



MUĞLA SITKI KOÇMAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Solunum zorluğu ile başvuran pediyatrik yaş grubundaki hastalarda oluması beklenen kardiyak yükün Pro-BNP değeri ile değerlendirilmesi

Dr. Ece BAYRAKTAR GAZELCİ

Tıpta Uzmanlık Tezi

Muğla 2019



MUĞLA SITKI KOÇMAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Solunum zorluğu ile başvuran pediyatrik yaş grubundaki hastalarda oluması beklenen kardiyak yükün Pro-BNP değeri ile değerlendirilmesi

Dr. Ece BAYRAKTAR GAZELCİ

Tıpta Uzmanlık Tezi

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi Sibel TİRYAKİ

Bu Tez, MSKÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 19/077/02/3/4 nolu proje numarası ile desteklenmiştir

Muğla 2019

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

MUĞLA SITKI KOÇMAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Ece BAYRAKTAR GAZELCİ 'ye ait "Solunum zorluğu ile başvuran pediyatrik yaş grubundaki hastalarda oluması beklenen kardiyak yükün Pro-BNP değeri ile değerlendirilmesi" adlı çalışma jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

İmza

Jüri başkanı Prof. Dr. Can Naci KOCABAŞ
Üye Öğr. Üyesi Dr. Sibel TIRYAKI
Üye Prof. Dr. Ertürk LEVENT



ETİK KURUL ONAYI: Bu çalışma için, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 12.07.2018 tarihli toplantısı 11/I sayılı karar ile etik onayı alınmıştır.

BAP ONAYI: Bu çalışmanın bütçesi Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 19/077/02/3/4 proje no ile Doktora Tez Projesi olarak sağlanmıştır.



ÖNSÖZ

Bu çalışmamda emeklerinden dolayı teşekkür borçlu olduğum çok insan bulunmaktadır.

Tez çalışmamın yazımında yol gösterici fikirleri, yapıcı önerileri ve eleştirileri ile değerli zamanını esirgemeyerek bana her fırsatta yardımcı olan hocam, tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Sibel Tiryaki'ye,

Uzmanlık eğitimim süresince eğitimim için emek veren Anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Can Naci Kocabaş başta olmak üzere, Prof. Dr. Haşim Olgun, Prof. Dr. Nurcan Cengiz, Prof. Dr. Fatih Mehmet Azık, Doç. Dr. Nilay Hakan, Dr. Öğr. Üyesi Hatice Topal, Dr. Öğr. Üyesi Yaşar Topal, Dr. Öğr. Üyesi Ulviye Kırılı, Dr. Öğr. Üyesi Özkan İlhan ve hastanemiz çocuk uzman hekimlerine,

Güzel bir çalışma ortamına sahip olmamı sağlayan tüm asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Tezimin istatistik analizleri için yardımlarını esirgemeyen Dr. Şehbal Yeşilbaş Üçüncü'ye,

Sevgi ve desteklerini her zaman hissettiğim, bu zorlu süreçte yanımda olan annem, babam ve kardeşime, ve tüm uzmanlık eğitimim süresince, fedakarlığı, anlayışı ve sevgisi ile yanımda olan sevgili eşim ve çalışma arkadaşım Dr. Emre Burak GAZELCİ'ye ve tatlı kızım Defne'yegönül'den teşekkür ederim.

Dr. Ece BAYRAKTAR GAZELCİ

ÖZET

Amaç:Çalışmamızda kalp yetmezliğinin şiddetini gösteren bir belirteç olan serum NT-ProBNP seviyelerinin, bronşiolit nedeniyle ortaya çıkan solunum zorluğunun şiddetine göre değişip değişmediğinin gösterilmesi ve solunum zorluğunda kullanılan bronkodilatörlerin, serum NT-ProBNP değerleri üzerine olası etkisinin gösterilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya pediatrik acil servise ve pediatri polikliniklerine solunum zorluğu ile başvuran 1 ile 36 ay arasındaki, akut bronşiolit tanısı alan 112 hastanın ve 39 olgudan oluşan kontrol grubunun tedavi verilmeden önce kaydedilen vital bulgular ve NT-ProBNP değerleri karşılaştırılmıştır. Bronşiolit hastalarında kullanılabilen bronkodilatörlerin, klinik düzelme sağlandıktan sonra kaydedilen vital bulgular ve NT-ProBNP değerleri üzerinde oluşturabileceği etkisi araştırılmıştır.

Bulgular:Bronşiolit tanılı hastalarda, kalp tepe atımı ve NT-ProBNP değeri kontrol grubundan yüksek bulundu. Bronşiolit hastalarında solunum zorluğu derecesi yükseldikçe, hastaların kalp tepe atımı, solunum sayısı ve serum NT-ProBNP değerleri yükselmiş bulundu. Klinik düzelme sağlanan bronşiolit hastalarının kalp tepe atımları, solunum sayıları azaldı ancak kontrol grubundan halen yüksekti. Klinik düzelme sağlansa bile hastaların NT-ProBNP değeri değişmedi, bu durum salbutamol verilme frekansından etkilenmedi.

Sonuç: Akut bronşiolitli hastalarda, hastalığın başlangıcında mevcut olan klinik durumlarının ağırlığının, kalp üzerinde oluşan yükü etkilediği ancak verilen yoğun salbutamol tedavisinin kalp üzerinde yüklenme oluşturmadığı tespit edildi.

Anahtar Kelimeler:Akut Bronşiolit, Solunum Zorluğu, Kardiyak Yüklenme, Taşikardi, N-Terminal Pro-Brain Natriüretik Peptid, NT-ProBNP, natriüretik peptitler, Salbutamol

ABSTRACT

Aim: The aim of this study was to determine whether the serum NT-ProBNP level, which are the determinants of the heart failure, predicted the severity of Bronchiolitis without additional pathology in Children. Second aim of this study was to show the possible effect of bronchodilators used in respiratory distress on serum NT-ProBNP values.

Material and Methods: The study included, vital signs and serum NT-ProBNP levels from 39 healthy Children and 112 patients diagnosed with acute bronchiolitis at pediatric emergency department and pediatric outpatient clinic. We wanted to investigate the effects of bronchodilators used on bronchiolitis on vital signs and NT-ProBNP values.

Results: In patients diagnosed with bronchiolitis, has higher heart rate and NT-ProBNP levels than the control group. As the degree of respiratory distress increased in patients with bronchiolitis, heart rate, respiratory rate and serum NT-ProBNP levels were elevated. Despite the clinical signs of bronchiolitis healed, heart rate and respiratory rate decreased but were still higher from the control group. Even if clinical improvement was achieved, the NT-ProBNP value of the patients did not change, which was not affected by the frequency of salbutamol administration.

Conclusion: In patients with acute bronchiolitis, it was determined that the clinical severity present at the beginning of the disease affected the load on the heart; but the frequent salbutamol treatment did not cause any load on the heart.

Keywords: Acute Bronchiolitis, Respiratory distress, Cardiac overload, Tachycardia, N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide, NT-ProBNP, natriuretic peptides, Salbutamol

İÇİNDEKİLER

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI.....	
ÖNSÖZ.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
SİMGE VE KISALTMALAR.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
TABLolar DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. AKUT BRONŞİOLİT;.....	3
2.1.1. AKUT BRONŞİOLİT; KLİNİK TANIMI.....	3
2.1.2. AKUT BRONŞİOLİT; EPİDEMİYOLOJİSİ.....	3
2.1.3. AKUT BRONŞİOLİT; ETİYOLOJİSİ.....	3
2.1.4. AKUT BRONŞİOLİT; PATOFİZYOLOJİSİ.....	5
2.1.5. AKUT BRONŞİOLİT; LABORATUAR TETKİKLERİ.....	6
2.1.6. AKUT BRONŞİOLİT; KLİNİK BULGULARI.....	6
2.1.7. AKUT BRONŞİOLİT KLİNİK DERECELENDİRMESİ.....	7
2.1.8. AKUT BRONŞİOLİT; HASTANEYE SEVK VE YATIŞ ÖLÇÜTLERİ.....	8
2.1.9. AKUT BRONŞİOLİT RİSK FAKTÖRLERİ.....	10
2.1.10. AKUT BRONŞİOLİT; KOMPLİKASYONLARI.....	10
2.1.11. AKUT BRONŞİOLİT; TEDAVİ YAKLAŞIMI.....	11
2.2. İNFANTLARDA SOLUNUM ZORLUĞUNUN DİĞER NEDENLERİ.....	14
2.3. NATRİÜRETİK PEPTİTLER.....	14
2.3.1. BRAİN NATRİÜRETİK PEPTİT, BNP ve NT-ProBNP.....	15
2.3.2. BRAİN NATRİÜRETİK PEPTİT YÜKSEKLİĞİ, KARDİYAK VE NON-KARDİYAK NEDENLER.....	17
2.3.3. SOLUNUM SİSTEMİ VE BNP İLİŞKİSİ.....	18
2.3.4. NT-ProBNP NORMAL DEĞERLERİ.....	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	20
3.1. ETİK KURUL ONAYININ ALINMASI.....	20
3.2. ÇALIŞMA GRUBUNUN OLUŞTURULMASI.....	20

3.3.	HASTALARIN İZLEMİ VE VERİLERİN TOPLANMASI.....	21
3.4.	HASTALARLA İLGİLİ KLİNİK VERİLERİN TOPLANMASI.....	22
3.5.	ÖRNEKLERİN ALINMASI VE ÇALIŞILMASI.....	23
3.6.	İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	23
4.	BULGULAR.....	25
5.	TARTIŞMA.....	46
7.	SONUÇLAR.....	55
8.	KAYNAKLAR	57



SİMGE VE KISALTMALAR

ANP: Atrial Natriüretik Peptit

BNP: Brain Natriüretik Peptit

CNP: C-tip natriüretik peptit

NT-ProBNP: Amino terminal Pro Brain Natriüretik Peptit

KTA: Kalp tepe atımı

RSV: Respiratuvar Sinsityal virüs

SpO₂: Oksijen saturasyonu

HHFNC: Humidified High-flownasalcannulatherapy, Yüksek akım nazal kanülüksijenasyon tedavisi

FİO₂: Fraction of inspired oxygen, solunan havadaki oksijen yüzdesi

mRDAI: Modifiye Respiratuvar Distress Assessment Instrument

CRP: C-Reaktif Protein

PAAG: posterioranterior akciğer grafisi

ADH: Antidiüretik hormon

PHT: Pulmoner hipertansiyon

ROS: Reaktif oksijen türleri

pg/ml: pikogram/mililitre

ng/L: nanogram/litre

1 pg/ml = 1 ng/L

ŞEKİLLER DİZİNİ

Grafi1: Alt hava yolları histolojik görüntüler (36)	6
Grafi2: Salbutamol atak tedavisi	36
Grafi3: Sistemik steroid tedavisi	36
Grafi4: Antibiyotik tedavisi	37
Grafi5: C-Reaktif Protein değeri	38
Grafi6: CRP değeri ile Antibiyotik kullanım ilişkisi.....	39
Grafi7: Kullanılan Antibiyotik yüzdeleri	40
Grafi8: Hasta alt gruplarında tedavide kullanılmış salbutamol sıklığı.....	40



TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Kuzey Amerika’da yatan hastalarda nazofarengeal sürüntülerden elde edilen virüsler (28)	4
Tablo 2: Türkiye’den viral bronşiolit etkenleri surveyans çalışması (30)	4
Tablo 3: Modifiye respiratuar distress assesment instrument (mRDAI) (Toplam puana göre hastalar sınıflandırılmaktadır).....	8
Tablo 4: Türk Toraks derneği, akut bronşiolit skorlaması (Hasta, saptanan en ağır kriterin olduğu ağırlık derecesinde kabul edilir.)	8
Tablo 5: BNP ve NT-ProBNP özellikleri (81)	16
Tablo 6: Iowa üniversitesinin 2012’ yayınladığı referans aralıkları (111).	19
Tablo 7: Hasta ve kontrol grubunun demografik verileri.....	25
Tablo 8 :Hastaların ve kontrol grubunun başvuru anındaki vital bulguları.....	26
Tablo 9: Solunum zorluğuna göre oluşturulmuş hasta gruplarının tedavileri sonrasında, solunum zorluğu geriledikten sonra kaydedilen vital bulguları ve kontrol grubunun vital bulguları	26
Tablo 10: Hasta grubu ve kontrol grubunun başvuru anındaki ve tedavi sonrasındaki serum NT-ProBNP değeri (pg/ml)	27
Tablo 11: Solunum zorluğuna göre oluşturulmuş hasta alt gruplarının ve kontrol grubunun demografik özellikleri.....	27
Tablo 12: Solunum zorluğuna göre oluşturulmuş hasta alt gruplarının tedavi öncesi ve sonrası vital bulguları ve serum NT-ProBNP değerleri ortalamaları	29
Tablo 13: Bronşiolit tanısı alan tüm hastalarda tedavi öncesi ve sonrası vital bulgular ve serum NT-ProBNP değeri	30
Tablo 14: Hafif bronşiolit tanılı hasta alt grubunda tedavi öncesi ve sonrası vital bulgular ve serum NT-ProBNP değeri	30
Tablo 15: Orta bronşiolit tanılı hasta alt grubunda tedavi öncesi ve sonrası vital bulgular ve serum NT-ProBNP değeri	31
Tablo 16: Ağır bronşiolit tanılı hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası vital bulgular ve serum NT-ProBNP değeri	32
Tablo 17: Hafif bronşiolit alt grubunun ile orta bronşiolit alt grubunun vital bulguları ve serum NT-ProBNP değeri açısından değerlendirilmesi	32
Tablo 18: Hafif bronşiolit alt grubunun ile ağır bronşiolit alt grubunun vital bulguları ve serum NT-ProBNP değeri açısından değerlendirilmesi	33
Tablo 19:Hafif bronşiolit alt grubunun ile kontrol grubunun vital bulguları ve serum NT-ProBNP değeri açısından değerlendirilmesi	33
Tablo 20: Orta bronşiolit alt grubunun ile ağır bronşiolit alt grubunun vital bulguları ve serum NT-ProBNP değeri açısından değerlendirilmesi	34
Tablo 21: Orta bronşiolit alt grubunun ile kontrol grubunun vital bulguları ve serum NT-ProBNP değeri açısından değerlendirilmesi	34
Tablo 22: Ağır bronşiolit alt grubunun ile kontrol grubunun vital bulguları ve serum NT-ProBNP değeri açısından değerlendirilmesi	35
Tablo 23: Solunum zorluğuna göre oluşturulmuş hasta alt gruplarına uygulanan tedaviler. 38	
Tablo 24: Solunum zorluğuna göre oluşturulmuş hasta gruplarının ve kontrol grubunun demografik özellikleri.....	38

Tablo 25: C-Reaktif protein (CRP) sonucu ile antibiyotik kullanım ilişkisi	39
Tablo 26: Kullanılan antibiyotiklerin dağılımı	39
Tablo 27: Hasta alt gruplarında tedavide kullanılmış salbutamol sıklığı	40
Tablo 28: Salbutamol verilme sıklığına göre 2 gruba ayrılan hastaların vital bulgular ve serum NT-ProBNP değerleri açısından karşılaştırılması	41
Tablo 29: Orta bronşiolit grubunda sık ve seyrek salbutamol tedavisi alan hastaların vital bulgular ve serum NT-ProBNP değerleri	42
Tablo 30: Ağır bronşiolit grubunda sık ve seyrek salbutamol tedavisi alan hastaların vital bulgular ve serum NT-ProBNP değerleri	42
Tablo 31: Seyrek salbutamol tedavisi verilmiş hastalarda tedavi öncesi ve sonrasında vital bulguları ve NT-ProBNP değeri	43
Tablo 32: Sık salbutamol tedavisi verilmiş hastalarda tedavi öncesi ve sonrasında vital bulguları ve NT-ProBNP değeri	44
Tablo 33: Hafif bronşiolit alt grubunda olan ve seyrek salbutamol tedavisi alan hastaların tedavi öncesi ve sonrası vital bulgular, serum NT-ProBNP değerlerinin karşılaştırılması.....	44
Tablo 34: Orta bronşiolit alt grubunda olan ve seyrek salbutamol tedavisi alan hastaların tedavi öncesi ve sonrası vital bulgular, serum NT-ProBNP değerlerinin karşılaştırılması.....	44
Tablo 35: Ağır bronşiolit alt grubunda olan ve seyrek salbutamol tedavisi alan hastaların tedavi öncesi ve sonrası vital bulgular, serum NT-ProBNP değerlerinin karşılaştırılması.....	45
Tablo 36: Orta bronşiolit alt grubunda olan ve sık salbutamol tedavisi alan hastaların tedavi öncesi ve sonrası vital bulgular, serum NT-ProBNP değerlerinin karşılaştırılması.....	45
Tablo 37: Ağır bronşiolit alt grubunda olan ve sık salbutamol tedavisi alan hastaların tedavi öncesi ve sonrası vital bulgular, serum NT-ProBNP değerlerinin karşılaştırılması.....	45

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut bronşiolit, bebeklik ve erken çocukluk döneminde görülen, viral etmenlerin neden olduğu bir alt solunum yolu enfeksiyonudur(1). Küçük hava yollarında oluşan akut enflamasyon, ödem ve nekroz sonucu dökülen epitelyum artıklarının ve artmış mukus salgısı sonucunda hava yollarında daralma ve hava akımında azalma görülür. Hastalarda yapılan fizik muayenede hışıltı, takipne, sibilanronküsler, hava hapsi, öksürük görülmektedir.

En sık etken respiratuvar sinsityal virüstur. Tüm dünyada 5 yaş altı çocuklarda, bir yıl içinde 34 milyon yeni vaka görüldüğü bildirilmiştir. Tüm hastaların 3-4 milyonunun hastane yatışı yapıldığı ve 199 bin ölümlle sonuçlanan vakalar görüldüğü bildirilmiştir(2). Gelişmekte olan ülkelerde, ABD gibi, hayatın ilk 12 ayında hastane yatışlarının en sık sebebidir(3). Sık karşılaşılan ve yüksek morbidite ve mortaliteye neden olan bu hastalıkta uygulanan tedavi yaklaşımlarının etkinliği çok tartışılmıştır. Birçok meta-analizle incelenmiş ve destekleyici tedavi ön plana gelmiştir. Amerikan pediatri akademisinin son yayınlanan kılavuzunda, hastalığın tanınması, solunum zorluğunun derecesinin belirlenmesi ve anamnez, fizik muayene ve pulse oksimetre ile değerlendirilme önerilmektedir(4). Dünya Sağlık Örgütü, akut solunum yolları enfeksiyonlarında solunum zorluğunun derecelendirilmesini önerir (5). Belirlenen hastalığın şiddetine göre tedavi yaklaşımı değişmektedir.

Edinilmiş veya konjenital kalp hastalıklarının yarattığı kalp yetmezliğinde oluşan bulgular, bronşiolit gibi pulmoner hastalıklardaki bulgulara benzemektedir. Sadece öykü alınması ve fizik muayene ile ayırıcı tanı yapmak zor olabilir. Kardiyak hastalıkların ayırıcı tanısının yapılabilmesi ve/veya solunum zorluğu olan hastalarda gelişebilecek kalp yetmezliğinin tanınması için yıllardan beri kalp yetmezliği hastalarında tanı ve takipte kullanılan bir marker olan natriüretik peptitler (Brain natriüretik peptit (BNP) ve amino terminal- Pro- Brain natriüretik peptit (NT-ProBNP)) kullanılabilir (6, 7, 8). Solunum zorluğunda, kardiyak stresin belirteci olan natriüretik peptitlerin yükselmesinin nedeni olarak hipoksi suçlanmıştır. Hipoksi ve hipoksiye sekonder gelişen pulmoner vazo konstrüksiyon, pulmoner hipertansiyon,

sağ ventriküler yüklenme ve/veya sağ ventrikül disfonksiyonu ile BNP ve NT-ProBNP değerlerinin yükseldiği belirlenmiştir (9).

Birçok çalışmada, pulmoner hastalıklar ile kardiyak orjinli hastalıklarda natriüretik peptit konsantrasyonları karşılaştırılmış ve kardiyak orjinli hastalıklarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (10-15). Bazı çalışmalarda, pulmoner hastalığı olan grubun sağlıklı kontrollerden yüksek BNP değerleri bulunmasına rağmen (16), bazılarında pulmoner hastalıklarla kontrol grubu arasında fark bulunamamıştır (12,13). Akut bronşiolit hastalarında solunum zorluğu şiddetinin kalp üzerindeki etkisinin, natriüretik peptitler kullanılarak değerlendirildiği çalışma sayısı ise oldukça azdır (15,16)

Bu sebeple solunum zorluğu ile hastanemize başvuran 1-36 ay arasındaki akut bronşiolit tanısı alan hastalarda, oluşması beklenen kardiyak yüklenmenin NT-ProBNP değeri ile değerlendirilmesi planlanmıştır.

Solunum zorluğu derecesinin ve uygulanan tedavinin kalp üzerinde yaratabileceği yüklenmeyi tespit etmek amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.AKUT BRONŞİOLİT;

2.1.1. AKUT BRONŞİOLİT; KLİNİK TANIMI

Bronşiolit; yüksek morbiditeliama düşük mortaliteli bir alt solunum yolu enfeksiyonudur. Bronşiolit için kesin kabul görmüş tanı kriterleri ve yaş aralığı yoktur. 2006 da Amerikan pediatri akademisi (AAP) ile birlikte Avrupa solunum cemiyeti (ERS) Bronşiolit'i; "2 yaş altındaki çocuklarda üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları ile birlikte solunum zorluğu ve hışıltı varlığı" olarak tanımlamışlardır (17). Son yıllarda Amerika ve Avrupa'da yayınlanan birkaç yayında yalnızca 12 ay ve altındaki çocuklar için bronşiolit tanımlanmıştır (18-21).

2.1.2. AKUT BRONŞİOLİT; EPİDEMİYOLOJİSİ

Amerika'da tüm 1 yaş altındaki tüm çocukların %20'si bronşiolit tanısı ile bir dönem takip edilmektedir (22). Kış aylarında infantların en sık hastaneye yatış nedenidir. Tüm hastaların %2-3'ü bronşiolit nedeniyle hastaneye yatırılarak takip edilmektedir. Amerika'da yılda 100.000 çocuğun bu hastalık nedeniyle takip edildiği ve toplam maliyetin 1,73 milyar olduğu bildirilmiştir (23). Çocuk yoğun bakım yatış nedenlerinde birinci sıradadır. Tüm dünyada 5 yaş altı çocuklarda, bir yıl içinde 34 milyon yeni vaka görüldüğü bildirilmiştir. Tüm hastaların 3-4 milyonunun hastane yatışı yapıldığı ve 199 bininin ölümle sonuçlandığı bildirilmiştir (2). 12 ay altındaki her 100000 çocuktan Amerika'da 5,3'ü, Birleşik Krallık'ta2.9'uRespiratuvar Sinsityal Virüs (RSV) enfeksiyonuna bağlı oluşan bronşiolite bağlı solunum yetmezliği nedeniyle ölmektedir (24,25).Ülkemizde 1987 yılından itibaren "Akut Solunum Yolu Enfeksiyonlarının Kontrolü Programı" yürütülmektedir. Aralık 2004 tarihinde yayımlanmış olan "Ulusal Hastalık Yüğü ve Maliyet Etkililik Projesi"ne göre Türkiye'de 0-14 yaş çocuk ölümlerine baktığımızda, nedenler içinde ikinci sırada alt solunum yolu enfeksiyonları vardır (26).

