

Krup Tedavisinde Nebulize Budesonid ve İntramuskuler Deksametazonun Karşılaştırılması

A COMPARISON OF NEBULISED BUDESONIDE AND INTRAMUSCULAR DEXAMETHASONE FOR CROUP TREATMENT

Dr.Bülent ÜNAY*, Dr.Emre TAŞÇILAR*, Dr.Halil İbrahim AYDIN*, Dr.Okan ÖZCAN**

* Yrd.Doç., Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,

** Prof., Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, ANKARA

Özet

Amaç: Kruplu hastalarda nebulize budesonid ve intramuskuler deksametazonun etkinliğini değerlendirmek.

Materyal ve Metod: Krup tablosu bulunan 3 ay-6 yaş arası çocuklar çalışma kapsamına alındı. Hastalar rasgele üç gruba ayrıldılar: nebulize budesonid grubu (n=33), intramuskuler deksametazon grubu (n=37) ve soğuk buhar tedavi grubu (n=35). Hastalar tedavi öncesinde ve tedaviyi takiben 6., 12. ve 24. saatlerde Westley krup skoru ile değerlendirildiler.

Bulgular: Grupların özellikleri benzer bulundu. Budesonid ve deksametazonla tedavi edilen hastalar soğuk buharla tedavi edilenlere oranla krup skorunda daha hızlı düzelmeye gösterdiler.

Sonuç: Kruplu hastalarda nebulize budesonid ve intramuskuler deksametazon eşit oranda klinik düzelmeye sağlamıştır. Benzer etkiler olması nedeniyle ucuzluk ve kolay uygulanabilirlik açısından intramuskuler deksametazon krup tedavisinde ilk tercih edilen tedavi olmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Nebulize budesonid, İntramuskuler deksametazon, Krup

T Klin Pediatri 2002, 11:10-14

Summary

Purpose: To assess the efficacy of nebulised budesonide and intramuscular dexamethasone in patients with croup.

Materials and Methods: Children with a clinical syndrome consistent with croup aged 3 months to 6 years were recruited for the study. Patients were allocated randomly to three groups: nebulized budesonid (n=33), intramuscular dexamethasone (n=37) and cold mist (n=35). The children were assessed with Westley croup score before treatment and then 6th, 12th and 24th hours after treatment.

Results: The characteristics of groups were similar at base line. Patients treated with budesonide or dexamethasone had a greater improvement in croup scores than those given cold mist therapy.

Conclusions: In patients with croup, treatment with intramuscular dexamethasone or nebulised budesonide resulted in equally clinical improvement. Based on the similar outcomes intramuscular dexamethasone is the preferred intervention because of its ease of administration and lower cost.

Key Words: Nebulised budesonide, Intramuscular dexamethasone, Croup

T Klin J Pediatr 2002, 11:10-14

Krup, çocukluk yaş grubunda en sık rastlanan solunum yolu hastalıklarından birisidir. Altı yaşından küçük çocuklarda krup insidansı %1.5 ile %6 arasında değişirken, yatarak tedavi oranları da %1.5 ile %31 arasında bildirilmektedir (1-3).

En çok 6 ay- 4 yaş arası çocuklarda görülen hastalığa viral enfeksiyonlar yol açmaktadır. En sık rastlanan etken parainfluenza virus olmakla beraber, influenza virus, respiratory syncytial virus ve rhinovirusler de benzer klinik tablolar oluşturabilmektedir (4,5). Hastalığın başlıca klinik

bulguları geceleri daha belirgin olan kaba ses, havlar tarzda öksürük ve inspiratuar stridorudur. Bu semptomların larinks ödemi sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. Hastalığın öncesinde genellikle birkaç gün süren nonspesifik üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü vardır. Epiglottit, bakteriyel trakeit ve yabancı cisim varlığı ayırıcı tanıma mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

