaki ajitasyonu arttırarak solunum sıkıntısını arttırabilmektedir (4). Rasemik epinefrin ilk kez 1966 yılında kullanılmış, sonra da yaygın kullanım alanı bulmuştur. İlaç uygulandıktan 10-30 dakika sonra havayolu obstrüksiyonunu azaltmakta, etkisi 2 saatten kısa sürmekte olup, sık tekrarlanması gerekmektedir. O nedenle en büyük dezavantajı sık tekrarlara bağlı taşikardi gelişmesi ve rebound etkisidir (5).

Krup tedavisinde steroidlerin kullanımı 1952'lerden önceye dayanmaktadır. Ancak o yıllarda yapılan çalışmalar bir steroidün diğerine üstün-

lüğünü göstermek amacıyla yapılmıştı (6). Daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda yarılanma ömrünün 36-54 saat olması, dolayısıyla etki süresinin uzun olması nedeniyle deksametazon ilk tercih edilen steroid olmuştur (7). 1970 yılından sonra yapılan çeşitli çalışmalarda orta ve ağır olgularda kullanılması önerilen parenteral tek doz 0,6 mg/kg deksametazonun akut semptomların gerilemesine neden olduğu ve hastanede kalış süresini kısalttığı gösterilmiştir. İntramuskuler uygulanan tek doz deksametazonun 15 dakika sonra plazma seviyesi yükselmeye başlamakta, etkisinin başlaması 2-3 saati bulmaktadır. Daha düşük dozlardaki deksametazonun etkinliğini araştıran çalışmalar yeterli görünmemektedir (8). Deksametazonun yineleyen dozlarıyla adenovirus pnömonisi riskini arttırdığını belirten çalışmalar bulunmaktadır (9).

Bazı çalışmalar hastaneye kabul edilen hafif-orta şiddetteki olgulara rasemik epinefrin uygulamasından sonra taburcu edilirken hem rebaund etkiden korunmak, hem de sonraki 24-48 saat süresince solunum distressini azaltmak amacıyla im. tek doz deksametazon uygulamasının önerilebileceğini göstermektedir. Oral deksametazon kullanımının im. kullanımı kadar etkili olduğuna inanılmasına rağmen hastane dışı kullanımı söz konusu olduğunda sekonder enfeksiyon riski açısından sakıncalı bulunduğu önerilmemektedir (7,8).

1990 yılından sonra pseudokruplu olgulara jet nebulizatörle budesonid uygulamasına ilişkin çalışmalar yapılmış ve birçok klinikte uygulama alanı bulmuştur. Uygulamalar tek doz 2, 4 veya 8 mg olarak yapılmıştır. Her üç doz arasında da klinik etki ve etki süresi açısından farklılık bulunmamıştır (10).

Nebulize budesonid ile nebulize adrenalinin karşılaştırıldığı çift kör bir çalışmada bu farklı iki tedavi uygulanan gruplar arasında etki ve güvenilirlik bakımından fark bulunmamıştır (11).

Hafif veya orta derece kruplu, 0,6 mg/kg ağızdan deksametazon verilen 3 ay-5 yaş arası çocuklara nebulize budesonidin kliniksel katkısını belirlemek amaçlı bir çalışma yapılmıştır. Oral deksametazon verilen 35 hastanın 21'ine budesonid (2mg) inhaler, 14'üne plasebo verilmiştir. Budesonid alan grupta, plasebo grubuna göre önemli klinik düzelme tespit edilmiştir. Sonuç

olarak nebulize budesonid ve oral deksametazon ile kombine tedavinin krup semptomlarında sadece oral deksametazondan daha hızlı iyileşme sağlamıştır. Kruplu çocuklar için budesonidten sonraki daha hızlı gelişme daha az çocuğun hastaneye yatırılacağı umudunu vermektedir (12).