2.1.3. AKUT BRONŞİOLİT; ETİYOLOJİSİ

Bronşiolit kış aylarında epidemiler yapar. Ekim ve mayıs ayları arasında sık görülür (27). Son yıllardaki moleküler tanı testlerindeki gelişmeler sonrasında bronşiolite

neden olan virüslerin tayini yapılabilmektedir. Mevsim ve coğrafik bölgelerdeki farklılıklara rağmen en sık görülen patojen RSV'dir (%50-80). RSV'yi Human Rhinovirus(%5-25) takip etmektedir (28) (Tablo1). Human bocavirus sıklıkla ko-patojen olarak bulunurken, nadiren tek bir ajan olarak izole edilmiştir.

Tablo 1: Kuzey Amerika'da yatan hastalarda nazofarengeal sürüntülerden elde edilen virüsler (28)

Virüs	Tip	Sıklık	Sık görüldüğü mevsim
Respiratuvar Sinsityal virüs	A-B	%50-80	Kasım - nisan arası
Human Rhinovirus	Grup A/B/C	%5-25	Bahar - güz
Parainfluenza virüs	Tip3(en sık) Tip 1 / 2 /4	%5-25	Bahar - güz
Human metapnömovirus	Subgrup A-B	%5-10	Kış sonu - bahar
Coronavirus	OC43, 229E, NL63, HKU1	%5-10	Kış - bahar
Adenovirus	50den fazla serotip	%5-10	Tüm yıl
İnfluenza virus	A-B	%1-5	Kasım - nisan arası
Enterovirus	Echovirus/ coxsackievirus	%1-5	Haziran - ekim arası

Türkiye'de 55 bronşiolit tanısı alan çocukta virüs etiyojisi araştırılmış ve %85,5 hastada virüs izole edilmiş. Hastaların %45,5 hastada respiratuvar sinsityal virüs en sıklıkla karşılaşılan virüs olmuş. RSV'yi takiben %16,4 ile Rhinovirus ve %14,5 ile insan metapnömovirus izole edilmiştir. (29).

Türkiye'de 2016 yılında 2 yaş altı çocuk yaş grubunda yapılmış olan 177 vakalık başka bir çalışmada en sık etkenler aşağıdaki gibi saptanmıştır (30) (Tablo 2).

Tablo 2: Türkiye'den viral bronşiolit etkenleri sürveyans çalışması (30)

Virüs	Hastalar n (%)	Tek enfeksiyon n (%)
RespiratuvarSinsityal virüs A/B	101 (57.1)	53 (30.0)
Human Rhinovirus	48 (27.1)	18 (10.1)
İnfluenza virus A/B	23 (13.0)	7 (3.9)
Human bocavirus	16 (9.0)	0
Human metapnömovirus	7 (4.0)	5 (2.8)
Adenovirus	7 (4.0)	0
Parainfluenza virüs 1/4	6 (3.4)	3 (1.7)
Coronavirus	5 (2.8)	2 (1.1)
Enterovirus	1 (0.6)	0

Türkiye’de 2009-2015 yılları arasında yapılmış bir çalışmada respiratuvar sinsityal virüs A ve B genotipik dağılımları araştırılmış. RSV A (n=479), RSV B (n=135) ye göre daha sıklıkla görülmüştür. Bu hastalarda sıklıkla NA1, ON1, BA9 genotipleri görülmüştür (31).

Küçük bir çocukta alt solunum yolu enfeksiyonu ayırıcı tanısında Bordetella pertussis, Chlamydia trachomatis veya Mycoplasma pneumoniae dahil edilmesine rağmen bakterilerin bronşiolitin bir nedeni olarak birincil rolü olduğuna dair herhangi bir kanıt bulunamamıştır. Haemophilus influenzae tip b veya Streptococcus pneumoniae gibi viral ve bakteriyel patojenlerle ko-enfeksiyon, genellikle konjuge polisakkarit aşularının yaygın kullanımı sonrasında nadirdir (28). Bir başka virüsle ko-enfeksiyon oranları%6-30 arasındadır (32). Hastalığın ciddiyeti, hastane yatışında uzama, hipoksemi, tekrarlayan ataklar ko-enfeksiyon olgularında yüksektir (23,24). Çalışmalar; asemptomatik çocuklarda üst solunum yollarından elde edilen örneklerde %30 oranında bir veya birkaç adet patojen virus saptanabileceğini göstermiştir (33,34).

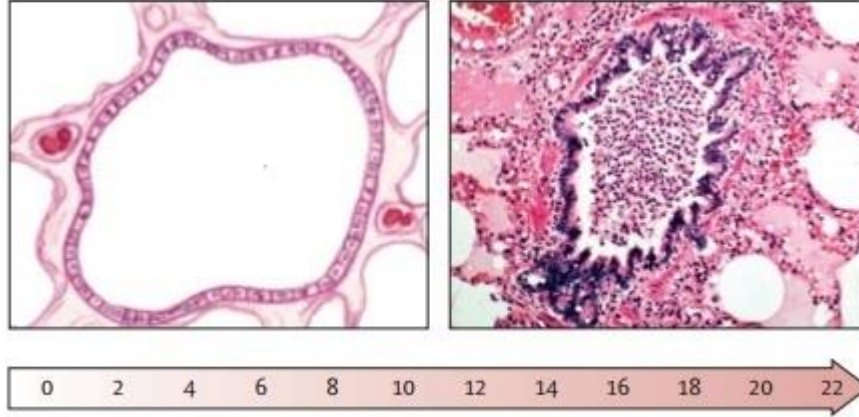
2.1.4. AKUT BRONŞİOLİT; PATOFİZYOLOJİSİ

Hastalığın patofizyolojisinde; bronşial enflamasyon, beyaz kan hücrelerinin göçü, submukozal ödem karakteristiktir.

Enfeksiyon solunum yollarına virus içeren damlacık inhalasyonu ile başlar.4-6 günlük inkübasyon süresi sonrasında, nazal epitelde viral replikasyon başlar ve rinore, konjesyon, beslenme bozukluğu görülebilir. %50 orasında ateş yüksekliği olabilir. Günler içinde alveol içinde pnömositlere kadar enfeksiyon ilerler.

RSV yüzeyinde bulunan F-G glikoproteinler hedef hücrelere tutunur (28). Hastalarda etiolojideki organizmanın hava yolu epitel hücrelerinde yol açtığı nekroz ve sililerde bozulma sonucu inflamatuvar bir yanıt oluşur. Polimorfonükleer hücre ve lenfositlerin peribronşial alana göçü ile yıkım artar. Submukoza ve destek dokularda ödem oluşur. Ölen hücrelerin ve mukusun lümen içinde birikimi ile küçük hava yollarında obstrüksiyon görülür. Hava yollarında oluşan obstrüksiyon derecesine göre hava hapsi ve atelettazi görülebilmektedir(35).

Grafi1: Alt hava yolları histolojik görüntüler (36)



2.1.5. AKUT BRONŞİOLİT; LABORATUAR TETKİKLERİ

Akut bronşiolitte beklenen belirgin bir laboratuvar bulgusu yoktur. Amerikan pediyatri akademisi, akut bronşiolit tanısının öykü ve fizik muayene bulgularıyla konulması gerektiğini, ağır vakalar dışında radyolojik tetkikler ve etkenin gösterilmesi için laboratuvar incelemelerinin yapılmasına gerek olmadığını bildirir (17).

Tam kan sayımı viral enfeksiyonla uyumlu, prokalsitonin ve CRP gibi değerlerin ise negatif bulunması beklenir. Tam kan sayımı ve akut faz reaktanlarının bakılması bakteriyel enfeksiyonun ayırdı için gerekebilir. Ağır solunum zorluğu olan hastalarda ileri solunum desteği için kan gazı değerlendirilmesi önerilmektedir. Uzamış ateş yüksekliği, SpO₂ de düşüklük olan hastalarda PAAG değerlendirilmesi önerilir. Burun-nazofarengal sürüntüden etkene yönelik hızlı enzimatik test, antijen saptama veya PCR çalışması, yapılacak olan tedavinin seçimi için önemlidir.

2.1.6. AKUT BRONŞİOLİT; KLİNİK BULGULARI

Kliniğe hasta genellikle burun akıntısı gibi viral üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları ile başvurur. Sıklıkla takipne, hışıltı, solunum zorluğu ve şiddetli öksürük gözlenir. Prematürite öyküsü olan bebekler apne ile de başvurabilir. Beslenme problemleri, oral alımda azalma sıklıkla görülebilmektedir. Solunum zorluğu olan hastalarda, ekspiryum süresinde uzama, interkostal – suprasternal kaslarda çekilme, burun kanadı solunumu, karın solunumu, inleme ve takipne görülebilir. Burun

tıkanıklığı solunum zorluğunu arttırabilir. Hastaların üçte birinde 39 dereceyi geçmeyen ateş yüksekliği görülür. Oskültasyonda inspiratuar krepatasyon ve/veya ekspiratuar sibilans alınır.

Akut bronşiolitte semptomlar 2-3 gün içerisinde artıp, ortalama 7-10 gün içerisinde hastalık geçirilir. Öksürük haftalarca devam edebilir. 2 hafta içinde semptomların gerilemesi beklenir, %10-20 vakada şikayetler 3-4 haftaya kadar devam edebilir (37).

2.1.7. AKUT BRONŞİOLİT KLİNİK DERECELENDİRMESİ

Amerikan pediatri akademisi, akut bronşiolit tanısı alan hastalarda yatış yapılmasına karar vermek için solunum zorluğunun derecelendirilmesini önermektedir (17). Hastalığı ciddiyetinin belirlenmesitedavi planlanmasında doktorlara yol göstermektedir. Bronşiolitte klinik skorlama birçok kaynakta, farklı şekilde yapılmıştır. Solunum zorluğu için yapılmış skorlamaların karşılaştırıldığı çalışmalar gösteriyor ki, ortalama 5-7 parametrenin değerlendirildiği birçok farklı derecelendirme aracı kullanılmaktadır. Bu araçların birçoğu henüz resmi olarak doğrulanmamıştır. Ayrıca, klinik şiddetin değerlendirilmesi ölçüm yapan kişiler arasında önemli ölçüde değişebilir (38). Bronşiolit için yapılabilen bu skorlamalar arasından en uygun olanlar aşağıda anlatılmıştır.

Dünya Sağlık Örgütü, akut solunum yolları enfeksiyonlarında solunum zorluğunun derecelendirilmesinin öneminden bahsetmektedir (39). Son yıllarda Respiratuar Distress Assessment Instrument (RDAI) yerine sıklıkla kullanılan Modifiye RDAI skorlaması kullanılmaktadır. Yoğun bakım gerektiren hastaların erken tanınması için klinisyenlere yol gösterebileceği belirlenmiştir (40). Modifiye RDAI; solunum sayısı, kullanılan aksesuar solunum kasları, siyanoz varlığı ve oskültasyonla dinlenen solunum seslerinin değerlendirildiği bir skorlama aracıdır. Mevcut bulgulara göre yapılan bir puanlamanın ardından; hafif (0-4 puan), orta (5-8 puan), ağır (9-12 puan) solunum zorluğu olarak hastalar gruplandırılmaktadır (41) (Tablo 3).

Tablo 3: Modifiye respiratuar distress assesment instrument (mRDAI) (Toplam puana göre hastalar sınıflandırılmaktadır)

	0 puan	1 puan	2 puan	3 puan
Solunum hızı (dk)	<40	40-60	60-70	>70
Kullanılan yardımcı Solunum kası	Yok	1	2	>3
Renk/siyanoz	Pembe/siyanoz yok	Ağlarken siyanoz	Oda havasında siyanoz	Oksijen desteğine rağmen siyanoz veya kardiyopulmoner arrest
Dinleme bulguları	Normal	Azalmış hava girişi, ronküs yok	Azalmış hava girişi, ronküs duyulmakta	Sessiz hava yolu

Ülkemizde 2006 yılında yayınlanan, Türk ToraksDerneği Akut Bronşiolit Tanı Ve Tedavi Uzlaş Raporunda önerilen ise, apne, solunum sayısı, nabız, çekilmeler, SpO₂, siyanoz ve SaO₂'yi %93 üzerinde tutmak için gereken FİO₂ye göre hastalar sınıflandırılmaktadır (42). Bu skorlama sistemine göre hastalık derecesi hafif- orta-ağır olmak üzere üç ayrı gruba ayrılmaktadır (Tablo 4).

Tablo 4: Türk Toraks derneği, akut bronşiolit skorlaması (Hasta, saptanan en ağır kriterin olduğu ağırlık derecesinde kabul edilir.)

	Hafif	Orta	Ağır
Apne	Yok	Yok	Var
Solunum sayısı	<50/dk	50-70/dk	>70/dk
Nabız	<140/dk	140-160/dk	>160/dk
Çekilme	Hafif	Orta	Ağır
SaO ₂	>%93	%86-92	<%85
Siyanoz	Yok		
SaO ₂ 'yi %93 üzerinde tutmak için gerekli FİO ₂	-	0.21-0.4	>0.4

2.1.8. AKUT BRONŞİOLİT; HASTANEYE SEVK VE YATIŞ ÖLÇÜTLERİ

Akut bronşiolit 5 yaş altı, özellikle 2 yaşın altındaki çocuklarda en sık hastaneye yatış nedenleri arasındadır. Akut bronşiolitte 2- 6 ay yaş arasındaki çocuklarda hastaneye yatış riski daha yüksektir (43).

Akut Bronşiolitli hastalarda aşağıdaki bulgulardan birinin olması hastaneye sevkini gerektirir: (43)

- a) Orta ve ağır derecede bronşiolit kliniği olması
- b) 12 ay altındaki prematür doğum öyküsü olan hastalar
- c) Üç aylıktan küçük tüm hastalar

Akut bronşiolit nedeniyle hastaneye getirilen bebeklerin büyük bir kısmı, ilk değerlendirilmeleri yapıldıktan sonra, beslenmelerine dikkat etmeleri ve solunum durumunu dikkatli gözlemleri konusunda eğitim verilerek, evde izlenebilir. Aileler hastaneye tekrar başvurması gereken durumlar konusunda uyarılmalıdır.

Hastaneye yatış endikasyonları(42-46);

1. Bronşiolit derecesinin ağır olması (apne, siyanoz, solunum sıkıntısı, bradikardi, taşikardi, toksik genel görünüm varlığı ağızdan beslenememe ve dehidratasyon)
2. Bronşiolit derecesinin orta olmasına rağmen takipte kliniği düzelmeyen hastalar
3. 35 haftadan küçük doğanlar veya 3 aydan küçük bebekler
4. Bronşiolitle birlikteko-morbiditenin olduğu durumlar, örn; doğumsal kalp hastalığı, bronkopulmoner displazi, kistik fibrozis gibi kronik akciğer hastalığı varlığı
5. İmmünesupresif hastalar
6. Yeterli bakımı veya izlemi evde yapılamayacak olan hastalar; sosyal endikasyon
7. Radyolojik olarak atelektazi, konsolidasyon saptanması

Hastaneden taburcu olma kriterleri; (43)

1. Hastanın tam oral beslenebilmesi
2. Oda havasındaki SpO₂'nin %94'ün üzerinde en az 24 saat izlenmesidir.

2.1.9. AKUT BRONŞİOLİT RİSK FAKTÖRLERİ

Bronşiolit için risk faktörleri; erkek cinsiyet, prematürite öyküsü, RSV sezonunda doğmak, bronkopulmoner displazi gibi hastalıklara sahip olmak, altta yatan kronik akciğer hastalığı- nöromusküler hastalık-konjenital kalp hastalığına sahip olmak, sigara maruziyeti, genç anne yaşı, kalabalık evde yaşamak, kısa annesütü alımı, annede astım hastalığı olması, düşük sosyoekonomik düzeydir (47).

Erken doğum öyküsü olan infantlarda, anneden üçüncü trimesterde geçmesi beklenen immunglobulin G transferinin olmaması nedeniyle RSV enfeksiyonlarında artış görüldüğü düşünülmektedir. Hemodinamik olarak önemli konjenital kalp hastalığı olan infantlarda kardiyak output da yetersizlik nedeni ile akciğer enfeksiyonlarına verilen yanıtta azalma olduğu düşünülmektedir. Yüksek riskli infantlarda RSV sezonunda Palivizumab profilaksisi ile hastane yatışlarında azalma görülmektedir (48).

2.1.10. AKUT BRONŞİOLİT; KOMPLİKASYONLARI

Bronşiolitte akut dönemde; solunum yetmezliği, yoğun bakım takibi, invaziv ventilasyona kadar gidebilecek komplikasyonlar görülebilmektedir.

Birçok çalışmada, RSV ve rhinovirüse bağlı tekrarlayan ağır bronşiolitlerin, erişkinlikte astım gelişimi açısından risk oluşturduğu bildirilmiştir (49-54).

Bronşiolilerin rejenerasyonu sırasında granülasyon dokusunun fazla oluşması sonucu bronşiolitis obliterans gelişme riski mevcuttur. Komplikasyonlar içinde hipoksi ve hiperkapniye bağlı santral sinir sistemi bulguları, uygunsuz ADH salınımı, miyokardit, bronşiolitis obliterans olarak sayılabilir. Akut bronşiolit sonrası tekrarlayan hışıltı atakları görülebilir. Rekürrens için risk faktörleri, çocuk ve ailede atopi ve alerji öyküsü olması, çocuğun solunum yollarının doğuştan dar olması ve pasif sigara içiciliğidir (28).

2.1.11. AKUT BRONŞİOLİT; TEDAVİ YAKLAŞIMI

Bronşiolitin temel tedavisi hidrasyon ve oksijenizasyonun sağlandığı destek tedavisidir (4). Burun temizliği, sekresyonların temizlenmesi, göğüs fizyoterapisi önerilmektedir. Destek tedavisinin yanında çoğu olguda salbutamol, nebülize adrenalin, sistemik kortikosteroidler, antibiyotikler, hipertoniksalin gibi farklı yaklaşımlar denenmişse de bunların rutin tedavideki yerleri sınırlıdır (4).

Ağır bronşiolit olarak sınıflandırılan her hastanın hastaneye yatırılması ve takiplerinin sık aralıklarla yapılması gerekmektedir. Solunum sayısı 60/dakika'nın üzerine çıkması ile oral alımın bozulması gözlenir. Ekspiryumda uzama, takipne ve retraksiyonların olması aspirasyon riskini artırır. Bu sebeple hastaya ağızdan beslenebilir hale gelinceye kadar intravenöz sıvı desteği verilmelidir(36).

Apne ve kan gazında asidozu olan hastaları yoğun bakım ünitesinde izlemek gerekir. Antibiyotiklerin, akut bronşiolit tedavisinde yeri yoktur. Virüslerin neden olduğu bronşiolitte, ek patoloji yoksa, antibiyotiklerin rutin kullanımı önerilmemektedir. Genellikle ateş yüksekliği, hasta yaşının küçük olması, ikincil bakteriyel enfeksiyon riski hakkında endişeler antibiyotik kullanımına teşvik etmektedir (36).

Akut bronşiolitte meydana gelen semptomlar astım hastalığı ile karıştığı için tedavide ilk olarak kullanılan ajan bronkodilatörler olmuştur. Ancak akut bronşiolitte bronkodilatör tedavi kullanımı tartışmalıdır. Salbutamol, potent, hızlı etkili selektif Beta-2 adreno reseptör agonistidir. Siklik AMP yolağını kullanarak etki gösterir. Böbreklerden atılır ve plazma konsantrasyonu 2-2.5 saatte en yüksek seviyesine gelir. Salbutamol toksisitesinin belirtileri; ajitasyon, huzursuzluk, taşikardi, titreme, nöbet, hipotansiyon, hiperglisemi, hipokalemi, vücut ısısında artma olarak bilinmektedir. Ayrıca kardiyak etkileri arasında sinüs taşikardisi, hipertansiyon, QTc mesafesinde uzama, PR mesafesinde kısalma, aritmi oluşumuna yatkınlık gibi yan etkileri de bildirilmiştir (55,56). Ventriküler ve atrialaritmilerin tanımlandığı çeşitli olgu sunumları bulunmaktadır, bu çalışmalarda, aritminin nedeni olarak β_2 mimetiklerin AV nod iletimini hızlandırması ve re-entry için eşik değerini düşürmesi ile birlikte, ilacın hipokalemik etkisizleşmesidir (57,58). Salbutamolün bronşiolitte klinik skoru düzeltmede etkisiz olduğu; oksijen saturasyonunu düzeltmede,

hastaneye yatışı engellemede ve hastanede kalış süresini azaltmada iyileştirici etkisinin olmadığı gösterilmiştir (59,60). Salbutamol tedavisinin taşikardi ve dolayısı ile solunum sıkıntısını arttırıcı etkisi de olduğu bilindiğinden hışıltısı olan hastalarda tek doz denenebilir, fayda görmüyorsa tekrarlanmamalıdır (61, 62).

İpratropiyum bromidin akut bronşiolitte tedavi edici etkisinin olmadığı bilinmektedir (59, 63) ve birçok kılavuzda önerilmemektedir.

Rasemik epinefrin; alfa adrenerjik reseptörlere etkisiyle bronşiol damarlarında vazokonstrüksiyon yaparak ödem ve mukus oluşumunu azaltır, β_2 -agonist etkisiyle de bronkodilatör etki sağlar. İlk çalışmalarda etkisi olumlu bulunurken daha sonraki daha geniş kapsamlı çalışmalarda inhale rasemik epinefrinin sadece kısa süreli iyileştirici etkisinin olduğu görülmüştür. Hastanın daha çabuk taburcu edilmesine katkı sağladığı ancak oksijen ihtiyacı, hastaneye yatış gereksinimi, hastanede kalış süresi, tekrar oranı üzerine plasebo ya da salbutamol tedavisinden daha etkin olmadığı gösterilmiştir (62). Bu çalışmalar sonucunda, akut bronşiolit tedavisinde inhale epinefrinin rutin kullanımı önerilmemektedir. Ancak kısa süreli olumlu etkilerinden dolayı, acil servise başvuran veya yatırılan orta-ağır bronşiolitli vakalarda inhale salbutamol tedavisine alternatif olarak denenebilir (64).

Çalışmalarda, Akut bronşiolit tedavisinde sistemik veya inhale kortikosteroidlerin kısa ve uzun dönemli sonuçlar üzerine iyileştirici etkisinin olmadığı saptanmıştır. Kortikosteroidlerin rutin kullanımı önerilmemekle birlikte ağır bronşiolit durumlarında sistemik steroid 1 mg/kg/gün, tek doz, birkaç gün verilebilir (65).