Hastalığın tedavisinde çeşitli tedavi rejimleri denenmiş ve bunların birçoğu halen uygulanmaktadır. Buhar tedavisi en eski ve en çok

uygulanan yöntemlerden birisidir (6). Racemic adrenalin hastalarda geçici bir rahatlama sağlasa da uzun süreli yararı gösterilememiştir (7). Günümüzde en sık kullanılan ve en çok yüz güldürücü sonuçlar elde edilen tedavi rejimi glukokortikoid tedavisidir (8,9). Kairys ve arkadaşları 1989 da yaptıkları meta-analitik klinik çalışmada oral glukokortikoidlerin ciddi kruplu çocuklarda endotrakeal intubasyon ihtiyacını azalttığını tespit etmişlerdir (10). Değişik çalışmalarda nebulize budesonidin plaseboya oranla daha etkili olduğu ortaya konmuş ve bu hastalarda hospitalizasyon oranları ve sürelerinin azaldığı belirtilmiştir (11-14). Aulsebrook ve arkadaşlarının yaptığı meta-analitik klinik çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiş ve çeşitli yollardan verilen deksametazon ve budesonidin plaseboya oranla belirgin düzelme sağladığı saptanmıştır (15).

Bu çalışmanın amacı kruplu hastalarda nebulize budesonid, intramuskuler deksametazon ve soğuk buhar tedavisinin etkinliğini araştırmak ve çocukluk yaş grubunda sık rastlanan bir hastalık olan krupla en uygun tedavi şeklini saptamaktır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya Ekim 1998 ve Eylül 2000 tarihleri arasında Gülhane Askeri Tıp Akademisi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Kliniğinde krup tanısıyla tedavi edilen 117 hasta alındı. Çalışma grubu 3 ay-6 yaş arasındaki hastalardan oluşturuldu. İnspiratuar stridoru, havlar tarzda öksürüğü, Westley Krup Skoru 3 ve üzerinde olan hastalara krup tanısı konularak çalışma kapsamına alındı. Epiglottit tanısı alan, kronik respiratuar hastalığı ve immun yetmezliği olan, yabancı cisim saptanan, iki hafta öncesine kadar kortikosteroid tedavisi alan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma kapsamına alınan hastalar randomize olarak üç gruba ayrıldı: Birinci gruba tek doz 4 mg nebulize budesonid, ikinci gruba tek doz intramuskuler 0,6 mg/kg deksametazon üçüncü gruba da 12 saat süreyle aralıklı buhar tedavisi uygulandı. Nebulize budesonid 0,5 ile 0,8 mikron arasında buhar üretebilen nebulizer (HICO 806 E-

Tablo 1. Krup skorlama sistemi*

Semptom	Skor	Kümülatif skor
Stridor		
Yok	0	
Ajite olduğunda	1	
Sakinken	2	2
Retraksiyon		
Yok	0	
Hafif	1	
Orta	2	
Ciddi	3	5
Hava girişi		
Normal		0
Azalmış		1
Belirgin azalmış	2	7
Oda havasında siyanoz		
Yok	0	
Ajite olduğunda	4	
Sakinken	5	12
Bilinç düzeyi		
Normal		0
Disoryantasyon	5	17

*Westley CR, Cotton EK, Brook JG. Nebulised racemic epinephrine by IPPB for the treatment of croup: a double-blind study. AJDC. 1978; 132: 484-487.

EH, Köln, Almanya) aracılığıyla 20 dakika süreyle yüz maskesi yardımıyla uygulandı. Hastaların hepsi en az 24 saat süreyle hospitalize edildi. Tedaviye cevap kriteri olarak Westley ve arkadaşlarının geliştirdiği krup skoru baz alındı (16) (Tablo 1). Krup skoru gelişte, 6. saatte, 12. saatte ve 24. saatte ölçüldü. Tüm hastalarda lateral nazofarenks grafisi çekildi. Hasta ailelerine tedavi hakkında bilgi verilerek yazılı izin alındı.

İstatistiksel değerlendirmede tek yönlü ANOVA, "post hoc" işlemlerde LSD testi kullanıldı.

Sonuçlar

Çalışma süresince krup tanısı alan 117 hastanın 12 si çeşitli nedenlerle çalışma dışı bırakıldı. Çalışma kapsamına alınan 105 hastanın 58 i erkek 47 si kızdı. En küçük hasta 3 aylıkken, en büyük hasta 6 yaşındaydı. Hastaların 22 si (%21) daha önce krup geçirmişti ve 53 ünde (%50) üst solunum yolları enfeksiyonu bulguları vardı (Tablo 2).