Kruplu çocuklarda nebulize budesonidle tedavi, semptomları azaltır ancak budesonidin krup için geleneksel tedavi olan deksametazon ile nasıl karşılaştırılacağı ve hastaneye yatırılma oranını düşürüp düşürmeyeceği kesin değildir. Buna yönelik yapılan çift kör bir çalışmada, ılımlı-ciddi kruplu 144 çocuk üzerinde çalışılmıştır. Çocuklar rasemik epinefrin ve bir doz (4 mg) nebulize budesonid (48 çocuk), 0,6 mg/kg im deksametazon (47 çocuk) veya plasebo (49 çocuk) ile tedavi edilmişlerdir. Kas içi deksametazon veya nebulize budesonidli tedavi; plasebo veriliminden daha hızlı iyileşme vaad etmektedir. Herhangi bir glukokortikoidle tedavi daha az hastaneye yatışla sonuçlanmıştır (13).

Bizim yapmış olduğumuz çalışmada; başlangıç skorları alındıktan sonra tedavi gruplarına göre budesonid ya da dexametazon verilen olgular; 15.dk, 30. dk, 60. dk ve 120. dk tedavi izlem basamaklarında değerlendirilmişlerdir. Hem inhale budesonid hem de im deksametazon tedavisinden sonra hastaların ortalama krup skorları giderek düşmüştür. Her iki grubun tedaviye yanıtında istatistiksel olarak fark yoktur. Ancak başlangıç grup skoruna göre tedavi izlem basamaklarının her birindeki krup skoru farklılığı incelendiğinde; iki grubun skorunda benzer düşüş olmasına rağmen budesonid alanlarda 15. dk skorundaki fark deksametazon grubuna göre anlamlı olarak belirgindi. 30, 60 ve 120. dakikada saptanan krup skorundaki düşme anlamlı farklılık göstermemiştir.

Sonuç olarak krup sendromu tedavisinde inhale steroidlerin sistemik steroidler kadar etkili olduğu ve bu etkinin sistemik steroidlere göre daha hızlı başladığı düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Lebecque P. Childhood croup. *Pediatr Pulmonol* 1997 May; 23(5):370-4.
2. Klassen TP, Feldman ME, Watters LK, Sutcliffe T, Rowe P. Nebulized budesonide for children with mild to moderate croup. *N Engl J Med* 1994 May;331:285-4.

3. Husby S, Agertoft L, Mortensen S, Pedersen S. Treatment of croup with nebulized steroid (budesonide): a double blind, placebo controlled study. *Arch Dis Child* 1993 Mar;68:352-3.
4. Klassen TP. Recent advances in the treatment of bronchiolitis and laryngitis. *Pediatr Clin North Am* 1997 Feb;44(1):249-61.
5. Macdonald WB, Geelhoed GC. Management of childhood croup. *Thorax*. 1997 Sep;52(9): 757-9.
6. Yates RW, Doull IJ. A risk-benefit assessment of corticosteroids in the management of croup. *Drug Saf* 1997 Jan; 16(1):48-7.
7. Jaffe DM. The treatment of croup with glucocorticoids. *N Engl J Med* 1998 Aug 20;339(8):553-5.
8. Sitzman SJ, Fiechtner HB. Treatment of croup with glucocorticoids. *Ann Pharmacother* 1998 Sep;32(9):973-4.
9. Freedman ES. Corticosteroids for the treatment of croup. *J Fam Pract* 1999 Dec;48(12):998-9.
10. Roberts GW, Master VV, Staugas RE, Raftos JV, Parsons DW, Coulthard KP, Martin AJ. Repeated dose inhaled budesonide versus placebo in the treatment of croup. *J Pediatr Child Health* 1999 Apr;35(2):170-4.
11. Fitzgerald D, Mellis C, Johnson M, Allen H, Cooper P, Van Asperen P. Nebulized budesonide is as effective as nebulized adrenaline in moderately severe croup. *Pediatrics* 1996 May;97(5):722-4.
12. Klassen TP, Watters LK, Feldman ME, Sutcliffe T, Rowe PC. The efficacy of nebulized budesonide in dexamethasone-treated outpatients with croup. *Pediatrics* 1996 Apr; 97(4):463-4.
13. Johnson DW, Jacobson S, Edney PC, Hadfield P, Mundy ME, Schuh S. A comparison of nebulized budesonide, intramuscular dexamethasone, and placebo for moderately severe croup. *N Engl J Med* 1998 Aug;20 339:8 498-5.