Ribavirin, RSV'ye karşı geliştirilen spesifik virostatik bir antiviral ajandır. Viral mRNA ekspresyonunu bozarak viral protein sentezini inhibe eder (66). İnhalasyonla kullanılır ve bronşiyollere ulaşabilmesi için 1 μ m çaplı partiküllere ayrılması gerektiğinden kullanımı için özel nebulizatöre ihtiyaç vardır. Tedavi 6 g/gün, üç-yedi gün boyunca günde 12-18 saat yapılır, çevredeki hamile sağlık personeli için teratojeniktir. Klinik yararının tartışmalı olması, uygulama güçlüğü, ilacı uygulayan sağlık personeli üzerine yan etkileri ve yüksek maliyeti nedeniyle ribavirinin sadece bronşiolitle birlikte immün yetmezlik veya hemodinamik olarak önemli

kardiyopulmoner hastalık sahibi olan seçilmiş vakalarda uygulanması önerilmektedir(67).

Palivizumab, RSV'yi nötröle eden bir antikordur. Rekombinant DNA teknolojisiyle üretilen sentetik bir monoklonal antikordur. Palivizumab'ın RSV ilişkili enfeksiyonlarda hastaneye yatışı azalttığı gösterilmiştir. Endikasyonu olan hastalara; RSV sezonunda, yani Ekim-Mart ayları arasında en fazla 5 doz olarak uygulanır (48).

Palivizumab; (48)

1. RSV sezonundan önceki 6 ay içinde kronik akciğer hastalığı için medikal tedavi almış hastalarda,
2. 28. gebelik haftasından önce doğan 1 yaşından küçük bebeklerde,
3. 29-32 gebelik haftaları arasında doğan 6 aylıktan küçük bebeklerde,
4. 1 yaşından küçük siyanotik konjenital kalp hastalığı, konjestif kalp yetmezliği tedavisi gerektiren asiyanotik konjenital kalp hastalığı olan bebeklerde,
5. Ciddi pulmoner hipertansiyon hastası olan bebeklerde,
6. Hemodinamik bozukluk nedeni ile tedavi ihtiyacı olan kardiyomyopati bebeklerde,
7. Opere edilmesine rağmen konjestif kalp yetmezliği nedeni ile tedavi almaya devam eden bebeklerde uygulanmaktadır.

Tedavi yaklaşımında non-invaziv seçenekler önceliklidir. Maske ile oksijen tedavisinin yetersiz olduğu olgularda, son 10 yıl içinde kullanımı yaygınlaşan yüksek akım nazal kanüloksijenizasyonu (HHFNC) tedavisinin etkin, güvenli, maliyet-etkin, kolay uygulanabilir olduğu saptanmıştır (68). Akut bronşiolitli hastalarda yüksek akım nazal kanüloksijenizasyonu ile düşük akım sistemlerini karşılaştırdıkları çalışmalarında yüksek akım nazal kanüloksijenizasyonu alan grupta tedavi başarısızlığı ve invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı anlamlı olarak daha az bulunmuştur (68).

2.2.İNFAHTLARDA SOLUNUM ZORLUĞUNUN DİĞER NEDENLERİ

Yenidoğan ve çocukluk d6neminde birçok farklı neden solunum zorluğu yapabilmektedir. Larenjit, bronĐiolit, pn6moniler, yabancı cisim aspirasyonu gibi çocukluk d6neminde solunum zorluğu yapan solunum yolları hastalıkları olduğu gibi, birçok kalp hastalığı, metabolik hastalıklar da aynı tabloya yol açabilmektedir.

İyi alınmış bir 6yk6 ve dikkatli bir fizik inceleme ile birlikte yapılan laboratuvar testleriyle tanıya b6y6k 6l6de ulaşılabilir.T6mbu hastalıklarda gerekiyorsa acil m6dahalenin yapılması ve uygun tedavinin d6zenlenmesi gerekmektedir.

2.3.NATRI6RETİK PEPTİTLER

Natri6retikpeptitler 1981 de Bold ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda, sıçanlara atrial dokudan elde edilen gran6ller enjekte edildiğinde natri6rez geliştiğini g6zlemlemeleri 6zerine fark edilmiştir (69). İlk olarak Atrial natri6retik peptit (ANP) izole edilmiş ve ardından brain natri6retik peptik (BNP) ve C tip natri6retik peptit (CNP) izole edilmiştir (70).

Natri6retik peptitler; ANP, BNP, CNP olmak 6zere 3 tanedir (70). Spesifik resept6rleri NPR-A, NPR-B ve NPR-C 6zerinden etki ederler (71).ANP, kalp atriumkardiyomiyositlerinden; BNP ise hem kalp atrium hem de ventrik6l kardiyomiyositlerinden sentezlenir. CNP ise sinir dokusu ve damar endotelinden sentezlenir (72).

Natri6retik peptidler farklı genler tarafından kodlanır, prepropeptid olarak salgılanır ve propeptid olarak depolanırlar (72). NPR-A ve NPR-B guanilatsiklaz resept6r6 6zerinden, siklik- guanozinmonofosfat (cGMP) sentezini arttırarak h6cre içinde etkinlik g6sterirler (73). NPR-C ise fosfolipaz ve adenilsiklaz resept6rlerini inhibe ederek, dolaşımdaki natri6retik peptitlerinin kaldırılmasına ve h6cre içine alınmasına yol açar. Bu sebeple NPR-C temizleyici resept6r olarak da adlandırılır (71).

ANP ve BNP iskemik kalp hastalığı ve konjestif kalp yetmezliği durumlarında artar. Bu artışın vol6m y6klenmesi ve kardiyomiyositlerin gerilmesi ile olduğu bildirilmiştir. Çoğu alışma natri6retik peptitlerin sol ventrik6l disfonksiyonu ile

arttığını gösterebilir, pulmoner hipertansiyon gibi sağ ventrikül disfonksiyonunda da arttığını gösteren çalışmalar vardır. Çalışmalar sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile BNP değerinin ters orantılı olduğunu belirtmiştir (74). Bu bilgiler dahilinde BNP ninbiventriküler olarak salınımının olduğu düşünülebilir (75).

Natriüretik peptidler kalp, böbrek ve santral sistem üzerine etki ederler. ANP ve BNP benzer farmakolojik etkiye sahiptirler, aynı reseptörü etkiler, natriürez yaparlar, vazodilatasyon yaparlar ve aldesteron sentezini inhibe ederler. Santral sinir sisteminde tuz iştahı, susama hissini azaltırlar. Antidiüretik hormon ve kortikotropinleri azaltarak plazma volümü ve kan bazını azaltır ve dolayısı ile sempatik aktiviteyi inhibe ederler. Bu etkileri ile hipotansif etki gösterirler (76). Natriüretikpeptidler fazla tuz ve su tutmaya karşı dengeyi korumaktadırlar, vazokonstriktörpeptitlerin üretimini ve etkisini inhibe eder, vaskülergevşemeyi teşvik ederler ve sempatik çıkışını engellerler. Natriüretik peptitlerkardiyovaskülerfonksiyonu düzenleyen bir işlevi vardır (77). Tüm natriüretik peptitlertrombositagregasyonunu inhibe eder, antimitojeniketki gösterirler.

Natriüretik peptitlerinaktiviteleriniartırılmasıiçin natriüretik peptit analogları (ör:nesiritide) venötraleuropeptidaz (NEP) inhibitörleri (ör: candoxatril, omapatrilat) kullanılabilir (75).

2.3.1. BRAİN NATRIÜRETİK PEPTİT, BNP ve NT-ProBNP

Ventrikül duvar geriliminin artması ile kardiyak miyositlerve kardiyak fibroblastlardanPre-pro-BNP olarak salgılandıktan sonra kardiyak miyositlertensalınan Corin ve prohormonkovertaz (PC1/3) ile biyolojik olarak aktif olan C-terminal BNP ve inaktif-stabil amino terminal parça (NT-ProBNP) olarak 2 parçaya ayrılır (75). BNP 32 amino-asitten, NT-ProBNP ise 76 aminoasitten oluşur (77). Çalışmalar, BNP ve NT-ProBNP değerlerinin korele seyrettiğini bildirmiştir (78). ProANP'nin aksine ProBNP sekretuar granüller içinde paketlenmez ve az miktarda depolanır. Bu nedenle akut olarak BNP'nin sentezinin ve salgılanmasının düzenlenmesi, gen ekspresyonu seviyesinde meydana gelir (79).

BNP yaklaşık olarak 22 dakikalık yarılanma ömrü ile pulmoner kapiller basınçtaki değişiklikleri her iki saatte bir doğrulukla yansıtır. BNP'nin sirkadiyen ritminin minimal olduğu bildirilmiştir, dolaşımdaki düzeyi hızlı dalgalanmalar göstermez. İnaktif form olan NT-proBNP'nin kararlı bir serum düzeyine sahip olması, yarı ömrünün daha uzun olması (120 dk), gece ve gündüz varyasyon göstermemesi, serum alındığı andaki şartlardan (pozisyon, egzersiz gibi) daha az etkilenmesi NTproBNP düzeyinin ölçümünü BNP'nin ölçümünden üstün kılmaktadır (80). Ancak NTproBNP daha çok renal yolla atıldığından böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda BNP'ye göre daha az kullanışlı olmaktadır (81).

Tablo 5: BNP ve NT-ProBNP özellikleri (81)

	BNP	NT-proBNP
Amino asit	32	76
Moleküler kütle(KDa)	3,5	8,5
Yarılanma ömrü(dk)	22	60-120
Atılım	Nöralendopeptidaz	Renal
Aktivite	Aktif	İnaktif
Klinik aralık	0-5000	0-35000

2.3.2. BRAİN NATRİÜRETİK PEPTİT YÜKSEKLİĞİ, KARDİYAK VE NON-KARDİYAK NEDENLER

BNP'nin kardiyak etkileri yıllardan beri bilinmektedir. Kalp atriyum ve ventrikülkardiyomiyositlerindensalınan; BNP ve öncülü NT-Pro-BNP akut-kronik kalp yetmezliği, ventriküler disfonksiyon, kardiyakhipertofi gibi kardiyovasküler hastalıklarda yükselir. Primer kardiyak hastalıkların tanısında, risk değerlendirilmesinde, tedavi yönetimi ve hastalığın takiplerinde kullanılan bir araçtır (82,83).

Bazı sistemik hastalıklarda danatriüretik peptitlerde; özellikle BNP ve NT-ProBNP değerinde yükseklik görülebilir. BNP ve NT-ProBNP sistemik hastalıkların kalp üzerindeki etkilerinin takibinde kullanılabilen bir araçtır. Sepsiste sol ventriküler disfonksiyona bağlı olarak NT-ProBNP de artış gösterilmiştir (84,85). Talasemi ve orak hücre anemisi gibi sürekli transfüzyon alan hastalarda kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılabileceği bildirilmiştir (86,87, 88). Pulmoner hipertansiyonu olan yenidoğan hastalarda kontrol grubuna oranla belirgin BNP yüksekliği görülmüştür (89, 90). Pulmoner hipertansiyon hastalarında klinik ile BNP seviyeleri arasında anlamlı ilişki bulunmuş ve hastalığı şiddetinin BNP değeri ile değerlendirilebileceği yazılmıştır (91). Pulmoner hipertansiyon ve tromboembolizm gibi sağ ventrikül basınç artış ile seyreden hastalıklarda BNP ve ANP değerleri, atrialseptaldefekt gibi sağ ventrikül volüm artışı ile seyreden hastalıklarla karşılaştırılmış ve PHT gibi hastalıklarda daha yüksek olarak bulunmuştur (92). Pulmoner emboli hastalarında BNP değeri ölçülerek, risk derğerlendirmesi yapılabileceği ve mortalite ile doğrudan ilgili olduğu belirtilmiştir (93-95).Böbrek yetmezliği olan hastalarda BNP değerinde yükseklik görülebilmektedir (85, 96).

Yenidoğandöneminde hayatın ilk gününde hızla BNP değerinde artış görülmektedir, bu artış sistemik vasküler direncin artması ve pulmoner kan akışının olması ile açıklanmıştır (97). Postnatal 3. Günüden sonra BNP değerlerinde düşme olduğu bildirilmiştir (98).

2.3.3. SOLUNUM SİSTEMİ VE BNP İLİŞKİSİ

BNP ve NT-ProBNP, akut-kronik kalp yetmezliği, ventriküler disfonksiyon, kardiyak hipertrofi gibi kardiyovasküler hastalıklarda yükseldiği bilinmektedir. Aynı zamanda solunum zorluğu nedeniyle de yükselir (99). BNP konsantrasyonu ölçümünün, dispnenin primer pulmoner nedenleri ile kardiyak nedenlerini ayırımında kullanılabileceği ve bu testin de maliyet etkin olduğu belirtilmiştir (100).

Kardiyak nedenler ile pulmoner nedenlerin BNP ve NT-ProBNP üzerine etkilerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda, BNP ve NT-ProBNP artışı kalp kökenli hastalıklarda belirgin yüksektir (10-15). Cohen ve arkadaşları, 1-36 ay arasındaki infantları aldıkları çalışmada, konjestif kalp yetmezliği gelişmiş konjenital kalp hastalığı olan 17 infant, pnömoni veya bronşiolit gibi izole pulmoner hastalığı tanısı olan 18 infant ve sağlıklı 13 infanttı oluşturulan bir hasta grubunda NT-ProBNP değerini karşılaştırmıştır. NT-ProBNP ortanca değerini kardiyak hastalığı olan grupta 18 452 pg/mL, pulmoner hastalığı olan grupta 311 pg/mL ve kontrol grubunda 89 pg/mL olarak bulmuşlardır. Kardiyak orjinli hastalıkları ayırmak için NT-ProBNP kestirim değeri 2940pg/ml olarak hesaplanmıştır(12). Hammerer-Lercher ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, kalp hastalıklarının NT-ProBNP değerini (3681 ng/L), akciğer hastalıklarından (174ng/L), diğer hastalıklardan (241 ng/L) ve kontrol grubundan yüksek bulunmuştur. Yine bu çalışmada, 1-36 ay arası çocuklarda kalp hastalıklarını ayırmak için, NT-ProBNP kestirim değerini 2000ng/L olarak bulmuşlardır (13). Bu çalışmalarda acil serviste kalp yetmezliği ayırıcı tanısı yapabilmek için BNP ve NT-ProBNP kestirim değerleri yayınlanmıştır.

Solunum zorluğu olan hastalarda; klinik skorlamada kullanmak, risk değerlendirmesi yapabilmek amacıyla da natriüretik peptitlerin kullanılabileceğini belirten çalışmalar vardır (16, 101-104). Toplum kaynaklı pnömoni ile başvuran hastalarda; takipte natriüretik peptitlerin, özellikle BNP nin kullanıldığı çalışmalar vardır (102-104).

Solunum zorluğunda, kardiyak stresin belirteci olan natriüretik peptitlerin yükselmesinin nedeni olarak hipoksi suçlanmıştır. Hipoksi ve hipoksiye sekonder gelişen pulmoner vazo konstrüksiyon, pulmoner hipertansiyon, sağ ventriküler

yüklenme ve/veya sağ ventrikül disfonksiyonu ile BNP ve NT-ProBNP değerlerinin yükseldiği belirlenmiştir (105, 106).

Aynı zamanda BNP molekülünün, vücutta solunum zorluğunu azaltma üzerinde etkileri olduğu gösterilmiş. İn vitro çalışmalara dayanarak hava yolu düz kaslarında kalsiyum akışını azalttığı, ROS üretimi azalttığı ve hava yolları düz kas hücresi çoğalmasını inhibe ettiği görülmüş (107, 108). BNP nin pulmoner arterlerde cGMPyi arttırarak potasyum kanallarının aktive olması ve damar gevşemesine neden olduğu da gösterilmiştir ve bu nedenlerle KOAH ve astım hastalarında tedavide kullanılabileceği belirtilmiştir (109, 110).

2.3.4. NT-ProBNP NORMAL DEĞERLERİ

Tablo 6: Iowa üniversitesinin 2012' yayınladığı referans aralıkları (111).

Yaş	Referans değer (pg/ml)
0-30 gün	263-6500
1-11 ay	37-1000
12-35 ay	39-675
3-6 yaş	23-327
7-14 yaş	10-242
15-18 yaş	6-207

Tablo: Nir. et al. tarafından yayınlanmış NT-ProBNP üst sınırları (112).

Yaş	Referans değer (pg/ml)
İlk 2 gün	>12.000
3gün- 1 ay	>6.000
1 ay- 1 yaş	>650
2- 6yaş	>300
6- 18 yaş	>160

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.ETİK KURUL ONAYININ ALINMASI

Çalışmanın etik açıdan uygunluğu, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 12.07.2018 tarihli toplantısı 11/I sayılı kararı ile belirtilmiştir. Araştırma, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından 19/077/02/3/4 nolu proje olarak, 22 Şubat 2019 tarihli karar ile desteklenmiştir.

3.2.ÇALIŞMA GRUBUNUN OLUŞTURULMASI

Bu araştırma kesitsel nitelikte bir klinik araştırma olarak planlandı. Çalışmaya, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi çocuk sağlığı ve hastalıkları polikliniğine ve çocuk acil servisine başvuran, akut bronşiolit tanısı alan yaşları 1-36 ay arasındaki toplamda 156 hasta değerlendirildi ancak 44 hasta takiplerine devam etmediği için çalışmaya alınamadı. 112 hasta çalışmaya dahil edilebildi.

Türk Toraks Derneği, Akut bronşiyolit tanı ve tedavi uzlaşısı raporunun önerileri ile, bronşiolit tanısı klinik bulgular ile konuldu.Üst solunum yolu bulgularını (rinore) takiben, alt solunum yolu enfeksiyonu semptomları yani oskültasyonda ronküs duyulan, hışıltılı hastalar akut bronşiolit tanısı aldı ve çalışmaya dahil edildi. Fizik muayenesinde hepatomegali, gallop ritmi, periferal ödem, patolojik üfürüm, şok işaretleri olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya hastanemiz çocuk sağlığı ve hastalıkları polikliniklerine başvuran ve hasta grubu ile benzer demografik özelliklere sahip, kronik hastalığı olmayan ve herhangi bir solunum yolları-kardiyak hastalığı olmayan, 39 hastadan oluşan kontrol grubu dahil edildi. Kontrol grubu sağlıklı çocuk muayenesi için başvuran ve rutin takiplerinin bir parçası olarak kan tetkiki alınan olgulardan seçildi. Kontrol grubunun herhangi bir kronik hastalığı ve sürekli kullandıkları ilaçları yoktu.

Olgular Şubat 2019- Nisan 2019 tarihleri arasında toplandı.

Hasta grubu için çalışmadan dışlanma kriterleri:

- a) Vasisi çalışmaya katılmayı kabul etmeyen olgular
- b) 36 aydan büyük olgular
- c) Bilinen kronik hastalığı olan olgular (Kazanılmış-edinilmiş kalp hastalığı)
- d) Kalp yetmezliği tanısı ile izlenen olgular
- e) Hepatomegali, gallop ritmi, periferal ödem, patolojik üfürüm, şok işaretleri olan hastalar
- f) Bronşiolit dışında bilinen akciğer hastalığı olan olgular
- g) Kalp fonksiyonlarını etkileyebilecek akut hastalığı olan olgular (akut böbrek yetmezliği, miyokardit)
- h) Majör travma, yanık öyküsü olan olgular
- i) Cerrahi sonrası takip edilen hastalar
- j) Farklı bir kronik hastalığı olan ve sürekli ilaç kullanan olgular

3.3.HASTALARIN İZLEMİ VE VERİLERİN TOPLANMASI

Olguları tanımlamak üzere, 36 aydan küçük, akut bronşiolit tanısı almış hastaların ve kontrol grubunun demografik bilgileri yani yaşları, cinsiyetleri ve vücut ağırlıkları sorgulandı. Hastaların acil servise veya polikliniklere başvuru anında, herhangi bir tedavi verilmeden fizik muayene bulguları, solunum sayıları, nabız sayıları, aksiller vücut ısıları, SpO₂ değerleri (nabız oksimetre ile ölçüldü) ve kullanılan yardımcı solunum kasları, oskültasyon ile dinlenen akciğer sesleri kaydedildi. Bu veriler dahilinde hastalar hafif, orta, ağır solunum zorluğu olarak alt gruplar halinde sınıflandırıldı. Hastaların solunum zorluğu derecesini belirlemek için iki ayrı solunum skorlaması kullanıldı. Modifiye RDAI skorlama aracı kullanılarak; hastalar hafif (0-4 puan), orta (5-8 puan), ağır (9-12 puan) solunum zorluğu olarak gruplandırıldı. Ayrıca ülkemizde 2006 yılında yayınlanan, Türk Toraks Derneği Akut Bronşiolit Tanı ve Tedavi Uzlaşısı Raporunda önerilen skorlama aracı ile, hastalar hafif- orta- ağır olmak üzere üç ayrı gruba toplandı. Her iki skorlama aracı ile de hastaların aynı gruplarda toplandığı tespit edildi.

Tüm hastaların başvuru anında, herhangi bir tedavi verilmeden serum NT-ProBNP değeri çalışıldı. Hastalar, mevcut klinik durumuna göre verilen tedavileri ardından,

solunum zorluğu geriledikten yani klinik düzelme sağlandıktan sonra tekrar değerlendirildi. Tüm vital bulguları tedavi sonrasında yeniden kaydedildi ve serum NT-ProBNP değeri tekrardan çalışıldı. Kontrol grubunun vital bulguları başvuru anında kaydedildi. Kontrol grubundan serum NT-ProBNP değeri bir kez alındı.

Kontrol vital bulguları ve serumNT-ProBNP değerleri iyileşme sağlandıktan sonra ölçüldü.

İyileşme kriterleri;

- a) Oskültasyonda solunum seslerinin normale dönmesi,
- b) Parmak ucu oksijen satürasyonlarınınoda havasında normale dönmesi,
- c) Beslenmenin normale dönmesi,
- d) Solunum sayılarının yaşına göre normal aralığa gelmesi olarak belirlendi.

Acile ya da polikliniğe başvuran hastalar için tercih edilen tedavi rejimini, süresini, hastaneye yatma kararını ya da taburculuk kararını etkilememek için, hastayı karşılayan hekimlerimiz, hastaların serum NT-ProBNP sonuçlarına erişemediler.

Hastalara uygulanan tedaviler kaydedildi. Antibiyotik veya antiviral kullanıp kullanmadığı, antibiyotik kullanan hastaların hangi antibiyotiği kullandığı, sistemik steroid verilir verilmediği, nebülize salbutamol atak tedavisi (20 dk ara ile 3 kez nebüler 0.15mg/kg/doz) verilir verilmediği, salbutamol tedavisini kaç saat aralıklarla uygulandığı, magnezyum sülfat infüzyonu verilir verilmediği, ipratropiyumbromidnebüler tedavileri verilir verilmediği kaydedildi.

Ayrıca, salbutamol veriliş frekansının özellikle kalp tepe atımı ve serum NT-ProBNP değerleri üzerine etkisinin araştırılması için, hastalar salbutamol tedavisi verilme sıklığına göre 2 gruba ayrıldı. Günde 4-6 kez salbutamol alan hastalar seyrek salbutamol alan hastalar olarak, daha yüksek frekansta alanlar ise sık salbutamol alan hastalar olarak gruplandırıldı.