Tablo 2. Hastaların özellikleri

Bulgular	Budesonid	Deksametazon	Buhar
Hasta sayısı	33	37	35
Yaş (ay)*	21(8-27)	19(7-28)	20(8-29)
Solunum sayısı (dakika)*	34(28-42)	33(27-40)	36(26-42)
Kalp hızı (vuru/dakika)*	144(110-173)	146(113-167)	143(119-169)
Oksijen saturasyonu (%)*	96(95-98)	97(96-98)	97(95-98)
Vücut ısısı (°C)	38,1(37,0-39,8)	37,8(36,8-40,1)	38,3(37,1-40,0)
Semptom süresi (saat)*	16(2-36)	18(1-32)	19(2-29)
Daha önce krup geçiren hasta (%)	7(21)	7(19)	8(23)
Üst solunum yolu enfeksiyonu bulgusu olan hasta (%)	17(52)	18(49)	18(51)

*Ortalama

Krup sıklığının mevsimsel dağılımına bakıldığında, hastalığın en çok kış aylarında (%44), en az ise yaz aylarında (%12) görüldüğü saptandı (Tablo 3). Radyolojik bulgular incelendiğinde 62 (%59) hastanın lateral nazofarenks grafisinde subglottik stenoz saptandı. Krup skoru açısından çalışma grupları değerlendirildiğinde geliş değerleri açısından gruplar arası istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı. 6, 12 ve 24. saatlerdeki krup skor ölçümleri arasında deksametazon ve budesonid gruplarında benzer sonuçlar elde edilirken, buhar tedavisi grubunda krup skorları diğer gruplara oranla anlamlı olarak yüksek bulundu (Tablo 4). Rekürren krup öyküsü olan hastalarda da benzer sonuçlar alındı ve budesonid ile deksametazon grubunda tedavi oranları daha yüksek bulundu (Tablo 5). Hospitalizasyon süresi açısından hastalar karşılaştırıldığında, deksametazon ve budesonid grubunda buhar tedavisi grubuna oranla hastanede kalış süresi anlamlı olarak düşük bulundu. Taburcu olduktan sonra bir hafta içinde krup nedeniyle tekrar acil servise başvuran hasta sayıları her üç grupta da benzerdi (Tablo 6).

Tablo 3. Mevsimsel dağılım

İlkbahar	19 (% 18)
Yaz	13 (% 12)
Sonbahar	27 (% 26)
Kış	46 (% 44)

Tartışma

Çalışmamızda nebulize budesonid ve intramuskuler deksametazonun krup tedavisinde benzer etkileri olduğu, ancak her iki glukokortikoidin de buhar tedavisine oranla daha etkili olduğu bulundu. Krup skoru geliş değerleri açısından gruplar arasında fark bulunmazken 6. saatte budesonid ve deksametazon gruplarında sırasıyla 4,1 ve 4,3 değerleri elde edilirken buhar tedavisi grubunda krup skoru 5,7 olarak ölçüldü. İstatistiksel olarak anlamlı olan bu fark 12. ve 24. saatlerdeki ölçümlerde devam etti. Rekürren krup öyküsü olan hastalarda da benzer sonuçlar elde edildi. Klassen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da benzer sonuçlar alınmış, nebulize budesonid ve oral deksametazonun krup tedavisinde birbirlerine

Tablo 4. Gelişte ve tedavi sonrasındaki krup skorlarının karşılaştırılması

	Budesonid	Deksametazon	Buhar	P
Geliş	7.2(6,1-7,9)	6.7(6,0-7,7)	6.8(6,1-7,8)	>0.05
6.saat	4.1(3,7-4,6)	4,3(3,6-4,6)	5.7(4,7-6,1)	<0.05*
12.saat	3.2(2,8-3,7)	3.3(2,7-3,7)	4.1(3,7-4,6)	<0.05*
24.saat	2.2(1,8-2,4)	2.3(2,0-2,5)	3.2(2,6-3,6)	<0.05*

*Bu anlamlılık budesonid ve deksametazon grubu ortalamalarının buhar grubu ortalamasından daha düşük olmasından kaynaklanmıştır.