3.4.HASTALARLA İLGİLİ KLİNİK VERİLERİN TOPLANMASI

Elde edilen bilgiler bu araştırma için önceden hazırlanmış olan formlara tüm hasta alt grupları ve kontrol grubu için kaydedildi.

3.5.ÖRNEKLERİN ALINMASI VE ÇALIŞILMASI

Çalışmaya alınan 112 akut bronşiolit tanılı hasta grubunun tanı ve takibi için takip eden hekim tarafından gerekli görülen hemogram, biyokimya, C-reaktif protein (CRP), akciğer grafisi gibi tetkiklerin yanında araştırmamız dahilinde serum NT-ProBNP konsantrasyonunun ölçülmesi için, tedavi öncesi ve sonrası olmak üzere 2 kez; sarı kapaklı jelli tüpe 2-4 ml olarak kan örneği alındı (Bu miktar, pediatrik popülasyonda yürütülen klinik araştırmalarda etik yaklaşımlara ilişkin kılavuz doğrultusunda hesaplanmış olup total kan volümünün kg'ın %80'i ml kadar olduğu düşünülerek; hesaplanan total kan volümünün %1'ini geçmeyecek şekilde ayarlanmıştır. En küçük hastanın ağırlığının en kötü ihtimalle beş kg olduğu varsayıldığında, total kan volümü (%80) 400ml olup bunun %1'i 4ml'ye denk gelmektedir). 39 kişiden oluşan kontrol grubunun da yine aynı şekilde sarı kapaklı jelli tüpe 2-4 ml olarak kan örneği alındı. Bu kan örnekleri hastanemiz laboratuvarında santrifüj edilip, bekletilmeden hemen çalışılmıştır. Alınan venöz kan örneklerinden, 3000 rpm devirde 10 dakika santrifüj uygulanması sonrası serum örnekleri elde edildi. NT-RroBNP ölçümü, HitachiCobas E601 (Roche)® isimli modüler analiz cihazında, ECLIA (Electro-chemiluminescencesandwichimmunoassay) yöntemi ile orijinal Roche kitleri (ElecsysproBNPII) kullanılarak gerçekleştirildi. NT-proBNP değerlerinin birimi pg/ml (pikogram/mililitre) olarak kaydedildi. NT-ProBNP değeri hemoglobin, trigliseritler, kolesterol ve bilirubin gibi kanda bulunan maddeler ile etkileşime girmediği ve herhangi bir çapraz reaksiyon geliştirmediği bilinmektedir.

3.6.İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

İstatistiksel değerlendirmede SPSS 22.0 paket programı kullanıldı. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum olarak verildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov Testi ile bakıldı. Bağımsız gruplar arasında sayısal değişkenlerin karşılaştırmaları normal dağılım şartı

karşılandığında Oneway ANOVA, karşılanmadığında Kruskall Wallis testi (ikili grup karşılaştırmalarında Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi kullanıldı) ile yapıldı. Bağımsız gruplarda kategorik değişkenlerin oranları arasındaki farklar Ki-Kare analizi ile test edildi. Bağımlı gruplarda sayısal değişkenlerin karşılaştırmaları normal dağılım şartı karşılandığında Paired T testi, karşılanmadığında Wilcoxon testi ile yapıldı. İstatistiksel anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

Bu çalışma, Şubat 2019- Nisan 2019 tarihleri arasında, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinde yapıldı. Çocuk acil servisine veya çocuk polikliniklerine solunum sıkıntısı ile başvuran ve akut bronşiolit tanısı alan 112 hasta çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu için benzer yaş, kilo ve cinsiyete sahip 39 sağlıklı olgu seçildi. Tüm olguların demografik bilgileri, başvuru anında vital bulguları ve laboratuvar bulguları kaydedildi ve karşılaştırıldı.

Hasta grubunun yaş ortanca değeri 11 ay (1-36), kontrol grubunun yaş ortanca değeri 11 ay (1-36) olarak saptandı. Hasta grubunun 73'ü (%65.2) erkek, 39'u (%34.8) kız iken, kontrol grubunun 20'si (%51.3) erkek, 19'u (%48.7) kızdı. Hasta grubunun kilo ortalaması 8.76 ± 3.11 kg, kontrol grubunun ise 10.12 ± 3.11 kg saptandı.

Hasta ve kontrol grubu arasında demografik özellikler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (Tablo 7).

Tablo 7: Hasta ve kontrol grubunun demografik verileri.

	Hasta Grubu (n=112)		Kontrol Grubu (n=39)	
	n (%)		n (%)	p değeri
Cinsiyet				
Kız	39 (34.8)		19 (48.7)	^a 0.124
Erkek	73 (65.2)		20(51.3)	
Yaş (ay)		11(1-36)	11(1-36)	^b 0.727
Ortanca (Min-Maks)				
Kilo(kg)		8.76 ± 3.11	10.12 ± 3.11	^c 0.107
Ort±Ss				

^aPearsonChi-Square Test ^bMannWhitney U Test ^cStudent T test

Hastaların tanı aldıktan sonra, hiçbir tedavi verilmeden kalp tepe atımları ve solunum sayıları kaydedildi. Kontrol grubundaki hastalar için de vital bulgular kaydedildi. Hasta grubunda başvuru anında KTA ortancası 145 (90-189) /dk, solunum sayısı 48 (26-80) /dk, vücut sıcaklığı 36,8 (36,2-39,2) °C, SpO₂ %95 (83-99) olarak bulundu. Kontrol grubunda KTA ortancası 95 (85-120) /dk, solunum sayısı 20 (16-36) /dk, vücut ısısı 36,7 (36,4-37,2) °C, SpO₂ %98 (96-99) olarak bulundu. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, hasta grubunda kalp tepe atımı, solunum sayısı ve vücut ısısı

istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunurken, SpO₂ istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu (Tablo 8).

Tablo 8 :Hastaların ve kontrol grubunun başvuru anındaki vital bulguları

	Hasta grubu	Kontrol	p değeri
KTA (/dk) Ortanca(min-max)	145 (90-189)	95 (85-120)	^a <0.001
Solunum sayısı (/dk) Ortanca(min-max)	48 (26-80)	20 (16-36)	^a <0.001
Vücut ısısı (°C) Ortanca(min-max)	36,8 (36,2-39,2)	36,7 (36,4-37,2)	^a <0.001
SpO₂ (%) Ortanca(min-max)	95 (83-99)	98 (96-99)	^a <0.001

^aMann-Whitney U test

Hasta grubundaki olguların tedavileri sonrasında yani klinik düzelme olduktan sonra vital bulguları kaydedildi ve kontrol grubundaki olguların başvuru anındaki vital bulguları ile karşılaştırıldı. Hasta grubunda ise KTA ortancası 115 (84-177) /dk, solunum sayısı 30 (18-52) /dk olarak bulundu. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, hasta grubunda klinik düzelme sağlandıktan sonra kalp tepe atımı ve solunum sayısı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (Tablo 9).

Tablo 9: Solunum zorluğuna göre oluşturulmuş hasta gruplarının tedavileri sonrasında, solunum zorluğu geriledikten sonra kaydedilen vital bulguları ve kontrol grubunun vital bulguları

	Hasta grubu	Kontrol¹	p değeri
Tedavi sonrası KTA (/dk) Ortanca(min-max)	115 (84-177)	95 (85-120)	^a <0.001
Tedavi sonrası Solunum sayısı (/dk) Ortanca(min-max)	30 (18-52)	20 (16-36)	^a <0.001

^a Mann-Whitney U test

¹ Kontrol grubunun başvuru anında ölçülen kalp tepe atımı ve solunum sayısı yazılmıştır.

Hasta grubundaki olguların tanı aldıktan sonra, hiçbir tedavi verilmeden serum NT-ProBNP değeri, kontrol grubundaki hastalardan alınan serum NT-ProBNP değeri ile karşılaştırıldı. Tüm hastalardan tedavisi sonrasında klinik olarak solunum sıkıntısı gerilemesi ortalama 2.34±2gün sürdü. Klinik bulgular geriledikten sonra kontrol serum NT-ProBNP analizi yapıldı ve kontrol grubundaki hastalardan başvuru anında

alınan serum NT-ProBNP değeri ile karşılaştırıldı. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, hasta grubunda tedavi öncesi ve klinik düzelme sağlandıktan sonra serum NT-ProBNP değeri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (Tablo 10).

Tablo 10: Hasta grubu ve kontrol grubunun başvuru anındaki ve tedavi sonrasındaki serum NT-ProBNP değeri (pg/ml)

	Hasta grubu	Kontrol grubu ¹	<i>p değeri</i>
Tedavi öncesi NT-ProBNP (pg/ml) Ortanca (Min-maks)	215.80 (23.03-2373)	93.51 (24.48-359.5)	^a <0.001
Tedavi sonrası NT-ProBNP (pg/ml) Ortanca (Min-maks)	210.95 (12.97-37.15)	93.51 (24.48-359.5)	^a <0.001

^a Mann Whitney U test

¹kontrol grubunun başvuru anında ölçülen serum NT-ProBNP değeri yazılmıştır.

Hasta grubundaki olgular solunum zorluğu derecesine göre 3 ayrı alt gruba (hafif, orta, ağır) ayrıldı. Hafif grupta 35 (%23.2) olgu vardı ve yaş ortalaması 13,90±9.04 aydı. Orta grupta 44 (%29.1) vaka vardı ve yaş ortalaması 11.23±7.77 aydı. Ağır grupta 33 (%21.9) vaka vardı ve yaş ortalaması 13.10±9.80 aydı (Tablo 11). Hafif grubun kilo ortalaması 8.85±1.29 kg, orta grubun kilo ortalaması 7.64±2.21 kg, ağır grubun kilo ortalaması 9.59±3.31kg olarak bulundu. Tüm solunum zorluğu alt grupları ve kontrol grubu arasında yaş, kilo ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (Tablo 11).

Tablo 11: Solunum zorluğuna göre oluşturulmuş hasta alt gruplarının ve kontrol grubunun demografik özellikleri

	Hafif grup n=35	Orta grup n=44	Ağır grup n=33	Kontrol grubu n=39	<i>p değeri</i>
Hasta sayısı (%)	23.2	29.1	21.9	25.8	
Cinsiyet					
Erkek (n)	23	28	22	20	^c 0.486
Kız (n)	12	16	11	19	
Yaş(ay) Ort±Ss	13.90±9.04	11.23±7.77	13.10±9.80	13.00±8.45	^a 0.570
Kilo(kg) Ort±Ss	8.85±1.29	7.64±2.21	9.59±3.31	10.12±3.11	^a 0.144

^a OnewayAnova^c PearsonChi-Square

Hafif bronşiolit tanılı hasta alt grubunda tedavi öncesi KTA ortalaması 123 ± 15 /dk, solunum sayısı 40 ± 6 /dk, orta bronşiolit tanılı hasta alt grubunda KTA ortalaması 147 ± 8 /dk, solunum sayısı 50 ± 8 /dk, ağır bronşiolit tanılı alt hasta grubunda KTA ortalaması 168 ± 12 /dk, solunum sayısı 57 ± 9 /dk bulundu. Solunum zorluğu derecesi arttıkça tedavi öncesi KTA ve solunum sayısı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmış bulundu.

Başvuru anında vücut ısısı ortancası hafif bronşiolit tanılı hasta alt grubunda 36.8 ($36.3-38.2$) °C, orta bronşiolit tanılı hasta alt grubunda 36.8 ($36.2-38.5$)°C, ağır bronşiolit tanılı alt hasta grubunda 36.8 ($36.5-39.2$) °C olarak bulundu. Gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.926$).

Başvuru anında parmak ucu satürasyon değeri ortalaması hafif bronşiolit tanılı hasta alt grubunda $\%96.5 \pm 1.4$, orta bronşiolit tanılı hasta alt grubunda $\% 94.2 \pm 3.0$, ağır bronşiolit tanılı alt hasta grubunda $\% 91.8 \pm 3.9$ olarak bulundu. Solunum zorluğu derecesi arttıkça parmak ucu satürasyon değeri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmış bulundu.

Hafif bronşiolit tanılı hasta alt grubunda tedavi sonrası KTA ortalaması 109 ± 17 /dk, solunum sayısı 27 ± 6 /dk, orta bronşiolit tanılı hasta alt grubunda tedavi sonrası KTA ortalaması 120 ± 17 /dk, solunum sayısı 32 ± 7 /dk, ağır bronşiolit tanılı hasta alt grubunda tedavi sonrası KTA ortalaması 126 ± 20 /dk, solunum sayısı 33 ± 7 /dk bulundu. Klinik düzelme sağlanan hastaların KTA ve solunum sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu, solunum zorluğu derecesi başvuru anında yüksek olan hastaların tedavi sonrasında da KTA ve solunum sayıları diğer gruplardan yüksekti.

Hafif bronşiolitli hasta alt grubunda tedavi öncesi serum NT-ProBNP değeri ortancası 135.9 ($52-483$) pg/ml, tedavisi ardından klinik rahatlama sonrasında ise 116 ($18.2-655$) pg/ml bulundu. Orta bronşiolitli hasta alt grubunda tedavi öncesi serum NT-ProBNP değeri ortancası 233.8 ($23-1692$) pg/ml, tedavisi ardından klinik rahatlama sonrasında ise 245.4 ($25.5-3715$) pg/ml bulundu. Ağır bronşiolitli hasta alt grubunda tedavi öncesi serum NT-ProBNP değeri ortancası 398.4 ($70.3-2373$) pg/ml, tedavisi ardından klinik rahatlama sonrasında ise 317.9 ($12.9-3097$) pg/ml olarak

bulundu. Serum NT-ProBNP değeri, solunum zorluğu derecesi arttıkça hem tedavi öncesinde hem de tedavi sonrasında yüksek bulundu (Tablo 12).

Tablo 12: Solunum zorluğuna göre oluşturulmuş hasta alt gruplarının tedavi öncesi ve sonrası vital bulguları ve serum NT-ProBNP değerleri ortalamaları

	Hafif grup (n=35)	Orta grup (n=44)	Ağır grup (n=33)	P değeri
Vücut ısısı (°C) Ortanca (min-max)	36.8 (36.3-38.2)	36.8 (36.2-38.5)	36.8 (36.5-39.2)	^b 0.926
SpO₂ (%) Ort±Ss	96.5±1.4	94.2±3.0	91.8±3.9	^a <0.001
Tedavi öncesi KTA (/dk) Ort±Ss	123±15	147±8	168±12	^a <0.001
Tedavi öncesi Solunum sayısı (/dk) Ort±Ss	40±6	50±8	57±9	^a <0.001
Tedavi sonrası KTA (/dk) Ort±Ss	109±17	120±17	126±20	^a 0.001
Tedavi sonrası Solunum sayısı (/dk) Ort±Ss	27±6	32±7	33±7	^a 0.001
Tedavi öncesi NT-ProBNP (pg/ml) Ortanca (min-max)	135.9 (52-483)	233.8 (23-1692)	398.4 (70.3-2373)	^b <0.001
Tedavi sonrası NT-ProBNP (pg/ml) Ortanca (min-max)	116 (18.2-655)	245.4 (25.5-3715)	317.9 (12.9-3097)	^b 0.003

^aOneway ANOVA ^bKruskal Wallis Test

Solunum zorluğu grupları arasında NT-ProBNP değeri açısından anlamlı fark görülmesine rağmen, tüm solunum zorluğu grupları kendi içinde tedavi öncesi ve sonrası NT-ProBNP seviyeleri açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamadı (Tablo 14-16).

Hastaların(n=112) ilk başvuru anında kaydedilen vital bulguları ve serum NT-ProBNP değeri, tedavi sonrasında yani klinik düzelme sağlandıktan sonra kaydedilen vital bulguları ve serum NT-ProBNP değeri ile karşılaştırıldı. Hastaların ilk başvuru anında ölçülen KTA ortanca değeri 145(90-189)/dk; solunum sayısı ortanca değeri 48(26-80)/dk; serum NT-ProBNP değeri ortanca değeri 215.80(23-2373)pg/ml olarak bulundu. Hastaların uygulanan tedavileri sonrasında ölçülen KTA ortanca değeri 114.5(84-177)/dk; solunum sayısı ortanca değeri 30(18-52)/dk; serum NT-ProBNP değeri ortanca değeri 210.95(12.97-3715) pg/ml olarak bulundu. Hastaların

başvuru anındaki KTA ve solunum sayısı tedavi sonrası ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p<0.001$). Hastalarda tedavi öncesi ve sonrası serum NT-ProBNP değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.569$) (Tablo 13).

Tablo 13: Bronşiolit tanısı alan tüm hastalarda tedavi öncesi ve sonrası vital bulgular ve serum NT-ProBNP değeri

Toplam=112	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P değeri
KTA (/dk) Ortanca (min-max)	145(90-189)	114.5(84-177)	^a <0.001
Solunum sayısı (/dk) Ortanca (min-max)	48(26-80)	30(18-52)	^a <0.001
NT-ProBNP (pg/ml) Ortanca (min-max)	215.80(23-2373)	210.95(12.97-3715)	^a 0.569

^aWilcoxonSignedRanks Test

Tüm hasta alt grupları kendi içinde, ilk başvuru anında kaydedilen vital bulguları ve serum NT-ProBNP değeri ve tedavi sonrasında yani klinik düzelme sağlandıktan sonra kaydedilen vital bulguları ve serum NT-ProBNP değeri açısından karşılaştırıldı.

Hafif bronşiolit alt grubunda ilk başvuru anında ölçülen KTA ortanca değeri 128(90-141) /dk; solunum sayısı ortalaması 40 ± 6 /dk; serum NT-ProBNP değeri ortanca değeri 135.90 (52-483) pg/ml olarak bulundu. Hastaların uygulanan tedavileri sonrasında ölçülen KTA ortanca değeri 105(84-145) /dk; solunum sayısı ortalaması 27 ± 6 /dk; serum NT-ProBNP ortanca değeri 116 (18.26-655) pg/ml olarak bulundu. Hafif bronşiolit alt grubunda tedavi sonrası KTA ve solunum sayısı tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmış olarak bulundu ($p<0.001$). Hafif bronşiolit alt grubunda tedavi öncesi ve sonrası serum NT-ProBNP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.883$) (Tablo 14).

Tablo 14: Hafif bronşiolit tanılı hasta alt grubunda tedavi öncesi ve sonrası vital bulgular ve serum NT-ProBNP değeri

Toplam=35	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P değeri
KTA (/dk) Ortanca (Min-maks)	128 (90-141)	105 (84-145)	^a <0.001
Solunum sayısı (/dk) Ort±Ss	40 ± 6	27 ± 6	^b <0.001
NT-ProBNP (pg/ml) Ortanca (Min-maks)	135.90 (52-483)	116 (18.26-655)	^a 0.883

^aWilcoxonSignedRanks Test ^bPairedSamples Test

Orta bronşiolit alt grubunda ilk başvuru anında ölçülen KTA ortalama 147 ± 8 /dk, solunum sayısı ortanca değeri $48(32-75)$ /dk; serum NT-ProBNP değeri ortanca değeri ise $233.80 (23.03-1692)$ pg/ml olarak bulundu. Hastaların uygulanan tedavileri sonrasında ölçülen KTA ortalama 120 ± 17 /dk, solunum sayısı ortanca değeri $32 (20-46)$ /dk; serum NT-ProBNP değeri ortanca değeri $245.45 (25.57-3715)$ pg/ml olarak bulundu.

Orta bronşiolit alt grubunda tedavi sonrası KTA ve solunum sayısı tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmış olarak bulundu ($p<0.001$). Orta bronşiolit alt grubunda tedavi öncesi ve sonrası serum NT-ProBNP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.363$) (Tablo 15).

Tablo 15: Orta bronşiolit tanı hasta alt grubunda tedavi öncesi ve sonrası vital bulgular ve serum NT-ProBNP değeri

Toplam=44	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P değeri
KTA (/dk) Ort±Ss	147 ± 8	120 ± 17	^b <0.001
Solunum sayısı (/dk) Ortanca (Min-maks)	$48 (32-75)$	$32 (20-46)$	^a <0.001
NT-ProBNP (pg/ml) Ortanca (Min-maks)	$233.8 (23.03-1692)$	$245.4(25.57-3715)$	^a 0.363

^aWilcoxonSignedRanks Test ^bPairedSamples Test

Ağır bronşiolit alt grubunda ilk başvuru anında ölçülen KTA ortalama 168 ± 12 /dk, solunum sayısı 57 ± 9 /dk, serum NT-ProBNP değeri ortanca değeri $398.40 (70-2373)$ pg/ml olarak bulundu. Hastaların uygulanan tedavileri sonrasında ölçülen KTA ortalama 126 ± 20 /dk, solunum sayısı 33 ± 7 /dk, serum NT-ProBNP değeri ortanca değeri $317.90 (12.97-3097)$ pg/ml olarak bulundu.

Ağır bronşiolit alt grubunda tedavi sonrası KTA ve solunum sayısı tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmış olarak bulundu ($p<0.001$). Ağır bronşiolit alt grubunda tedavi öncesi ve sonrası serum NT-ProBNP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.098$) (Tablo 16).

Tablo 16: Ağır bronşiolit tanımlı hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası vital bulgular ve serum NT-ProBNP değeri

Toplam=33	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P değeri
KTA (/dk) Ort±Ss	168±12	126±20	^b <0.001
Solunum sayısı (/dk) Ort±Ss	57±9	33±7	^b <0.001
NT-ProBNP (pg/ml) Ortanca (Min-maks)	398.40 (70-2373)	317.90 (12.97-3097)	^a 0.098

^aWilcoxonSignedRanks Test ^bPairedSamples Test

Tüm hasta alt grupları ve kontrol grubu teker teker kendi aralarında yaş, kilo, tedavi öncesi ve sonrası vital bulgular ve serum NT-ProBNP değeri açısından karşılaştırıldı.

Hafif bronşiolit alt grubu ile orta bronşiolit alt grubu yaş, ağırlık, vital bulgular ve serum NT-ProBNP değeri açısından karşılaştırıldı (Tablo 17).

Tablo 17: Hafif bronşiolit alt grubunun ile orta bronşiolit alt grubunun vital bulguları ve serum NT-ProBNP değeri açısından değerlendirilmesi

	Hafif grup	Orta grup	p değeri
Yaş (ay) Ort±Ss	13.90±9.04	11.23±7.77	^c 0.172
Kilo (kg)Ort±Ss	8.85±1.29	7.64±2.21	^c 0.163
Tedavi öncesi KTA (/dk) Ortanca (min-max)	128 (90-141)	147 (130-160)	^a <0.001
Tedavi öncesi solunum sayısı (/dk) Ortanca (min-max)	40 (26-50)	48 (32-75)	^a <0.001
Tedavi öncesi NT-ProBNP (pg/ml) Ortanca(min-max)	135.9 (52-483)	233.80 (23.03-1692)	^a 0.0080
Tedavi sonrası KTA (/dk) Ortanca (min-max)	105 (84-145)	118 (96-171)	^a 0.007
Tedavi sonrası solunum sayısı (/dk) Ortanca (min-max)	26 (18-42)	32 (20-46)	^a 0.002
Tedavi sonrası NT-ProBNP (pg/ml) Ortanca (min-max)	116 (18.26-655)	245.45 (25.57-3715)	^a 0.003

^a Mann-Whitney Test

^bBonferroni düzeltmesi yapılmıştır (anlamlılık düzeyi p<0.0083)

^c Student T test

Hafif bronşiolit alt grubu ile ağır bronşiolit alt grubu yaş, ağırlık, vital bulgular ve serum NT-ProBNP değeri açısından karşılaştırıldı (Tablo 18).

Tablo 18: Hafif bronşiolit alt grubunun ile ağır bronşiolit alt grubunun vital bulguları ve serum NT-ProBNP değeri açısından değerlendirilmesi

	Hafif grup	Ağır grup	p değeri
Yaş (ay) Ort±Ss	13.90±9.04	13.10±9.80	^c 0.730
Kilo (kg) Ort±Ss	8.85±1.29	9.59±3.31	^c 0.477
Tedavi öncesi KTA (/dk) Ortanca (min-max)	128 (90-141)	167 (145-189)	^a <0.001
Tedavi öncesi solunum sayısı (/dk) Ortanca (min-max)	40 (26-50)	56 (38-80)	^a <0.001
Tedavi öncesi NT-ProBNP (pg/ml) Ortanca(min-max)	135.9 (52-483)	398.4 (70.35-2373)	^a <0.001
Tedavi sonrası KTA (/dk) Ortanca (min-max)	105 (84-145)	121 (100-177)	^a <0.001
Tedavi sonrası solunum sayısı (/dk) Ortanca (min-max)	26 (18-42)	32 (22-52)	^a 0.002
Tedavi sonrası NT-ProBNP (pg/ml) Ortanca (min-max)	116 (18.26-655)	317.9 (12.97-3097)	^a =0.004

^a Mann-Whitney Test

^b Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır (anlamlılık düzeyi p<0.0083)

^c Student T test

Hafif bronşiolit alt grubu ile kontrol grubu yaş, ağırlık, vital bulgular ve serum NT-ProBNP değeri açısından karşılaştırıldı (Tablo 19).

Tablo 19: Hafif bronşiolit alt grubunun ile kontrol grubunun vital bulguları ve serum NT-ProBNP değeri açısından değerlendirilmesi

	Hafif grup	Kontrol grubu	p değeri
Yaş (ay) Ort±Ss	13.90±9.04	13.00±8.45	^c 0.661
Kilo (kg) Ort±Ss	8.85±1.29	10.12±3.11	^c 0.158
Tedavi öncesi KTA (/dk) Ortanca (min-max)	128 (90-141)	95 (85-120)	^a <0.001
Tedavi öncesi solunum sayısı (/dk) Ortanca (min-max)	40 (26-50)	20 (16-30)	^a <0.001
Tedavi öncesi NT-ProBNP (pg/ml) Ortanca(min-max)	135.9 (52-483)	93.51 (24.48-359.50)	^a 0.016
Tedavi sonrası KTA (/dk) Ortanca (min-max)	105 (84-145)	95 (85-120) ¹	^a <0.001
Tedavi sonrası solunum sayısı (/dk) Ortanca (min-max)	26 (18-42)	20 (16-30) ¹	^a <0.001
Tedavi sonrası NT-ProBNP (pg/ml) Ortanca (min-max)	116 (18.26-655)	93.51 (24.48-359.50) ¹	^a 0.073

¹ Kontrol grubunun başvuru anında ölçülen değerleri yazılmıştır.

^a Mann-Whitney Test ^b Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır (anlamlılık düzeyi p<0.0083) ^c Student T test

Orta bronşiolit alt grubu ile ağır bronşiolit alt grubu yaş, ağırlık, vital bulgular ve serum NT-ProBNP değeri açısından karşılaştırıldı (Tablo 20).

Tablo 20: Orta bronşiolit alt grubunun ile ağır bronşiolit alt grubunun vital bulguları ve serum NT-ProBNP değeri açısından değerlendirilmesi

	Orta grup	Ağır grup	p değeri
Yaş (ay) Ort±Ss	11.23±7.77	13.10±9.80	^c 0.371
Kilo (kg) Ort±Ss	7.64±2.21	9.59±3.31	^c 0.093
Tedavi öncesi KTA (/dk) Ortanca (min-max)	147 (130-160)	167 (145-189)	^a <0.001
Tedavi öncesi solunum sayısı (/dk)Ortanca (min-max)	48 (32-75)	56 (38-80)	^a <0.001
Tedavi öncesi NT-ProBNP (pg/ml) Ortanca(min-max)	233.80 (23.03-1692)	398.4 (70.35-2373)	^a 0.002
Tedavi sonrası KTA (/dk) Ortanca (min-max)	118 (96-171)	121 (100-177)	^a 0.153
Tedavi sonrası solunum sayısı (/dk) Ortanca (min-max)	32 (20-46)	32 (22-52)	^a 0.675
Tedavi sonrası NT-ProBNP (pg/ml)Ortanca (min-max)	245.45 (25.57-3715)	317.9 (12.97-3097)	^a 0.550

^a Mann-Whitney Test ^bBonferroni düzeltmesi yapılmıştır (anlamlılık düzeyi p<0.0083) ^c Student T test

Orta bronşiolit alt grubu ile kontrol grubu yaş, ağırlık, vital bulgular ve serum NT-ProBNP değeri açısından karşılaştırıldı (Tablo 21).

Tablo 21: Orta bronşiolit alt grubunun ile kontrol grubunun vital bulguları ve serum NT-ProBNP değeri açısından değerlendirilmesi

	Orta grup	Kontrol grubu	p değeri
Yaş (ay) Ort±Ss	11.23±7.77	13.00±8.45	^c 0.328
Kilo (kg) Ort±Ss	7.64±2.21	10.12±3.11	^c 0.188
Tedavi öncesi KTA (/dk) Ortanca (min-max)	147 (130-160)	95 (85-120)	^a <0.001
Tedavi öncesi solunum sayısı (/dk)Ortanca (min-max)	48 (32-75)	20 (16-30)	^a <0.001
Tedavi öncesi NT-ProBNP (pg/ml) Ortanca(min-max)	233.80 (23.03-1692)	93.51 (24.48-359.50)	^a <0.001
Tedavi sonrası KTA (/dk) Ortanca (min-max)	118 (96-171)	95 (85-120) ¹	^a <0.001
Tedavi sonrası solunum sayısı (/dk) Ortanca (min-max)	32 (20-46)	20 (16-30) ¹	^a <0.001
Tedavi sonrası NT-ProBNP (pg/ml)Ortanca (min-max)	245.45 (25.57-3715)	93.51 (24.48-359.50) ¹	^a <0.001

^a Mann-Whitney Test ^bBonferroni düzeltmesi yapılmıştır (anlamlılık düzeyi<0.0083)

¹Kontrol grubunun başvuru anında ölçülen değerleri yazılmıştır.

^c Student T test

Ağır bronşiolit alt grubu ile kontrol grubu yaş, ağırlık, vital bulgular ve serum NT-ProBNP değeri aşınsından karşılaştırıldı (Tablo 22).

Tablo 22: Ağır bronşiolit alt grubunun ile kontrol grubunun vital bulguları ve serum NT-ProBNP değeri aşınsından değerlendirilmesi

	Ağır grup	Kontrol grubu	p değeri
Yaş (ay) Ort±Ss	13.10±9.80	13.00±8.45	^c 0.961
Kilo (kg)Ort±Ss	9.59±3.31	10.12±3.11	^c 0.647
Tedavi öncesi KTA (/dk) Ortanca (min-max)	167 (145-189)	95 (85-120)	^a <0.001
Tedavi öncesi solunum sayısı (/dk)Ortanca (min-max)	56 (38-80)	20 (16-30)	^a <0.001
Tedavi öncesi NT-ProBNP (pg/ml)Ortanca(min-max)	398.4 (70.35- 2373)	93.51 (24.48-359.50)	^a <0.001
Tedavi sonrası KTA (/dk) Ortanca (min-max)	121 (100-177)	95 (85-120) ¹	^a <0.001
Tedavi sonrası solunum sayısı (/dk) Ortanca (min-max)	32 (22-52)	20 (16-30) ¹	^a <0.001
Tedavi sonrası NT-ProBNP (pg/ml)Ortanca (min-max)	317.9 (12.97- 3097)	93.51 (24.48-359.50) ¹	^a <0.001

^a Mann-Whitney Test

^bBonferroni düzeltmesi yapılmıştır (anlamlılık düzeyi p<0.0083)

¹Kontrol grubunun başvuru anında ölçülen değerleri yazılmıştır.

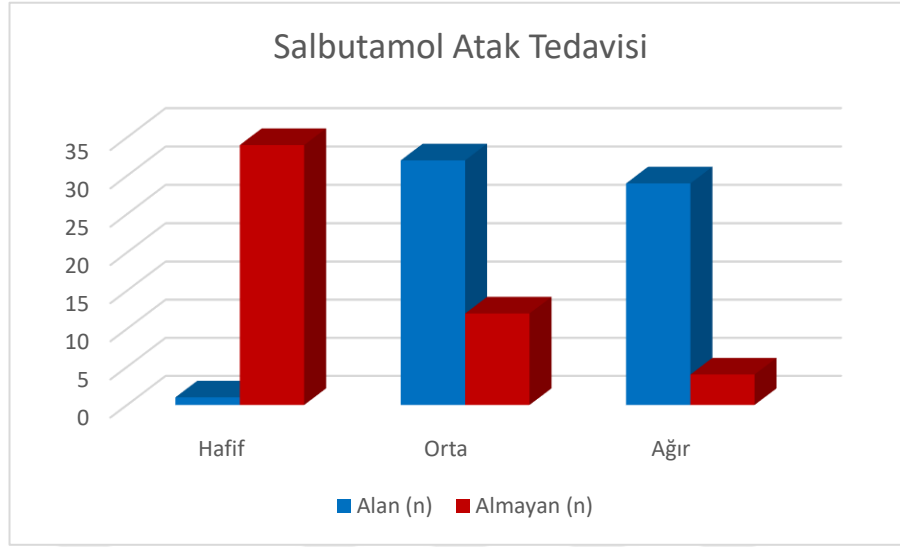
^c Student T test

Toplam 112 hastanın 12'inde (%10.8) nazofarengal sürüntüden PCR çalışması ile etken arandı. 1 hastada (%0.9) çalışma negatif olarak bulundu. 9 hastada (%8.1) respiratuvar sinsityal virüs A ve B suşu (RSV-A/B) etken olarak elde edildi. Bu 9 hastanın birinde ko-enfeksiyon olarak İnfluenza A virüs, birinde Rhinovirus, birinde ise hem Rhinovirus hem de Enterovirus tespit edildi. 1 hastada İnfluenza A virüs (%0.9), 1 hastada ise Rhinovirus (%0.9) tek başına tespit edildi.

Hasta grubundaki olgulara verilen tedaviler Tablo 23 de anlatılmıştır.

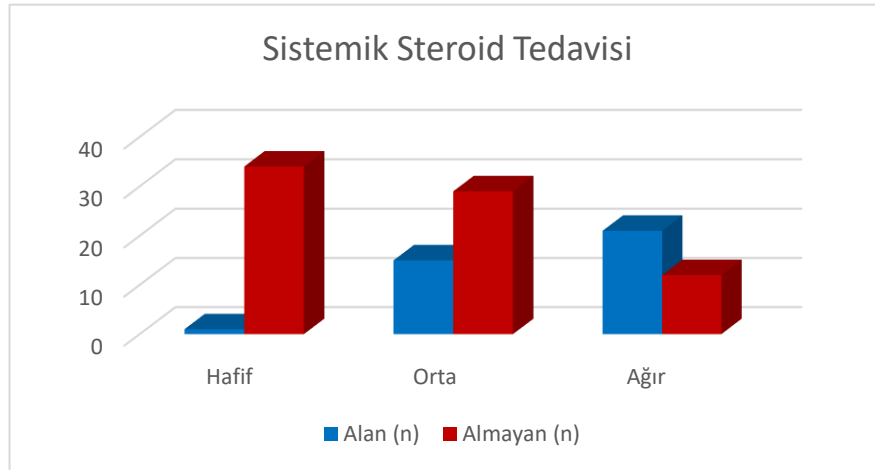
- Salbutamol atak tedavisi hafif bronşiolit alt grubunda 1 (%3) hastaya, orta bronşiolit alt grubunda 32(%73) hastaya, ağır bronşiolit alt grubunda ise 29 (%88) hastaya verildi (Grafı 2).

Grafi2: Salbutamol atak tedavisi



- Tüm hastalara takip eden hekimler tarafından nebüler salbutamol tedavisi devam edilmiş ve 6 saat ila 2 saat aralıklarla uygulanmış olduğu belirlendi. 45 hastaya 6 saat, 26 hastaya 4 saat, 34 hastaya 3 saat, 7 hastaya ise 2 saat aralıklarla salbutamol tedavisi uygulandığı görüldü.
- Hafif bronşiolit alt grubunda 1 (%3) hastaya, orta bronşiolit alt grubunda 15 (%34) hastaya, ağır bronşiolit alt grubunda ise 21 (%64) hastaya sistemik steroid verildi (Grafi 3) Sistemik steroid 1-5 gün süreyle uygulandı.

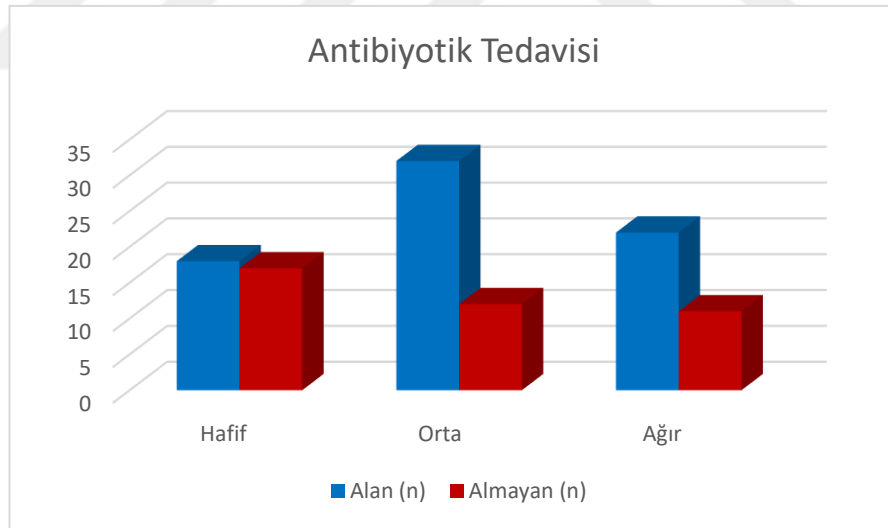
Grafi3: Sistemik steroid tedavisi



- Hafif bronşiolit alt grubunda oksijen tedavisi verilmedi. Orta bronşiolit alt grubunda 14 (%32) hastaya, ağır bronşiolit alt grubunda ise 33 (%100) hastaya maske ile oksijen tedavisi verildi.

- Ağır bronşiolit alt grubunda olan sadece 3 (%9) hastaya yüksek akım nazal kanüloksijenizasyon (HHFNC) cihazı ile non-invazif ventilasyon sağlandı.
- Hafif bronşiolit alt grubunda hiçbir hastaya magnezyum sülfat tedavisi verilmedi. Orta bronşiolit alt grubunda 1 (%2) hastaya, ağır bronşiolit alt grubunda ise 4 (%12) hastaya magnezyum sülfat tedavisi verildi.
- Hafif bronşiolit alt grubunda antiviral oseltamivir tedavisi hiç uygulanmadı. Orta bronşiolit alt grubunda 5 (%11) hastaya, ağır bronşiolit alt grubunda ise 5 (%15) hastaya oseltamivir tedavisi verildi.
- Hafif bronşiolit alt grubunda ipratropiumbromid tedavisi hiç kullanılmadı, orta bronşiolit alt grubunda 7 (%16) hastaya, ağır bronşiolit alt grubunda ise 5 (%15) hastaya uygulandı.
- Hafif bronşiolit alt grubunda 18 (%55) hastaya, orta bronşiolit alt grubunda 32 (%73) hastaya, ağır bronşiolit alt grubunda ise 22 (%67) hastaya antibiyotik tedavisi verilmiştir (Grafik 4).

Grafik 4: Antibiyotik tedavisi



Tablo 23: Solunum zorluğuna göre oluşturulmuş hasta alt gruplarına uygulanan tedaviler

	Tüm hastalar (n=112)	Hafif grup (n=35)	Orta grup (n=44)	Ağır grup (n=33)	P değeri
Salbutamol atak tedavisi	62 (%55.3)	1 (%3)	32(%73)	29(%88)	^a <0.001
Sistemik steroid	37 (%33)	1(%3)	15(%34)	21(%64)	^a <0.001
Oksijen tedavisi (maske)	47 (%41.9)	0	14 (%32)	33(%100)	^a <0.001
HHFNC tedavisi	3 (%2.7)	0	0	3(%9)	^a 0.025
Magnezyum tedavisi	5 (%4.4)	0	1(%2)	4(%12)	^a 0.036
Oseltamivir alan	10 (%8.9)	0	5 (%11)	5 (%15)	^a 0.070
İpratropiumbrom id alan	12 (%10.7)	0	7 (%16)	5 (%15)	^a 0.115

^aPearsonChi-Square

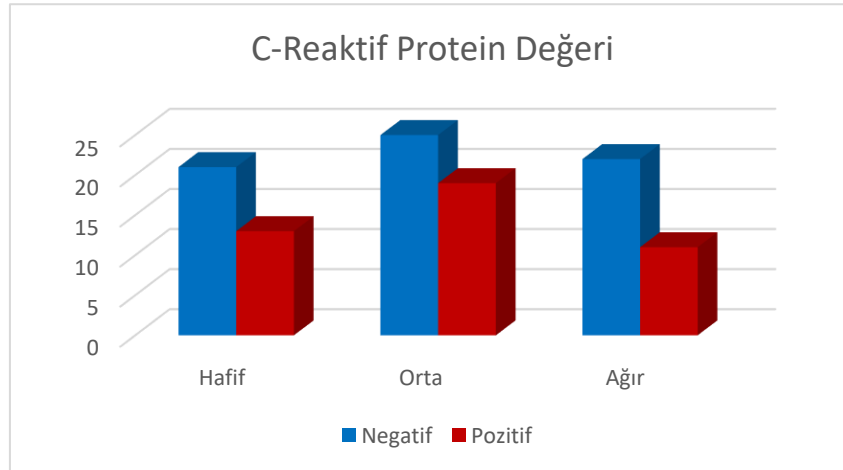
Hasta grubunda, olguların serumlarından bakılan C-reaktif protein (CRP) değeri 68 (%61,3) hastada negatif olarak bulundu, 43 (%38.7) hastada pozitif olarak bulundu, bir hastaya bakılmadı. Alt gruplar arasında CRP değerleri pozitifliği açısından anlamlı fark yoktur ($p=0.397$) (Tablo 24, Grafi 5).

Tablo 24: Solunum zorluğuna göre oluşturulmuş hasta gruplarının ve kontrol grubunun demografik zellikleri

	Hafif grup	Orta grup	Ağır grup	Toplam	P değeri
CRP bakılan	34	44	33	111 (%100)	^a 0.397
Negatif	21	25	22	68 (%61.3)	
Pozitif	13	19	11	43(%38.7)	
CRP bakılmayan	1			1	

^aPearsonChi-Square

Grafi5: C-Reaktif Protein değeri



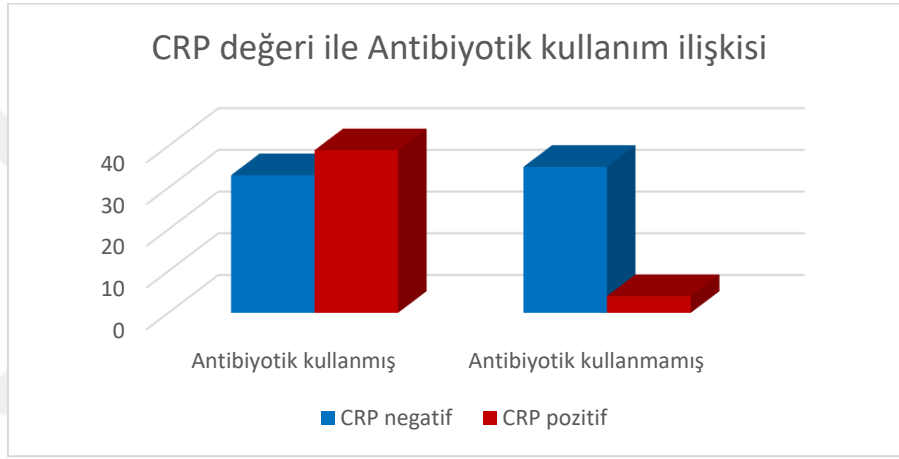
CRP değeri negatif olmasına rağmen antibiyotik kullanan hasta sayısı 33 (%48.5) olarak bulundu (Tablo 25, Grafi 6). Antibiyotik kullanan ve kullanmayanlar hastalar arasında CRP pozitifliği açısından anlamlı fark yoktur ($p < 0.001$).

Tablo 25: C-Reaktif protein (CRP) sonucu ile antibiyotik kullanım ilişkisi

	CRP negatif	CRP pozitif	P değeri
Antibiyotik kullanmış	33 (%48.5)	39 (%90.7)	^a <0.001
Antibiyotik kullanmamış	35 (%51.5)	4 (%9.3)	
Toplam	68 (%100)	43 (%100)	

^aPearsonChi-Square

Grafi6: CRP değeri ile Antibiyotik kullanım ilişkisi

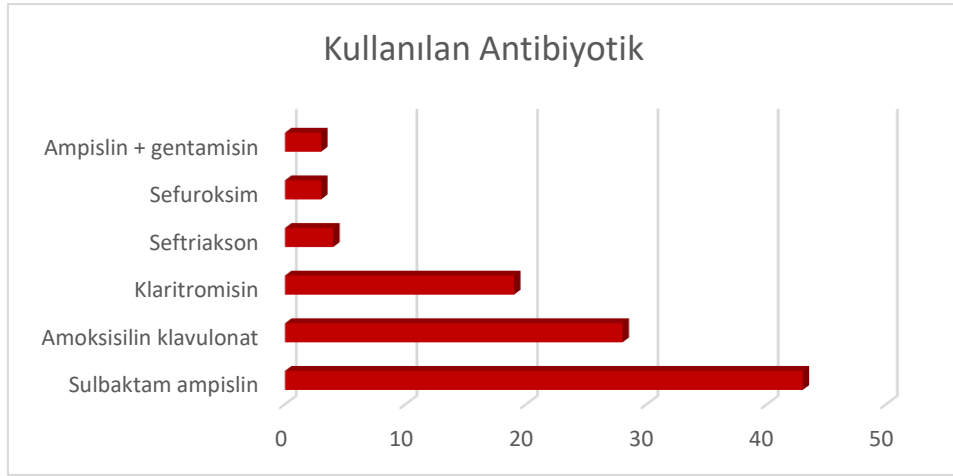


Tüm hastaların 72 (%64)'sinin tedavisinde antibiyotik verilmiştir. Antibiyotik alan hastaların (n=72) kullandığı antibiyotikler aşağıdaki tabloda belirtilmiştir. Hastaların 31'i (%43) ampislin-sulbaktam, 20 (%28)'si amoksisilin-klavulonat, 14 (%19)'ü klaritromisin, 3 (%4)'ü seftriakson, 2 (%3)'si sefuroksim, 2 (%3)'si de ampislin+gentamisin tedavisi almıştır (Tablo 26, Grafi 7).