Tablo 5. Rekürren krup geçiren hastalarda krup skorlarının karşılaştırılması

	Budesonid	Deksametazon	Buhar	P
Geliş	7,0(6,2-7,7)	7,1(6,1-7,8)	6,9(6,2-7,9)	>0,05
6.saat	4,2(3,6-4,5)	4,4(3,4-4,7)	5,9(4,5-6,2)	<0,05*
12.saat	3,4(2,9-3,6)	3,4(2,7-3,8)	4,3(3,6-4,5)	<0,05*
24.saat	2,3(1,6-2,7)	2,2(1,9-2,4)	3,3(2,5-3,9)	<0,05*

*Bu anlamlılık budesonid ve deksametazon grubu ortalamalarının buhar grubu ortalamasından daha düşük olmasından kaynaklanmıştır.

Tablo 6. Hastalarda hospitalizasyon süreleri ve tekrar başvuran hasta sayıları

	Budesonid	Deksametazon	Buhar	P
Hospitalizasyon Süresi(gün)*	1,8(1,0-2,8)	1,7(1,0-2,9)	2,9(1,4-3,7)	<0,05**
Bir hafta içinde krup tanısıyla tekrar başvuran hasta sayısı	2	1	2	

*Ortalama

**Bu anlamlılık budesonid ve deksametazon grubu ortalamalarının buhar grubu ortalamasından daha düşük olmasından kaynaklanmıştır.

üstünlüğü olmadığı saptanmıştır (14). Johnson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise nebulize budesonid ve intramuskuler deksametazonun plasebodan daha etkili olduğu bulunurken, intramuskuler deksametazonun nebulize budesonide oranla daha hızlı düzelme sağladığı bildirilmiştir (13). Yapılan başka bir klinik çalışmada ise 0,15 mg/kg gibi düşük dozda verilen oral deksametazonun bile krup tedavisinde etkili olduğu ileri sürülmüştür (16).

Tüm bu çalışmaların sonuçları çalışmamızda olduğu gibi glukokortikoidlerin krup tedavisinde etkili olduğunu göstermektedir. Glukokortikoidler antiinflamatuvar etkileri aracılığıyla laringeal mukozadaki ödemi azaltmak suretiyle faydalı olmaktadır (17). Çalışmamızda da nebulize budesonid ve intramuskuler deksametazon arasında benzer sonuçlar elde edilmiş ve iki glukokortikoidin birbirlerine üstünlüğü olmadığı bulunmuştur. Her iki ilaç grubunda da yan etki nedeniyle tedavi kesilmesine gerek duyulmamıştır. Nebulize budesonid deksametazona oranla daha pahalı bir tedavi ve uygulaması daha zor bir yöntemdir. Nebulize budesonid uygulaması için nebulizer cihazına gereksinim duyulmakta ve işlem 10-15 dakika sürmekte, bu esnada çocuğa maske

takılmakta, bu da huzursuzluk yaratmaktadır. Bu nedenle benzer sonuçlar elde edilmesi nedeniyle ucuz ve kolay bir yöntem olan deksametazon uygulaması daha akılcı bir yol gibi görünmektedir. Deksametazon, krup tedavisinde üzerinde en çok araştırma yapılan en çok kullanılan kortikosteroiddir. Oral veya parenteral kullanım arasında belirgin bir klinik farklılık saptanmamış ve literatürde bu farkı ortaya koyan bir çalışmaya rastlanmamıştır (17).

Hastaların genel özellikleri incelendiğinde hastalığın en sık kış aylarında (%44) görüldüğü tespit edildi. Krup etkeni olan virüs enfeksiyonlarında artış olması nedeniyle krup insidansının da kış aylarında arttığı bilinen bir durumdur (18). Hastaların yarıya yakınında üst solunum yolu enfeksiyon bulgusu saptanmamıştır. Klasik kitaplarda da hastalarda respiratuvar semptomların olabileceği; ancak bu semptomların çoğunlukla hafif düzeyde görüldüğü belirtilmektedir (19). Lateral nazofarenks grafisinde vakaların %59 unda subglottik stenoz saptanması da bu tetkikin krup tanısında destekleyici bir bulgu olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak çalışmamızda krup tedavisinde nebulize budesonid ve intramuskuler

deksametazon tedavisinin her ikisinin de etkili olduğunu bulunmuştur. Bu nedenle kullanım kolaylığı ve fiyat avantajı yönünden intramuskuler deksametazon kullanımının daha akılcı bir tedavi olacağı değerlendirilmektedir.