Tablo 26: Kullanılan antibiyotiklerin dağılımı

Toplam=72	n	%
Kullanılan antibiyotik	72	100
AmpislinSulbaktam	31	43
Amoksisilinklavulonat	20	28
Klaritromisin	14	19
Seftriakson	3	4
Sefuroksim	2	3
Ampislin + gentamisin	2	3

Grafi7: Kullanılan Antibiyotik yüzdeleri



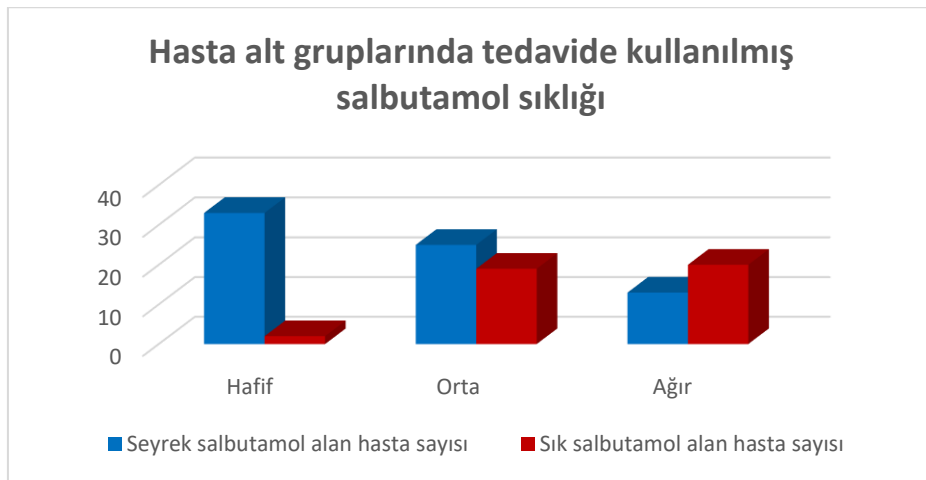
Alt gruplar salbutamol tedavisini sık ve seyrek alışıma göre karşılaştırıldığında, özellikle ağır gruptaki hastaların daha yüksek frekansla (sık) salbutamol aldığı tespit edildi ($p<0.001$) (Tablo 27, Grafi 8).

Tablo 27: Hasta alt gruplarında tedavide kullanılmış salbutamol sıklığı

Toplam=112	Hafif grup(n=35)	Orta grup (n=44)	Ağır grup (n=33)	P değeri
Seyrek salbutamol alan hasta sayısı	33 (%94)	25 (%57)	13 (%39)	^a <0.001
Sık salbutamol alan hasta sayısı	2 (%6)	19 (%43)	20 (%61)	

^aPearsonChi-Square

Grafi8: Hasta alt gruplarında tedavide kullanılmış salbutamol sıklığı



Salbutamol verilme frekansına göre iki ayrı gruba ayrılan hastalar, vital bulgular ve serum ProBNP değeri açısından karşılaştırıldı (Tablo 28)

Tablo 28: Salbutamol verilme sıklığına göre 2 gruba ayrılan hastaların vital bulgular ve serum NT-ProBNP değerleri açısından karşılaştırılması

Toplam 112 hasta	Seyrek salbutamol alanlar (n=71)	Sık salbutamol alanlar (n=41)	P değeri
Tedavi öncesi KTA (/dk) Ort±Ss	141±22	155±17	^a <0.001
Tedavi öncesi Solunum sayısı (/dk) Ort±Ss	47±11	52±9	^a 0.027
Tedavi sonrası KTA (/dk) Ort±Ss	115±17	124±22	^a 0.019
Tedavi sonrası Solunum sayısı (/dk) Ortanca (min-max)	30 (18-42)	32 (20-52)	^b 0.041
Tedavi öncesi NT-ProBNP (pg/ml) Ortanca (min-max)	174.1 (52-2373)	287.8 (23-1876)	^b 0.028
Tedavi sonrası NT-ProBNP (pg/ml) Ortanca (min-max)	166 (12.9-1594)	322.5 (23.5-3715)	^b 0.014

^a Student T test ^b Mann Whitney U test

Tüm gruplar kendi içinde sık ve seyrek salbutamol kullanmalarına göre karşılaştırıldı (Tablo 29,30)

Hafif bronşiolit grubunda sık salbutamol tedavisi alan 2 hasta olduğu için, seyrek salbutamol alan 33 hasta ile karşılaştırılmadı.

Tablo 29: Orta bronşiolit grubunda sık ve seyrek salbutamol tedavisi alan hastaların vital bulgular ve serum NT-ProBNP değerleri

Toplam 44 hasta	Seyrek salbutamol alanlar (n=25)	Sık salbutamol alanlar (n=19)	P değeri
Tedavi öncesi KTA (/dk) Ort±Ss	148±8	146±8	^a 0.315
Tedavi öncesi Solunum sayısı (/dk) Ort±Ss	50±9	49±8	^a 0.739
Tedavi sonrası KTA (/dk) Ort±Ss	119±15	121±21	^a 0.688
Tedavi sonrası Solunum sayısı (/dk) Ort±Ss	31±6	33±7	^a 0.349
Tedavi öncesi NT-ProBNP (pg/ml) Ortanca (min-max)	174.1 (52-2373)	287.8 (23-1876)	^b 0.767
Tedavi sonrası NT-ProBNP (pg/ml) Ortanca (min-max)	166 (12.9-1594)	322.5 (23.5-3715)	^b 0.546

^a Student T test ^b Kruskal Wallis Test

Tablo 30: Ağır bronşiolit grubunda sık ve seyrek salbutamol tedavisi alan hastaların vital bulgular ve serum NT-ProBNP değerleri

Toplam 33 hasta	Seyrek salbutamol alanlar (n=13)	Sık salbutamol alanlar (n=20)	P değeri
Tedavi öncesi KTA (/dk) Ort±Ss	169±10	168±12	^a 0.650
Tedavi öncesi Solunum sayısı (/dk) Ort±Ss	60±10	56±9	^a 0.161
Tedavi sonrası KTA (/dk) Ort±Ss	125±15	127±23	^a 0.825
Tedavi sonrası Solunum sayısı (/dk) Ort±Ss	34±7	32±8	^a 0.642
Tedavi öncesi NT-ProBNP (pg/ml) Ortanca (min-max)	284.4 (131.1-2373)	437.5 (70.3-1876)	^b 0.796
Tedavi sonrası NT-ProBNP (pg/ml) Ortanca (min-max)	317.9 (12.9-1594)	305.8 (23.5-3097)	^b 0.58

^a Student T test ^b Mann Whitney U test

Tüm hastalar ve alt gruplar tedavi öncesi ve sonrasında salbutamolün etkisinin gözlenmesi amacıyla tekrar değerlendirildi.

Seyrek salbutamol tedavisi verilen hastaların (n=71) ilk başvuru anında ölçülen KTA ortanca değeri 140 (90-187) /dk, solunum sayısı ortanca değeri 45(26-80) /dk, serum NT-ProBNP ortanca değeri 174.1 (52-2373) pg/ml olarak bulundu. Hastaların uygulanan tedavileri sonrasında ölçülen KTA ortanca değeri 112 (84-150) /dk, solunum sayısı ortanca değeri 30 (18-42) /dk, serum NT-ProBNP ortanca değeri 166 (12.97-1594) pg/ml olarak bulundu.

Seyrek salbutamol tedavisi alan hastaların, vital bulguları (KTA ve solunum sayısı) tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmış olarak bulundu ($p<0.001$). Ancak NT-ProBNP değeri açısından anlamlı fark görülmedi ($p=0.259$) (Tablo 31).

Tablo 31: Seyrek salbutamol tedavisi verilmiş hastalarda tedavi öncesi ve sonrasında vital bulguları ve NT-ProBNP değeri

Toplam=71	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	<i>p</i> değeri
KTA (/dk) Ortanca (min-maks)	140 (90-187)	112 (84-150)	^a <i><0.001</i>
Solunum sayısı (/dk) Ortanca (min-maks)	45 (26-80)	30 (18-42)	^a <i><0.001</i>
NT-ProBNP değeri (pg/ml) Ortanca (min-maks)	174.1 (52-2373)	166 (12.97-1594)	^a <i>0.259</i>

^a*WilcoxonSignedRanks Test*

Sık salbutamol tedavisi verilen hastaların (n=41) ilk başvuru anında ölçülen KTA ortalama 155.07 ± 16.76 /dk, solunum sayısı ortanca değeri 52(38-72) /dk, serum NT-ProBNP ortanca değeri 287.80 (23.03-1876) pg/ml olarak bulundu. Hastaların uygulanan tedavileri sonrasında ölçülen KTA ortalama 124.04 ± 16.62 /dk, solunum sayısı ortanca değeri 32 (20-52)/dk, serum NT-ProBNP ortanca değeri 322.50 (23.57-3715) pg/ml olarak bulundu.

Sık salbutamol tedavisi alan hastaların, vital bulguları (KTA ve solunum sayısı) tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmış olarak bulundu ($p<0.001$). Ancak NT-ProBNP değeri açısından anlamlı fark görülmedi ($p=0.600$) (Tablo 32).

Tablo 32: Sık salbutamol tedavisi verilmiş hastalarda tedavi öncesi ve sonrasında vital bulguları ve NT-ProBNP değeri

Toplam=41	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p değeri
KTA (/dk) Ort±Ss	155.07±16.76	124.04±16.62	^a <0.001
Solunum sayısı (/dk) Ortanca (min-maks)	52 (38-72)	32 (20-52)	^b <0.001
NT-ProBNP değeri (pg/ml) Ortanca (min-maks)	287.80 (23.03-1876)	322.50 (23.57-3715)	^b 0.600

^aPairedSamples Test ^bWilcoxonSignedRanks Test

Alt gruplar tedavi sırasında salbutamol tedavisini sık veya seyrek alırlarının vital bulgular ve NT-ProBNP değeri üzerinde etkisinin olup olmadığı açısından değerlendirildi (Tablo 33-37)

Hafif bronşiolit alt grubunda olan ve sık salbutamol tedavisi alan 2 hasta olduğu için hastalar arasındaki karşılaştırma yapılamamıştır.

Tablo 33: Hafif bronşiolit alt grubunda olan ve seyrek salbutamol tedavisi alan hastaların tedavi öncesi ve sonrası vital bulgular, serum NT-ProBNP değerlerinin karşılaştırılması

n=33	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p değeri
KTA (/dk) Ortanca (min-maks)	128 (90-141)	105 (84-145)	^a <0.001
Solunum sayısı (/dk) Ortanca (min-maks)	40 (26-50)	26 (18-38)	^a <0.001
Serum NT-ProBNP (pg/ml) Ortanca (min-maks)	135.9 (52-483)	116 (18.26-655)	^a 0.675

^a WilcoxonSignedRanks Test

Tablo 34: Orta bronşiolit alt grubunda olan ve seyrek salbutamol tedavisi alan hastaların tedavi öncesi ve sonrası vital bulgular, serum NT-ProBNP değerlerinin karşılaştırılması

Orta bronşiolit alt grubunda seyrek salbutamol tedavisi alan hastalar n=25	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p değeri
KTA (/dk) Ortanca (min-maks)	150 (132-160)	118 (99-148)	^a <0.001
Solunum sayısı (/dk) Ortanca (min-maks)	48 (32-75)	32 (22-42)	^a <0.001
Serum NT-ProBNP (pg/ml) Ortanca (min-maks)	234 (86.15-1162)	213 (62.71-886.2)	^a 0.840

^a WilcoxonSignedRanks Test

Tablo 35: Ağır bronşiolit alt grubunda olan ve seyrek salbutamol tedavisi alan hastaların tedavi öncesi ve sonrası vital bulgular, serum NT-ProBNP değerlerinin karşılaştırılması

Ağır bronşiolit alt grubunda seyrek salbutamol tedavisi alan hastalar n=13	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p değeri
KTA (/dk) Ortanca (min-maks)	168 (155-187)	121 (105-150)	^a <0.001
Solunum sayısı (/dk) Ortanca (min-maks)	58 (48-80)	36 (22-40)	^a <0.001
Serum NT-ProBNP (pg/ml) Ortanca (min-maks)	284.4 (131.1-2371)	317.9 (12.97-1594)	^a 0.019

^a WilcoxonSignedRanks Test

Tablo 36: Orta bronşiolit alt grubunda olan ve sık salbutamol tedavisi alan hastaların tedavi öncesi ve sonrası vital bulgular, serum NT-ProBNP değerlerinin karşılaştırılması

Orta bronşiolit alt grubunda sık salbutamol tedavisi alan hastalar n=19	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p değeri
KTA (/dk) Ortanca (min-maks)	146 (130-159)	118 (96-171)	^a <0.001
Solunum sayısı (/dk) Ortanca (min-maks)	48 (38-62)	32(20-46)	^a <0.001
Serum NT-ProBNP (pg/ml) Ortanca (min-maks)	233.6 (23-1692)	385.9 (25.57-3715)	^a 0.277

^a WilcoxonSignedRanks Test

Tablo 37: Ağır bronşiolit alt grubunda olan ve sık salbutamol tedavisi alan hastaların tedavi öncesi ve sonrası vital bulgular, serum NT-ProBNP değerlerinin karşılaştırılması

Ağır bronşiolit alt grubunda sık salbutamol tedavisi alan hastalar n=20	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p değeri
KTA (/dk) Ortanca (min-maks)	167 (145-189)	123 (100-177)	^a <0.001
Solunum sayısı (/dk) Ortanca (min-maks)	56 (38-72)	30 (22-52)	^a <0.001
Serum NT-ProBNP (pg/ml) Ortanca (min-maks)	437.55 (70.35-1876)	305.85 (25.57-3097)	^a 0.681

^a WilcoxonSignedRanks Test

5. TARTIŞMA

Bronşiolit; yüksek morbiditeli, düşük mortaliteli bir alt solunum yolu enfeksiyonudur. Kış aylarında çocukların en sık hastaneye yatış nedenidir. Çocuk yoğun bakım yatış nedenlerinde birinci sıradadır. Hastalığın tanınması, şiddetinin en kısa zamanda tespit edilmesi ve gerekli tedavinin hemen başlanması önemlidir.

Bronşiolitin temel tedavisi hidrasyon ve oksijenizasyonun sağlandığı destek tedavisidir. Burun temizliği, sekresyonların temizlenmesi, göğüs fizyoterapisi önerilmektedir. Destek tedavisinin yanında çoğu olguda salbutamol, nebülize adrenalin, sistemik kortikosteroidler, antibiyotikler, hipertoniksalin gibi farklı yaklaşımlar denenmişse de bunların rutin tedavideki yerleri sınırlıdır (4). Akut bronşiolitte meydana gelen semptomlar astım hastalığı ile karıştığı için tedavide ilk olarak kullanılan ajan bronkodilatörler olmuştur. Bronşiolit hastalarında bronkodilatör ajanların kullanımının konu edildiği birçok çalışma yapılmıştır (113-115). Ancak bu hastalığın tedavisinde, bronkodilatör ilaçların kullanımı ile ilgili henüz bir fikir birliği yoktur ve geniş yan etki yelpazesi nedeniyle tartışılmaktadır. (61, 116, 117). Bronkodilatörlerin kardiyak yan etkileri arasında sinüs taşikardisi, hipertansiyon, QTc mesafesinde uzama, PR mesafesinde kısalma, aritmi oluşumuna yatkınlık gibi durumlar bildirilmiştir (55,56). Ventriküler veatrial aritmilerin tanımlandığı çeşitli olgu sunumları bulunmaktadır (57, 58).

Akut bronşiolit kliniğinin ve verilen tedavilerin kalp üzerinde oluşturduğu yüklenmeyitespit etmek amacıyla yaptığımız çalışmamızda, bronşiolit kliniğinin ağırlaşması ile kalp üzerinde daha fazla yük oluştuğu, verilen salbutamol sıklığının artmasının ise kalp üzerinde sanıldığı aksine yük oluşturmadığı belirlenmiştir.

Bronşiolit solunum yollarına virus içeren damlacık inhalasyonu ile başlar. 4-6 günlük inkübasyon süresi sonrasında, burun akıntısı ve konjesyon görülür. Üçte bir hastada ateş yüksekliği olabilir. Günler içinde alveol içinde pnömositlere kadar enfeksiyon ilerler. Hastalarda etiyojideki organizmanın hava yolu epitel hücrelerinde yol açtığı nekroz ve sililerde bozulma sonucu obstrüksiyon oluşur. Küçük hava yollarındaki obstrüksiyon derecesine göre hastanın kliniği değişebilir. İnsan bedeni obstrüksiyonun yol açtığı hava akışında azalmaya karşı, yardımcı solunum kaslarının

kullanımı, ekspiryum uzaması, hızlı soluk alıp verme gibi mekanizmalar ile bu durumu kompanse etmeye çalışır. Solunum zorluğu olan hastalarda kalp hızı artabilir (17). Ayrıca ağrı, ajitasyon, hipoksi, vücut ısısında artış taşikardiye neden olabilir.

Çalışmamızda hastaların vital bulguları değerlendirildiğinde beklenildiği gibi, kalp tepe atım sayıları ve solunum sayıları kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek, parmak ucu oksijen saturasyon değeri ise daha düşük tespit edildi. Solunum zorluğu şiddetinin vital bulgular üzerine etkisi değerlendirildiğinde, solunum zorluğu derecesi arttıkça, dakikada kalp tepe atımı ve solunum sayısı artarken, parmak ucu saturasyon değerleri azalmış olarak bulundu. Çalışmamızın sonuçları Anıl ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın bulguları ile benzerlik göstermektedir (16). Çalışmamızda, tüm solunum zorluğu gruplarında vücut ısısı benzer bulundu, bu nedenle yüksek vücut ısısının, kalp tepe atımı üzerindeki etkisi göz ardı edilebildi. Ortaya çıkan taşikardinin solunum zorluğuna sekonder geliştiği belirlendi.

Akut bronşiolitte semptomlar 2-3 gün içerisinde artıp, ortalama 2 hafta içerisinde geriler (36). Çalışmamızda olguların klinik düzelmeleri beklenenden daha kısa sürede gerçekleşmiştir. Bunun sebebi ise şikayetlerin başlangıçlarından günler sonra hastaneye başvurmuş olmaları olabilir.

Klinisyenlerde oluşan endişeler nedeniyle solunum zorluğu derecesi arttıkça, hastaları hızla rahatlatmak adına daha agresif bir tedavi yaklaşımı seçilebilmektedir. Çoğu kılavuzlarda yer almayan, hatta yan etki profilinden dolayı önerilmeyen ilaçların sıklıkla kullanıldığı gözlenmektedir (59). Hastanemizde, kılavuzlarda yer almamasına rağmen sıklıkla kullanılan salbutamol, kortikosteroid, magnezyum infüzyonu, ipratropiyumbromidnebüler tedavileri buna örnektir.

Salbutamolün bronşiolitte klinik skoru düzeltmede etkisiz olduğu; oksijen saturasyonunu düzeltmede, hastaneye yatışı engellemede ve hastanede kalış süresini azaltmada iyileştirici etkisinin olmadığı gösterilmiştir (61). Bu nedenlerle, salbutamol tedavisi hiçbir bronşiolit yaklaşım ve tedavi kılavuzunda önerilmemektedir (17, 42, 118-124). Selektif Beta-2 adrenoreseptör agonisti olan salbutamolün taşikardi yan etkisi ve dolayısıyla oksijen ihtiyacını arttırması sebebiyle hışıltısı olan hastalarda tek doz denenebilir, fayda görülüyorsa tekrarlanmaması

önerilmektedir (61, 62). Kılavuzlarda bronşiolit tedavisinde önerilmemekle birlikte, ciddi solunum zorluğu olan hastalara başvuru anında, astım tedavisinde kullanılan, 20 dk ara ile 3 kez salbutamol nebüler tedavisi (atak tedavisi) uygulanabilmektedir (62). Bizim çalışmamızda da hastaların %55.3'üne salbutamol atak tedavisi uygulandığı görüldü. Solunum zorluğu derecesi arttıkça salbutamol atak tedavisi verilme oranı anlamlı düzeyde artmış olarak bulundu. Tüm hastalara, atak tedavisinden sonra nebüler salbutamol tedavisi devam edildiği ve 6 saat ile 2 saat aralıklarla uygulandığı görüldü.

Yapılan çok merkezli çalışmalarda, kortikosteroid tedavisinin hastanede kalış süresini azaltmadığı gösterilmiştir (125,126). Her ne kadar kılavuzlarda kortikosteroid tedavisi önerilmese de klinisyenlerin halen tedavide tercih ettiği bilinmektedir. Çalışmamızda da hastaların %33'üne sistemik steroid tedavisi 1-5 gün süreyle uygulanmıştı ve solunum zorluğu şiddeti arttıkça, steroid kullanım oranı yükselmiş olarak bulundu.

Hipotansiyon, komplet kalp bloğu, solunum depresyonu gibi yan etkileri dolayısıyla, magnezyum sülfat infüzyonu önerilmemektedir, ancak zaman zaman klinisyenler tarafından kullanılabilir (127). Aynı şekilde tedavi edici etkisi olmadığı belirtilen ipratropiyumbromid tedavisi bronşiolit hastalarında kullanılabilir (59). Çalışmamızda magnezyum sültatinfüzyonu %4.4 hastaya, ipratropiyumbromid %10.7 hastaya uygulanmıştır. Kullanılan hasta sayısının az olduğu ama genellikle ağır bronşiolit hastalarında tercih edildiği görülmüştür.

Virüslerin neden olduğu bronşiolitte, ek patoloji yoksa, antibiyotiklerin rutin kullanımı önerilmemektedir. Genellikle mevcut ateş yüksekliği, hasta yaşının küçük olması, ikincil bakteriyel enfeksiyon riski hakkında endişeler antibiyotik kullanımına teşvik etmektedir (36). Çalışmamızda antibiyotik tedavisi toplamda 71 hastaya (%64'üne) uygulanmıştır. CRP değeri negatif olmasına rağmen antibiyotik kullanan hasta sayısı ise 33 (%49) olarak bulunmuştur. Özellikle solunum zorluk derecesi daha yüksek olan hastalarda daha sık antibiyotik tedavisi kullanımına rastlanmıştır. Hastalarda oluşan toksik görünüm, solunum zorluğunun ilerlemesi endişesi antibiyoterapi başlanmasında hekimi yönlendiren faktörler olabilir. Bronşiolit

etkenlerinin virüsler olduğu bilindiği için, hastanın klinik tablosunun ağır olması antibiyotik gereksinimi olduğunu göstermemektedir. Bu nedenle gereksiz antibiyotik kullanımının yaratabileceği riskler göz önünde bulundurularak, antibiyotik tedavisi başlanması konusunda daha dikkatli davranılmalıdır.

Uygulanan tedavilerin ardından bronşial hava akışının sağlanması hipoksinin düzelmesi ile takipne ve taşikardi geriler. Tedavinin başarısı vital bulguların normale dönmesi ile orantılıdır. Klinik olarak hastanın stabil olması, oral beslenebilen ve oksijen saturasyonu oda havasında %92 üzerinde olması iyileşmenin göstergesidir (36). Çalışmamızda uygulanan tedaviler sonrasında hastalarda oskültasyonla solunum seslerinin normale dönmesi, SpO₂ değerinin oda havasında normale dönmesi, oral beslenebilme ve solunum sayılarının normal aralığa dönmesi ile klinik düzelme sağlandığı kabul edildi.

Klinik düzelme sağlanan hastaların kalp tepe atımlarının, her üç solunum zorluğu alt gruplarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı görüldü, ancak kontrol grubunun ortalamasından yüksekti. Klinik rahatlama sağlanmasına rağmen hiçbir solunum zorluğu grubunda kalp tepe atımını, kontrol grubu ortalamasına inmemesinin nedeni, taşikardi gibi yan etkileri olan ve çalışma grubumuzdaki tüm hastalara uygulandığı tespit edilen salbutamol tedavisinin olabileceği düşünüldü. Bu konuyu aydınlatmak amacıyla, hastalar bronkodilatör tedavi verilme sıklığına göre iki gruba ayrıldı. Her solunum zorluğu grubu kendi içinde değerlendirildiğinde, grupların hiçbirinde tedavi sonrasında ölçülen KTA değerlerinin salbutamol kullanım frekansından etkilenmediği tespit edildi. Literatüre bakıldığında salbutamol tedavisinin kalp tepe atım sayısını arttırıcı etkisinin bildirildiği çalışmalar mevcuttur (55-58). Ancak salbutamol verilme sıklığının etkisini değerlendiren çalışma sayısı oldukça azdır. Çalışmamıza benzer şekilde Demirel ve arkadaşları, tek doz ve 20 dk ara ile üç doz nebüler salbutamol tedavisinin (salbutamol atak tedavisi), elektrokardiyografik parametreler ve kalp tepe atımı sayısı üzerine etkisinin olmadığını bulmuşlardır (56).

Tedavide kullanılan magnezyum sülfat infüzyonu, kortikosteroid, ipratropiyumbromid gibi diğer tedavilerin NT-ProBNP üzerine olabilecek etkileri, uygulanan hasta sayısı az olması nedeniyle değerlendirilememiştir.

Edinilmiş veya konjenital kalp hastalıklarının yarattığı kalp yetmezliğinde başlıca bulgular, solunum yolları hastalıklarında olduğu gibi; takipne, taşikardi ve halsizliktir. Sadece öykü ve fizik muayene ile ayırıcı tanıyı yapmak güç olabilir. Zorlu solunumu olan hastalarda hem hastalığın yarattığı stres hem de kullanılan tedavilerin (salbutamol) taşikardi yapması beklenir ve bu durum kalp yetmezliği bulguları ile karışabilir. Kalp yetmezliği tanısı koymada, hastanın öykü ve fizik muayenesi yanında, kan natriüretik peptitleri ölçümü, elektrokardiyografi ve ekokardiyografi gibi yardımcı tetkiklere ihtiyaç duyulmaktadır. Hızla ayırıcı tanının yapılması ve tedavinin başlanması hayat kurtarıcıdır. Çalışmamızda solunum zorluğunun kalp üzerinde yarattığı etki araştırıldığı için, benzer yöntemlerle kalp yetmezliği tanısı konan ve daha önceden bu tanıyı alan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Natriüretik peptitler; Brainnatriüretik peptit (BNP) ve amino terminal- Pro-Brainnatriüretik peptit (NT-ProBNP), yıllardan beri kalp yetmezliği hastalarında tanı ve takipte kullanılan belirteçlerdir. Primer kardiyak hastalıkların tanısında, risk değerlendirilmesinde, tedavi yönetimi ve hastalığın takibinde kullanılan bir araçtır (6, 7,8). Çalışmalarda, bazı sistemik hastalıklarda da natriüretik peptitlerin; özellikle BNP ve NT-ProBNP değerinin yükseldiği gösterilmiştir. Sepsis, talasemi, pulmoner hipertansiyon, yenidoğan dönemi gibi birçok durumda yükselir (84-98). Bu nedenle BNP ve NT-ProBNP sistemik hastalıkların kalp üzerindeki etkilerinin belirlenmesi ve takibinde kullanılabilen bir araçtır. BNP konsantrasyonu ölçümünün, dispnenin primer pulmoner nedenleri ile kardiyak nedenlerinin ayırımında kullanılabileceği ve bu testin de maliyet açısından etkin olduğu belirtilmiştir (100).

Acil servislerde solunum zorluğu olan hastalarda BNP ve NT-ProBNP ölçümlerinin, kalp yetmezliğinin ayırıcı tanısında kullanılabileceğinin bildirildiği birçok çalışma mevcuttur (10-15). Şahingözlü ve arkadaşları, plazma BNP düzeyini sadece bronşiolit tanısı olan hastalarda, konjenital kalp hastalığı ve aynı zamanda bronşioliti

olan hastalara kıyasla daha düşük bulmuşlardır (12, 13, 15). Cohen ve arkadaşları, 1-36 ay arasındaki infantlar ile yaptıkları çalışmada, konjestif kalp yetmezliği gelişmiş konjenital kalp hastalığı olan 17 infant, pnömoni veya bronşiolit gibi izole pulmoner hastalığı tanısı olan 18 infant ve sağlıklı 13 infanttan oluşan bir hasta grubunda NT-ProBNP değerini karşılaştırmıştır. NT-ProBNP ortanca değerini kardiyak hastalığı olan grupta 18452pg/mL, pulmoner hastalığı olan grupta 311pg/mL ve kontrol grubunda 89pg/mL olarak bulmuşlardır. Kardiyak hastalığı olan grupta NT-ProBNP değeri, pulmoner hastalık grubundan ve kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmuş. Ancak, pulmoner hastalığı olan infantlar ve kontrol grubu arasında hafif bir NT-ProBNP yüksekliği görülse de istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir(12). Ancak bu bulgunun tam tersini savunan çalışmalar da mevcuttur. Murat Anıl ve arkadaşları tarafından Türkiye’de 232 akut bronşiolitli hasta ile yapılan prospektif bir çalışmada ise, bronşiolit hastalarında kontrol grubuna göre yüksek bir BNP değeri bulunmuştur (16). Cohen’in yaptığı çalışmada olgu sayılarının az olması, pulmoner hastalıklarla (311pg/mL) sağlıklı grubun (89pg/mL) arasında NT-ProBNP açısından anlamlı fark olmamasına yol açmış olabilir. Çalışmamız da bronşilit tanısı alan hastaların NT-proBNP seviyelerinin sağlıklı gruptan daha yüksek olduğunu savunan çalışmalar ile benzerlik göstermektedir.

Solunum zorluğunda, kardiyak stresin belirteci olan natriüretik peptitlerin yükselmesinin nedeni olarak hipoksi suçlanmıştır. Hipoksi ve hipoksiye sekonder gelişen pulmoner vazo konstrüksiyon, pulmoner hipertansiyon, sağ ventriküler yüklenme ve/veya sağ ventrikül disfonksiyonu ile BNP ve NT-ProBNP değerlerinin yükseldiği belirlenmiştir (9, 105, 106). Aynı zamanda, in vitro olarak yapılan bazı çalışmalardaBNP molekülünün,hava yolu düz kaslarında kalsiyum akışını azalttığı, ROS üretimini azalttığı ve hava yolları düz kas hücresi çoğalmasını inhibe ettiği görülmüştür (107,108). BNP’nin pulmoner arterlerde cGMP’yi arttırarak potasyum kanallarının aktive olması ve damar gevşemesine neden olduğu da gösterilmiştir ve bu koruyucu etkisi nedeniyle erişkinlerde kronik obstüktif akciğer hastalığı (KOA) ve astım hastalarında tedavide kullanılabileceği belirtilmiştir (109, 110).

Akut bronşiolit hastalarında solunum zorluğu şiddetinin kalp üzerindeki etkisinin, natriüretik peptitler kullanılarak değerlendirildiği çalışma sayısı oldukça azdır. Bu az

sayıdaki çalışmalarda da sonuçlar birbiri ile farklılık göstermektedir. Örneğin, solunum zorluğu nedeni olarak toplum kaynaklı pnömoni tanılı hastalarda, kalp yetmezliği olmasa dahi, hastalık şiddeti arttıkça BNP düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (101- 104). Anıl ve arkadaşlarının 232 bronşiolit tanısı alan hastada yaptıkları çalışmalarında da solunum zorluğu derecesi arttıkça; serum NT-ProBNP ile koreleseyrettiği bilinen (82) plazma BNP değerinin yükseldiğini tespit edilmiştir (16) (Hafif bronşiolit tanılı hastalarda ortalama 2.7pg/ml, orta bronşiolitli hastalarda 51.4 pg/ml, ağır bronşiolitli hastalarda 106.8pg/ml bulmuşlardır). Anıl ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde, çalışmamızda solunum zorluğu derecesi arttıkça, kalp üzerindeki yüklenmeyi gösteren NT-ProBNP değerleri de anlamlı düzeyde artış gösterdiği gözlemlendi. Hafif bronşiolitli hasta alt grubunda tedavi öncesi serum NT-ProBNP değeri ortancası 135.9 (52-483) pg/ml, orta bronşiolitli hasta alt grubunda 233.8 (23-1692) pg/ml, ağır bronşiolitli hasta alt grubunda 398.4 (70.3-2373) pg/ml olarak bulundu. Ancak çalışmamızın aksine Şahingözlü ve arkadaşları, BNP değerinin bronşiolit tablosunun şiddetinden etkilenmediğini göstermiştir. (Ağır bronşiolitli hastalarda 243.6 pg/ml, hafif ve orta bronşiolitli hastalarda 258.4 pg/ml) (15). Bu konuyu aydınlatmak için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda hastaların klinik iyileşmesi sonrası kalp üzerindeki yükün gerileyip gerilemediğini kontrol etmek amacıyla NT-ProBNP seviyeleri tekrarlandı. Klinik olarak rahatlayan hastalardan alınan değerlerin, başlangıçta tespit edilen değerlerle istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark olmadığı tespit edildi (tedavi öncesi 215.80 (23.03-2373) pg/ml, tedavi sonrasında 210.95 (12.97-37.15) pg/ml). Solunum zorluğu derecelerine göre bakıldığında ise, her üç alt grubun akut dönemleri ile klinik düzelme sonrası BNP değerleri arasında anlamlı bir fark görülmedi. Ancak genel olarak ağır grubun orta gruptan, orta grubun da hafif gruptan hem başlangıçta hem de klinik iyileşme sonrası NT-ProBNP değerleri daha yüksekti (Tedavi sonrasında bakılan NT-ProBNP değeri ortancası hafif grupta 116 (18.2-655) pg/ml, orta grupta 245.4 (25.5-3715) pg/ml, ağır grupta 317.9 (12.9-3097) pg/ml olarak bulundu).

Solunum zorluğu derecesi arttıkça kalp üzerindeki yüklenme artmaktaydı. Tedavi öncesinde NT-ProBNP değerleri bu bulguyu doğrulasa da klinik iyileşme sonrasında

halen NT-ProBNP değerlerinin hafif grupta kontrol grubuna benzer olduğu ama orta ve ağır grupta kontrol grubundan yüksek olduğu görüldü. Salbutamol atak tedavisi uygulanma oranları hafif grupta az olduğu için, hafif ve orta-ağır gruplar arasında oluşan bu farklılığın verilen agresif tedavi sonucunda mı yoksa hastalığın şiddetine mi bağlı olduğu sorusu aklımıza gelmiştir. Bu nedenle her üç grup kendi içinde salbutamol tedavisi verilme frekansına göre sık ve seyrek alanlar şeklinde karşılaştırılarak, tedavinin, özellikle salbutamolün kalp üzerinde oluşturabileceği yüklenme hakkında fikir edinilmek istendi. Her üç grupta da salbutamol sık alanların kalp tepe atımları ve de NT-ProBNP değerleri seyrek alanlara göre anlamlı düzeyde fark göstermemekte idi. Tüm bu bulgular ışığında akut bronşiolitli hastalarda, hastalığın başlangıcındaki klinik tablonun ağırlılığının kalp üzerinde oluşan yükü etkilediği ancak verilen yoğun tedavinin kalp üzerinde yüklenme oluşturmadığı düşünüldü. Sonuç olarak, salbutamol dozununne kalp tepe atımı sayısı ne de NT-ProBNPdeğeri zerine etkisi olmadığı grlmştir.

Literatürde, çalışmamıza benzer şekilde salbutamol kullanım frekansının BNP ve NT-ProBNP değeri üzerine etkisinin araştırıldığı herhangi bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Bu durum çalışmamızı ayrıcalıklı kılmaktadır.

Çalışmamızın kısıtlı kaldığı noktalara bakıldığında, bronşiolit hastalarının, hastalık şiddetinin belirlenmesinde kullanılan modifiye RDAI skrlama aracı, uygulayıcıya göre farklı sonuçlar verebilmektedir. Kullanılan yardımcı solunum kaslarının belirtilmesi ve oskültasyonda duyulan seslerin farklı algılanması olasıdır. Uygulayıcıya bağımlı bir tetkiktir. Ancak Türk Toraks Derneği Akut Bronşiolit Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporuna göre yaptığımız skrlama niteliksel verilere göre yapılmakta ve uygulayıcıdan etkilenmemektedir.

Ayrıca hastalara uygulanan magnezyum sülfat infüzyonu, kortikosteroid, ipratropiyumbromid gibi tedavilerin kardiyak yüklenme üzerinde etkisi, nadir uygulanmaları nedeniyle değerlendirilemedi.



7. SONUÇLAR

Çalışmamızdan elde edilen bulgular ışığında şu sonuçlara ulaşılmıştır

1. Akut bronşiolit tanısı alan hastalar ve sağlıklı kontrol grubunun yaşları, vücut ağırlıkları ve cinsiyetleri benzerdi.
2. Bronşiolitli hastaların başvuru anındaki kalp tepe atımı, solunum sayısı ve vücut ısısı kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu, parmak ucu saturasyon değeri ise daha düşük bulundu.
3. Bronşiolit hastalarının başvuru anındaki NT-ProBNP değeri kontrol grubundan yüksek bulundu.
4. Bronşiolitli hastaların klinik düzelmeleri ardından kalp tepe atımı, solunum sayısı ve NT-ProBNP değeri kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu.
5. Bronşiolitli hastalar, solunum zorluğu derecesine göre hafif orta ve ağır olarak üç ayrı alt grupta incelendiğinde ve tüm bu alt gruplar arasında yaş, cinsiyet ve vücut ağırlığı açısından anlamlı fark bulunmadı.
6. Bronşiolitli hastaların solunum zorluğu derecesi yükseldikçe; başvuru anında ölçülen kalp tepe atımı, solunum sayısı ve serum NT-ProBNP değerleri yükselmiş ama SpO₂ değeri azalmış bulundu. Vücut ısısı tüm gruplarda benzer bulundu.
7. Klinik iyileşme sağlansa da başlangıçta solunum zorluğu ağır olan grupta KTA, solunum sayısı ve NT-ProBNP değerleri diğer gruplara göre yüksek bulundu.
8. Klinik düzelmeye sonrasında tüm hastalarda, başvuru anına göre KTA tedavi ile azalırken, NT-ProBNP değeri değişmemiş olarak bulundu.
9. Klinik düzelmeye sonrasında her üç bronşiolit alt grubunda, başvuru anına göre KTA tedavi ile azalırken, NT-ProBNP değeri değişmemiş olarak bulundu.
10. Hafif bronşiolitli hasta alt grubunun hem başvuru anında hem de klinik düzelmeye sonrası KTA ve NT-ProBNP değerleri, orta ve ağır bronşiolitli hasta alt grubundan düşük bulundu.
11. Orta bronşiolitli hasta alt grubunun başvuru anında KTA ve NT-ProBNP değerleri, ağır bronşiolitli hasta alt grubundan anlamlı olarak düşük bulundu ancak tedavi sonrasında bu parametrelerde anlamlı fark görülmedi.

12. Hafif bronşiolitli hasta alt grubunda hem başvuru anında hem de klinik düzelme ardından ölçülen KTA değerleri kontrol grubundan yüksekti, ancak NT-ProBNP değerleri benzer bulundu.
13. Orta bronşiolitli hasta alt grubunda hem başvuru anında hem de klinik düzelme ardından ölçülen KTA ve NT-ProBNP değerleri kontrol grubundan yüksek bulundu.
14. Ağır bronşiolitli hasta alt grubunda hem başvuru anında hem de klinik düzelme ardından ölçülen KTA ve NT-ProBNP değerleri kontrol grubundan yüksek bulundu.
15. Tüm hastalardan tedavi sonrasında klinik olarak solunum sıkıntısı gerilemesi ortalama 2.34 ± 2 (1-15) gün sürdü.
16. Alt gruplar arasında CRP değerleri pozitifliği açısından anlamlı fark yoktu. CRP değeri negatif olmasına rağmen antibiyotik kullanım oranı %49 olarak bulundu. Antibiyotik kullanan ve kullanmayanlar hastalar arasında CRP pozitifliği açısından anlamlı fark yoktu.
17. Tüm hastaların %64'ünün (72 hasta) tedavisinde antibiyotik kullanıldı. Solunum zorluğu derecesi arttıkça antibiyotik tedavisi kullanım oranları artmış olarak bulundu.
18. Ampisilinsulbaktam, amoksisilinklavulonat ve klaritromisin en sık kullanılan antibiyotiklerdi.
19. Hastaların bronşiolit şiddeti arttıkça nebüler salbutamol atak tedavisi, sistemik steroid tedavisi ve maske ile oksijen tedavisi verilme oranları yükselmişti.
20. Tüm bronşiolit hastalarına salbutamol tedavisi uygulandığı görüldü.
21. Bronşiolit hastalarında solunum zorluğu şiddeti arttıkça, daha sık frekansta salbutamol tedavisi uygulandığı görüldü.
22. Sık ve seyrek salbutamol tedavisi uygulanmasına göre bronşiolit alt grupları incelendiğinde, hem orta grupta hem de ağır grupta sık ve seyrek salbutamol tedavisinin KTA ve NT-ProBNP değerlerini etkilemediği gözlemlendi.
23. Toplam 12 (%10.8) hastada, nazofarengeal sürüntüden PCR çalışması ile etken arandı. 1 hastada negatif olarak bulundu. 9 hastada (%8.1) respiratuvar sinsityal virüs A ve B suşu (RSV-A/B) etken olarak elde edildi.

8. KAYNAKLAR

1. Kyu HH, Pinho C, Wagner JA, et al. Global and national burden of diseases and injuries among children and adolescents between 1990 and 2013: findings from the Global Burden of Disease 2013 Study. *JAMA Pediatr* 2016; 170:267–87. 2
2. Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010; 375: 1545–55.
3. Pfunter A, Wier L, Stocks C. Most frequent conditions in US hospitals, 2010. *HCUP Statistical Brief #148*, 2013.
4. Ralston St, Lieberthal AS, Meissner HC, et al. Clinical Practice Guideline: The Diagnosis, Management, and Prevention of Bronchiolitis. *Pediatrics* 2014; 134; 5.
5. Acute Respiratory Infections in Children: Case Management in Small Hospitals in Developing Countries-A Manual for Doctors and Senior Health Workers. Geneva, World Health Organization, Document WHO/ARI/90.5, 1990.
6. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 161–7.
7. P. Bettencourt, NT-proBNP and BNP: biomarkers for heart failure management, *Eur. J. Heart Fail.* 6 (2004) 359–363.)
8. S.A. Hunt, W.T. Abraham, M.H. Chin, A.M. Feldman, G.S. Francis, T.G. Ganiats, et al., 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration

- with the International Society for Heart and Lung Transplantation, *J. Am. Coll. Cardiol.* 53 (2009) e1–e90.
9. P.A. McCullough, J.E. Hollander, R.M. Nowak, A.B. Storrow, P. Duc, T. Omland, et al., Uncovering heart failure in patients with a history of pulmonary disease: rationale for the early use of B-type natriuretic peptide in the emergency department, *Acad. Emerg. Med.* 10 (2003) 198–204
 10. Nir Samuel, Tova Hershkovitz, Riva Brik, Avraham Lorber, Itai Shavit, Brief Report Diagnosing heart failure in children with congenital heart disease and respiratory syncytial virus Bronchiolitis. *American Journal of Emergency Medicine* 32 (2014) 1510–1512
 11. Maher KO, Reed H, Cuadrado A, Simsic J, Mahle WT, DeGuzman M, Lerong T, Bandyopadhyay S (2008) B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of critical heart disease in children. *Pediatrics* 121:e1484–e1488
 12. Cohen S, Springer C, Avital A, Perles Z, Rein AJ, Argaman Z, Nir A. Amino-Terminal Pro-Brain-Type Natriuretic Peptide: Heart or Lung Disease in Pediatric Respiratory Distress? *Pediatrics*. 2005 May; 115(5):1347-50.
 13. Hammerer-Lercher A, Geiger R, Mair J et al. Utility of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide to Differentiate Cardiac Diseases from Noncardiac Diseases in Young Pediatric Patients. *Clinical Chemistry* 2006; 52:71; 415-1419
 14. Koulouri S et al. Utility of B-type natriuretic peptide in differentiating congestive heart failure from lung disease in pediatric patients with respiratory distress. *Pediatr. Cardiol.* 2004 Jul-Aug; 25(4):341-6.
 15. Sahingozlu T, Karadas U, Eliacik K, et al. Brain natriuretic peptide: the reason of respiratory distress is heart disease or lung disease? *Am J Emerg Med* 2015; 33: 697-700.
 16. Anıl M, Göç Z, Avcı R, Gökalp G, Bıçılıoğlu Y, Kamıt-Can F, Durak F, Bal A, Zengin N, Anıl AB B-type natriuretic peptide is a

useful biomarker predicting disease severity in children with isolated bronchiolitis in the emergency department. *Turk J Pediatr.* 2017

17. American academy of pediatric subcommittee, Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics* 2006, 118;1774-1793.
18. Zorc JJ, Hall CB: Bronchiolitis: recent evidence on diagnosis and management. *Pediatrics* 2010, 125:342–349
19. Sigurs N, Aljassim F, Kjellman B, Robinson PD, Sigurbergsson F, Bjarnason R, Gustafsson PM: Asthma and allergy pattern over 18 years after severe RSV bronchiolitis in the first year of life. *Thorax* 2010, 65:1045–1052.
20. Henderson J, Hilliard TN, Sherriff A, Stalker D, Al Shammari N, Thomas HM: Hospitalization for RSV bronchiolitis before 12 months of age and subsequent asthma, atopy and wheeze: a longitudinal birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol* 2005, 16:386–392
21. Acute bronchiolitis in infants, a review. Øymar et al. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine* 2014
22. Carroll KN, Gebretsadik T, Griffin MR, Wu P, Dupont WD, Mitchel EF, Enriquez R, Hartert TV: Increasing burden and risk factors for bronchiolitis-related medical visits in infants enrolled in a state health care insurance plan. *Pediatrics* 2008, 122:58–64.
23. Hasegawa K, Tsugawa Y, Brown DF, Mansbach JM, Camargo CA Jr. Trends in bronchiolitis hospitalizations in the United States, 2000-2009. *Pediatrics* 2013; 132: 28-36
24. Fleming DM, Pannell RS, Cross KW: Mortality in children from influenza and respiratory syncytial virus. *J Epidemiol Community Health* 2005, 59:586–590.

25. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Cox N, Anderson LJ, Fukuda K: Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA* 2003; 289: 179–186
26. Sağlık Bakanlığı, RSHMB HMM: Ulusal Hastalık Yüğü ve Maliyet Etkililik Çalışması, Hastalık Yüğü Final Raporu. 2004; Aralık
27. Midulla F, Scagnolari C, Bonci E, Pierangeli A, Antonelli G, De Angelis D, Berardi R, Moretti C: Respiratory syncytial virus, human bocavirus and rhinovirus bronchiolitis in infants. *Arch Dis Child* 2010; 95: 35–41.
28. Meissner HC. Viral Bronchiolitis in Children. *N Engl J Med*, 2016; 374: 62-72.
29. Azkur D, Özaydın E, Dibek-Mısırlıoğlu E, Vezir E, Tobuloğlu D, Köse G, Kocabaş CN. Viral etiology in infant hospitalized for acute bronchiolitis. *The Turkish journal of pediatrics* 2014; 56: 592-596
30. Kanık A, Eliaçık K, Koyun B, İnce OT, Derici YK, Yılmaz NÖ, et al. Hastanede Yatan Akut Bronşiolit Tanılı Süt Çocuklarında Viral Etiyoloji ve Klinik Seyre Etkisi.
31. Bayrakdar F, Kocabaş CN, Altas AB, Kavuncuoğlu HG, Cosgun Y, Mısırlıoğlu ED, Durmaz I, Korukluoğlu G, Ozkul A. Genetic variability of human respiratory syncytial virus subgroups A and B in Turkey during six successive epidemic seasons, 2009-2015. *J Med Virol*. 2018 Mar; 90(3): 456-463.
32. Mansbach JM, McAdam AJ, Clark S, et al. Prospective multicenter study of the viral etiology of bronchiolitis in the emergency department. *Acad Emerg Med* 2008; 15: 111–18.
33. Jansen RR, Wieringa J, Koekkoek SM, et al. Frequent detection of respiratory viruses without symptoms: toward defining clinically relevant cutoff values. *J Clin Microbiol* 2011; 49: 2631-6.

- 34.** Self WH, Williams DJ, Zhu Y, et al. Respiratory viral infection in children and adults: comparing asymptomatic controls and patients with community-acquired pneumonia. *J Infect Dis* 2015 July 14 (Epub ahead of print).
- 35.** Aherne W, Bird T, Court SD, Gardner PS, McQuillin J. Pathological changes in virus infections of the lower respiratory tract in children. *J Clin Pathol* 1970; 23:7-18.
- 36.** Florin TA, Plint CA, Zorc JJ. Viral bronchiolitis. *Lancet*. 2017 Jan 14; 389 (10065):211-224
- 37.** Wainwright C: Acute viral bronchiolitis in children- a very common condition with few therapeutic options. *Paediatr Respir Rev* 2010, 11:39-45. quiz 45
- 38.** Bekhof J, Reimink R, Brand PL. Systematic review: Insufficient validation of clinical scores for the assessment of acute dyspnoea in wheezing children. *Paediatr Respir Rev* 2014; 15: 98-112
- 39.** Acute Respiratory Infections in Children: Case Management in Small Hospitals in Developing Countries-A Manual for Doctors and Senior Health Workers. Geneva, World Health Organization, Document WHO/ARI/90.5, 1990.
- 40.** Chan P, Goh A. Respiratory syncytial virus infection in young Malaysian children. *Singapore Med J* 1999; 40: 336-40
- 41.** Use of Modified Respiratory Distress Assessment Instrument (RDAI) Score to Determine Short-Term Morbidity in Children with Acute Lower Respiratory Tract Infections (ALRI). Khan HI, Nasir A, Malih KA. *Pakistan Journal of Medical and Health Sciences*
- 42.** Yalçın E, Karadağ B, Uzuner N, Yüksel H, Gürkan F, Altıntaş DU. Akut bronşiyolit tanı ve tedavi uzlaşısı raporu. *Türk Toraks Derg* 2009; 10:1-7.

43. Cinel G, Çobanoğlu N, Özçelik HU. Türkiye Milli Pediatri Derneği Çocuk Sağlığı ve Hastalıklarında Tanı ve Tedavi Kılavuzları. 2014;(5):1-9.
44. Yalçın E, Özçelik U. Akut bronşiyolitte tedavi. Hacettepe Tıp Dergisi 2005; 36; 38-42.
45. Çiftel M, Biçer, S, Şiraneci R. Çocuklarda Akut Bronşiolit. JOPP Derg 1(3): 2009;115-123.
46. Varkal MA, Yıldız İ, Ünüvar E. Akut Bronşiolitte Güncel Yaklaşım. İst Tıp Fak Derg. 2016;85-9
47. Carroll KN, Gebretsadik T, Griffin MR, Wu P, Dupont WD, Mitchel EF, Enriquez R, Hartert TV: Increasing burden and risk factors for bronchiolitis-related medical visits in infants enrolled in a state health care insurance plan Pediatrics 2008, 122:58-64.
48. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. J Pediatr. 2003 Oct;143 (4): 532-40
49. Sigurs N, Aljassim F, Kjellman B, Robinson PD, Sigurbergsson F, Bjarnason R, Gustafsson PM: Asthma and allergy pattern over 18 years after severe RSV bronchiolitis in the first year of life. Thorax 2010, 65: 1045-1052.
50. Henderson J, Hilliard TN, Sherriff A, Stalker D, Al Shammari N, Thomas HM: Hospitalization for RSV bronchiolitis before 12 months of age and subsequent asthma, atopy and wheeze: a longitudinal birth cohort study. Pediatr Allergy Immunol 2005, 16:386-392
51. Chan JYC, Stern DA, Guerra S, Wright AL, Morgan WJ, Martinez FD. Pneumonia in childhood and impaired lung function in adults: a longitudinal study. Pediatrics 2015; 135: 607-16. 52.

52. Çalışkan M, Bochkov YA, Kreiner- Møller E, et al. Rhinovirus wheezing illness and genetic risk of childhood-onset asthma. *N Engl J Med* 2013; 368: 1398-407.
53. Carroll KN, Wu P, Gebretsadik T, et al. The severity-dependent relationship of infant bronchiolitis on the risk and morbidity of early childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 1055–61.e1.
54. Szabo SM, Levy AR, Gooch KL, Bradt P, Wijaya H, Mitchell I: Elevated risk of asthma after hospitalization for respiratory syncytial virus infection in infancy. *Paediatr Respir Rev* 2013, 13(Suppl 2): S9–S15.
55. Mukherjee S, Rutter K, Watson L, Eisenhut M. Cardiovascular side effects of bronchodilators in children with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatr Crit Care Med*. 2014;15;4(suppl): A776.
56. Demirel A, Çetin İİ, Giniş T, Civelek E, Kocabaş CN. Akut Bronşiyolitli Çocuklarda Nebülize Salbutamol'ün Doza Bağlı Kardiyak Ritim Üzerine Etkileri. *Asthma Allergy Immunol* 2017; 15:82-86
57. Trachsel D, Newth CJ, Hammer J. Adenosine for salbutamol-induced supraventricular tachycardia. *Intensive Care Med* 2007; 33: 1676.
58. Duane M, Chandran L, Morelli PJ. Recurrent supraventricular tachycardia as a complication of nebulized albuterol treatment. *Clin Pediatr (Phila)* 2000; 39: 673-7.
59. Bialy L, Smith M, Bourke T, Becker L. The Cochrane Library and bronchiolitis: an umbrella review. *Evid.-Based Child Health* 2006; 9:39-47.
60. King VJ, Viswanathan M, Bordley C, et al. Pharmacologic treatment of bronchiolitis in infants and children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158: 127-37.
61. A. M. Gadomski and M. Brower, “Bronchodilators for bronchiolitis,” *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 6, Article ID CD001266, 2014

62. Hartling L, Fernandes RM, Bialy L, Milne A, Johnson D, Plint A, Klassen TP, Vandermeer B. Steroids and bronchodilators for acute bronchiolitis in the first two years of life: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2011;342:d1714
63. Çiftel M. Akut Bronşiyolit Tedavisinde Nebülize Adrenalin , Salbutamol ve İpratropiyum Bromür Tedavi Etkinliğinin Araştırılması. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2008;17(4):238-49.
64. Hartling L, Bialy LM, Vandermeer B, Tjosvold L, Johnson DW, Plint AC, et al. Epinephrine for bronchiolitis. *Cochrane database Syst Rev*. 2011;(6):CD003123.
65. R. M. Fernandes, L. M. Bialy, B. Vandermeer et al., “Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children,” *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 10, Article ID CD004878, 2010.
66. Hodge D, Chetcuti PAJ. RSV: management of the acute episode. *Paed Respir Rev* 2002;1:215-20.
67. K. Ventre and A. G. Randolph, “Ribavirin for respiratory syncytial virus infection of the lower respiratory tract in infants and young children,” *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 1, Article ID CD000181, 2007
68. Petrarca L, Jacinto T, Nenna R. The treatment of acute bronchiolitis: past, present and future. Vol. 13, *Breathe*. 2017. p. e24-6.
69. De Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H.
A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extracts in rats. *Life Sci* 1981;28:89-94.
70. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med*. 1998 Jul 30;339(5):321-8

- 71.** M.B. Anand-Srivastava, P.D. Sehl, D.G. Lowe, Cytoplasmic domain of natriureticpeptidereceptor-C inhibitsadenylylcyclase. Involvement of a pertussis toxinsensitive G protein, *J. Biol. Chem.* 271 (1996) 19324–19329.
- 72.** S.P. D'Souza, M. Davis, G.F. Baxter, Autocrineandparacrineactions of natriureticpeptides in theheart, *Pharmacol. Ther.* 101 (2004) 113–129.
- 73.** K.N. Pandey, Biology of natriureticpeptidesandtheirreceptors, *Peptides* 26 (2005) 901–932.
- 74.** J.L. Januzzi, R. vanKimmenade, J. Lainchbury, A. Bayes-Genis, J. Ordonez-Llanos, M. Santalo-Bel, et al., NT-proBNPtestingfordiagnosisandshort-termprognosis in acutedestabilizedheartfailure: an internationalpooledanalysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNPStudy, *Eur. Heart J.* 27 (2006) 330–337
- 75.** Yap LB, Mukerjee D, Timms PM, et al. Natriuretic peptides, respiratory disease, and the right heart. *Chest* 2004; 126: 1330-1336.
- 76.** G.E. Woodard, J.A. Rosado, Natriureticpeptides in vascularphysiologyandpathology, *Int. Rev. Cell Mol. Biol.* 268 (2008) 59–93.
- 77.** Luigino Calzetta et al, Brain natriuretic peptide: Much more than a biomarker, *Int J Cardiol.* 2016 Oct 15;221: 1031-8.
- 78.** Pfister R, Scholz M, Wielckens K, et al: Use of NT-proBNP in routinetestingandcomparison to BNP. *Eur J Heart Fail* 2004; 6:289–293
- 79.** Melzid'Eril G, Tagnochetti T, Nauti A, et al. BiologicalVariation of NTerminal Pro-Brain NatriureticPeptide in HealthyIndividuals. *ClinicalChemistry* 2003; 49
- 80.** Mir TS, Laux R, Hellwege HH, et al. Plasmaconcentrations of aminoterminalproatrialnatriureticpeptideandaminoterminalprobrainnatriuretic peptide in healthyneonates: markedandrapidincreaseafterbirth. *Pediatrics.* 2003 Oct;112(4):896-9.

- 81.** Welisch E, Norozi K, Rauch R. N-terminal pro-brain natriuretic peptide level as a screening tool for cardiac involvement in paediatric diseases of extracardiac origin. *Clin Res Cardiol.* 2011 Sep;100(9):723-30.
- 82.** P. Bettencourt, NT-proBNP and BNP: biomarkers for heart failure management, *Eur. J. Heart Fail.* 6 (2004) 359–363.)
- 83.** S.A. Hunt, W.T. Abraham, M.H. Chin, A.M. Feldman, G.S. Francis, T.G. Ganiats, et al., 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation, *J. Am. Coll. Cardiol.* 53 (2009) e1–e90.
- 84.** Rudiger A, Gasser S, Fischler M, et al. Comparable increase of B-type natriuretic peptide and aminoterminal pro-B-type natriuretic peptide levels in patients with severe sepsis, septic shock, and acute heart failure. *Crit Care Med* 2006; 34: 2140-2144
- 85.** Fried I, Bar-Oz B, Algur N, Fried E, Gavri S, Yatsiv I, Perles Z, Rein AJ, Zonis Z, Bass R, Nir A. Comparison of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in critically ill children with sepsis versus acute left ventricular dysfunction. *Pediatrics* . 2006 Oct;118(4):e1165-8. Epub 2006 Sep 11.
- 86.** Ucar T, Ileri T, Uysal Z, Atalays S, Tutar E. Early detection of myocardial dysfunction in childhood patients with beta-thalassaemia major. In: 42nd Annual meeting of the AEPC 2007, Poster 90
- 87.** Isma'eel H, Chafic AH, Rassi FE, Inati A, Koussa, Daher R, Gharzuddin W, Alam S, Taher A (2008) Relation between iron overload indices, cardiac echodoppler and biochemical markers in thalassaemia intermedia. *Am J Cardiol* 102(3):363–367

- 88.** Mokhtar GM, Adly AAM, El Alfy MS, Tawfik LM, Khairy AT (2010) N-terminal natriuretic peptide and ventilation-perfusion lung scan in sickle cell disease and thalassemia patients with pulmonary hypertension. *Hemoglobin* 34(1):78–94
- 89.** Leuchte HH, Holzapfel M, Baumgartner RA, et al. Clinical significance of brain natriuretic peptide in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 764-770.
- 90.** Reynolds EW, Ellington JG, Vranilav M, Bada HS (2004) BNP in the diagnosis and management of PHT of the newborn. *Pediatrics* 114(5):1297–1304
- 91.** Van Albada ME, Loot FG, Fokkema R, Roofthoof MTR, Berger R MF (2008) Biological serum markers in the management of pediatric pulmonary arterial hypertension. *Pediatr Res* 63:321–327
- 92.** Nagaya N, Nishikimi T, Okano Y, et al. Plasma brain natriuretic peptide levels increase in proportion to the extent of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31; 202-208
- 93.** Pruszczyk P, Kostrubiec M, Bochowicz A, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with acute pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2003; 22:649–653
- 94.** Ten Wolde M, Tulevski II, Mulder JW, et al. Brain natriuretic peptide as a predictor of adverse outcome in patients with pulmonary embolism. *Circulation* 2003; 107:2082–2084
- 95.** Kucher N, Printzen G, Goldhaber SZ. Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003; 107:2545–2547
- 96.** McCullough PA, Duc P, Omland T, et al. B-type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure: An analysis from the

Breathing Not Properly Multinational Study. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 571-579.

- 97.** Mir TS, Laux R, Hellwege HH, et al. Plasma concentrations of aminoterminalproatrialnatriureticpeptide and amino-terminal probrainnatriureticpeptide in healthy neonates: marked and rapid increase after birth. *Pediatrics*. 2003;112: 896 – 899
- 98.** Itoh H, Sagawa N, Hasegawa M, et al. Brain natriuretic peptide levels in the umbilical venous plasma are elevated in fetal distress. *Biol Neonate*. 1993; 64: 18 –25
- 99.** S.P. Wright, R.N Doughty, A. Pearl, G.D Gamble, G.A Whalley, H.J. Walsh, et al., Plasma amino-terminal Pro-BNP and accuracy of heart-failure diagnosis in primary care; a randomized, controlled trial. *J Am. Coll. Cardiol*. 42(2003) 1793-1800
- 100.** Utility of a Rapid B-Natriuretic Peptide Assay in Differentiating Congestive Heart Failure from Lung Disease in Patients Presenting With Dyspnea L. Katherine Morrison, BS, Alex Harrison, BS, Padma Krishnaswamy, MD, Radmila Kazanegra, MD, Paul Clopton, MS, Alan Maisel, MD, FACC. *Journal of the American College of Cardiology* Vol. 39, No. 2, 2002
- 101.** Mueller C, Laule-Kilian K, Scholer A, Perruchoud AP. B-type natriuretic peptide for risk stratification in community acquired pneumonia. *J Intern Med*. 2005; 258 (4): 391- 393.
- 102.** Christ-Crain M, Breidhardt T, Stolz D, et al. Use of B-type natriuretic peptide in the risk stratification of community acquired pneumonia. *J Intern Med*. 2008; 264 (2): 166- 176.
- 103.** Nowak A, Breidhardt T, Christ-Crain M, et al. Direct comparison of three natriuretic peptides for prediction of short- and long-term mortality in patients with community-acquired pneumonia. *Chest* 2012; 141: 974-982

- 104.** Li J, Ye H, Zhao L. B-type natriuretic peptide in predicting the severity of community-acquired pneumonia. *World J Emerg Med* 2015; 6: 131-136.
- 105.** Ando T, Ogawa K, Yamaki K, et al. Plasma concentrations of atrial, brain, and C-type natriuretic peptides and endothelin-1 in patients with chronic respiratory diseases. *Chest* 1996; 110: 462-468.
- 106.** Hopkins WE, Chen Z, Fukagawa NK, et al. Increased atrial and brain natriuretic peptides in adults with cyanotic congenital heart disease: Enhanced understanding of the relationship between hypoxia and natriuretic peptide secretion. *Circulation* 2004; 109: 2872-2877.
- 107.** Ghofrani HA, Rose F, Schermuly RT, et al. Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 158–164
- 108.** J.H. Hsu, S.F. Liou, S.N. Yang, B.N. Wu, Z.K. Dai, I.J. Chen, et al., B-type natriuretic peptide inhibits angiotensin II induced proliferation and migration of pulmonary arterial smooth muscle cells, *Pediatr. Pulmonol.* 49 (2014) 734–744
- 109.** Orlandi, L. Calzetta, E. Doldo, C. Tarquini, M.G. Matera, D. Passeri, Brain natriuretic peptide modulates calcium homeostasis and epidermal growth factor receptor gene signalling in asthmatic airway smooth muscle cells, *Pulm. Pharmacol. Ther.* 31 (2015) 51–54
- 110.** M.J. Akerman, M. Yaegashi, Z. Khiangte, A.T. Murugan, O. Abe, J.D. Marmur, Bronchodilator effect of infused B-type natriuretic peptide in asthma, *Chest* 130 (2006) 66–72.
- 111.** The University of Iowa Hospitals and Clinics (UIHC) core laboratory. Reference ranges for plasma "NT-ProBNP (N-Terminal Pro-B-type Natriuretic Peptide)" 2012

- 112.** Nir A, Lindinger A, Rauh M, Bar-Oz B, Laer S, Schwachtgen L, Koch A, Falkenberg J, Mir TS (2009) NT-pro-B-typenatriureticpeptide in infantsandchildren: referencevaluesbased on combined data fromfourstudies. *Pediatr Cardiol* 30:3–8
- 113.** Fily A. Role of bronchodilators in the treatment of acute infant bronchiolitis. *Arch Pediatr* 2001;8 (Suppl 1):149S-56S.
- 114.** Schindler M. Do bronchodilatorshave an effect on bronchiolitis? *CritCare* 2002; 6: 111-2.
- 115.** Turner TW, Evered LM. Evidence-basedemergencymedicine/systematicreviewabstract: Arebronchodilatorseffective in bronchiolitis? *AnnEmerg Med* 2003; 42: 709-11.
- 116.** SeehusenDA, Yancey JR. Effectiveness of bronchodilatorsforbronchiolitistreatment. *AmFamPhysician* 2011; 83: 1045-7.
- 117.** Emmett GA. Bronchodilatorsforbronchiolitis--shouldthey be usedroutinely? *EvidBased Child Health* 2014; 9: 301-2.
- 118.** Bronchiolitis in children: diagnosisandmanagement NICE guideline, 2015. <https://www.nice.org.uk/Guidance/NG9> (accessedMarch 30, 2016).
- 119.** Friedman JN, Rieder MJ, Walton JM. Bronchiolitis: recommendationsfordiagnosis, monitoringandmanagement of childrenoneto 24 months of age. *Paediatr Child Health* 2014; 19: 485–98.
- 120.** ScottishIntercollegiateGuidelines Network (SIGN). Bronchiolitis in children: a nationalclinicalguideline, 2006. <http://sign.ac.uk/guidelines/fulltext/91/index.html> (accessedMarch 30, 2016).
- 121.** Baraldi E, Lanari M, Manzoni P et al. Inter-societyconsensusdocument on treatmentandprevention of bronchiolitis in newbornsandinfants. *Ital J Pediatr* 2014; 40: 65.
- 122.** WorkingGroup of theClinicalPracticeGuideline on AcuteBronchiolitis..Quality plan forthe Spanish nationalhealthcaresystem of the Spanish MinistryforHealthandSocialPolicy; CatalanAgencyforHealthTechnology Assessment, 2010.

ClinicalPracticeGuidelines in the Spanish National Healthcare System: CAHTA no. 2007/05.

123. Turner T, Wilkinson F, Harris C, Mazza D. Evidencebasedguidelinesforthemanagement of bronchiolitis. *AustFamPhysician* 2008; 37: 6–13.
124. Verstraete M, Cros P, Gouin M, et al. Prise en charge de la bronchioliteaiguëdunourrisson de moins 1 an: actualization et consensusmedicaleauseindeshôpitiauxuniversitairesdu Grand Ouest (HUGO). *Arch Pediatr* 2014; 21: 53–62.
125. Corneli HM, Zorc JJ, Et al. A multicenter, randomized, controlledtrial of dexamethasoneforbronchiolitis. *N Engl J Med*. 2007 Jul 26;357(4):331-9.
126. Fernandes RM, Bialy LM, Et al. Glucocorticoidsforacute viral bronchiolitis in infantsandyoungchildren. *Cochrane Database SystRev*. 2013 Jun 4;(6):CD004878
127. Alansari K, Sayyed R, Davidson BL, Al Jawala S, Ghadier M. IV MagnesiumSulfate for Bronchiolitis: A Randomized Trial. *Chest*. 2017 Jul;152(1):113-119
128. Klassen TP, Rowe PC, Sutcliffe T, Ropp LJ, McDowell IW, Li MM. Randomizedtrial of salbutamol in acutebronchiolitis. *J Pediatr* 1991; 118: 807-11.