KAYNAKLAR

- Denny FW, Murphy TF, Clyde WA, Collier AM, Henderson FW. Croup: an 11 year study in pediatric practice. *Pediatrics* 1983; 71: 871-6.
- To T, Young W. Hospitalizations for croup in Ontario. *Clin Invest Med* 1994; 17: A25.
- Marx A, Torok TJ, Holman RC, Clarke MJ. Pediatric hospitalizations for croup: biennial increases associated with human parainfluenza virus 1 epidemics. *J Infect Dis* 1997; 176: 1423-7.
- Henrickson KJ, Kuhn SM, Savatski LL. Epidemiology and cost of infection with human parainfluenza virus types 1 and 2 young children. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 770-9.
- Orenstein DM. Acute inflammatory upper airway obstruction. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia: WB Saunders Company, 2000: 1274-8.
- Skolnik NS. Treatment of croup: a critical review. *Am J Dis Child* 1989; 143: 1045-9.
- Waisman Y, Klein BL, Boenning DA, Young GM, Chamberlain JM, O'Donnell R, et al. Prospective randomized double-blind study comparing L-epinephrine and racemic epinephrine aerosols in the treatment of laryngotracheitis (croup). *Pediatrics* 1992; 89: 302-6.
- Landau LI, Geelhoed GC. Aerosolized steroids for croup. *N Engl J Med* 1994; 331: 322-3.
- Tibbals J, Shann FA, Landau LI. Placebo controlled trial of prednisolone in children intubated for croup. *Lancet* 1992; 340: 745-8.
- Kairys SW, Olmstead EM, O'Connor GT. Steroid treatment of laryngotracheitis: a metaanalysis of the evidence from randomised trials. *Pediatrics* 1989; 83: 683-93.
- Husby S, Agertoft L, Mortensen S, Pedersen S. . Treatment of croup with nebulised steroid (budesonid): a double blind, placebo controlled study. *Arch Dis Child* 1993; 68: 352-5.
- Klassen TP, Feldman ME, Watters LK, Sutcliffe T, Rowe PC. Nebulised budesonide for children with mild to moderate croup. *N Engl J Med* 1994; 331: 285-9.
- Johnson DW, Jacobson S, Edney PC, Hadfield P, Mundy ME, Schuh S. A comparison of nebulised budesonide , intramuscular dexamethasone and placebo for moderately severe croup. *N Engl J Med* 1998; 339: 498-503.
- Klassen TP, Craig WR, Moher D, Osmond MH, Pasterkamp H, Sutcliffe T, et al. Nebulised budesonide and oral dexamethasone for treatment of croup. *JAMA* 1998; 279: 1629-32.
- Ausejo M, Saenz A, Pham B, Kellner JD, Johnson DW, Moher D, Klassen TP. The effectiveness of glucocorticoids in treating croup: meta-analysis. *BMJ* 1999; 319: 595-600.
- Westley CR, Cotton EK, Brook JG. Nebulised racemic epinephrine by IPPB for the treatment of croup: a double-blind study. *AJDC*. 1978; 132: 484-7.
- Malhotra A, Krilov RL. Viral croup. *Peds in Rev* 2001; 22: 5-12.
- Geelhoed GC, Turner J, Macdonald WBG. Efficacy of a small single dose of oral dexamethasone for outpatient croup: a double blind, placebo controlled clinical trial. *BMJ* 1996; 313: 140-2.
- Hazinski TA. Acquired disorders of causing inspiratory obstruction. In: Rudolph AM, Hoffman IE, Rudolph CD, editors. *Rudolph's Pediatrics*. Stamford: Appleton and Lange, 1996; 1633-4.

Geliş Tarihi: 19.02.2001

Yazışma Adresi: Dr. Bülent ÜNAY
GATA Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,
06018Etlik, ANKARA
bulunay@hotmail.com