

T. C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

AKUT BRONŞİYOLİT TEDAVİSİNDE
İNHALE EPİNEFRİN VE SALBUTAMOLÜN KLİNİK
ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Pelin Özlem ŞİMŞEK

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.

ANKARA
2007

T. C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

AKUT BRONŞİYOLİT TEDAVİSİNDE
İNHALE EPİNEFRİN VE SALBUTAMOLÜN KLİNİK
ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Pelin Özlem ŞİMŞEK

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. E. Nural KİPER

UZMANLIK TEZİ

ANKARA
2007

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleşmesinde özverili katkılarından dolayı

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na, Çocuk Göğüs Hastalıkları Ünitesi
ve Çocuk Acil Polikliniği Çalışanları'na, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı'na, Biyoistatistik Anabilim Dalı'na, Radyoloji Anabilim Dalı'ndan

Prof. Dr. Mithat HALİLOĞLU'na ve

bilgisi ve tecrübesi ile desteğini her zaman yanımda hissettiğim çok sevgili hocam

Prof. Dr. E. Nural KİPER'e

teşekkürü borç bilirim.

Bu tez çalışması Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi'nce desteklenmiştir. Proje No: LUT 03/34, Karar No: LUT 03/34-8.

ÖZET

ŞİMŞEK, P. Özlem, Akut Bronşiyolit Tedavisinde İn hale Epinefrin ve Salbutamolün Klinik Etkinliklerinin Karşılaştırılması. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Tezi. Ankara, 2007. Akut bronşiyolit, bir yaş altı bebeklerde görülen en sık alt solunum yolu enfeksiyonu olup sıklıkla Respiratuar Sinsityal Virüs (RSV) enfeksiyonu ile ilişkili olan ve genellikle kendi kendini sınırlayan bir klinik sendrom olarak tanımlanmaktadır. Bronşiyollerin obstrüksiyonu sonucunda gelişen birtakım semptom ve bulgular ile karakterizedir. Tedavide uygun oksijenizasyon ve hidrasyonun sağlandığı destek tedavisi esas olup bronkodilatör kullanımı ile ilgili sonuçlar çelişkilidir. Gerek acil serviste izlenen gerekse de hastaneye yatırılan hastalarda rutin bronkodilatör kullanımını destekleyecek yeterli kanıt mevcut değildir. Randomize, çift-kör olarak gerçekleştirilen bu çalışmanın amacı hafif veya orta şiddetli akut bronşiyolit geçiren 32 aydan küçük çocuklardaki en sık viral etkeni saptamak ve acil servis koşullarında uygulanan inhale epinefrin ve salbutamolün klinik etkinliklerini tespit edip bu etkileri birbirleriyle karşılaştırmak olarak belirlendi. Bu amaçla Kasım 2003-Nisan 2004 ile Ekim 2004-Mayıs 2005 tarihleri arasında hafif-orta şiddetli akut bronşiyolit geçirmekte olduğu tespit edilen 117 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu çalışmanın sonuçları doğrultusunda akut bronşiyolit hastalarında en sık etiolojinin RSV olduğu (%41); hafif veya orta şiddetli akut bronşiyolit tedavisinde inhale epinefrinin de en az inhale salbutamol kadar etkili ve güvenli bir şekilde kullanılabileceği tespit edildi. Bununla beraber daha kolay ulaşılabilir ve maliyetinin salbutamole göre daha düşük oluşu nedenleriyle epinefrinin akut bronşiyolitinin acil servis tedavisinde tercih edilebilir bir seçenek olduğu görüldü.

Anahtar Kelimeler: Akut bronşiyolit, *wheezing*, respiratuar sinsityal virüs, bronkodilatör tedavisi, epinefrin

ABSTRACT

SIMSEK, P. Ozlem, A randomized trial of the effectiveness of nebulized therapy with epinephrine compared with salbutamol in the treatment of acute bronchiolitis. Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Pediatrics. Ankara, 2007. Acute bronchiolitis is the most common lower respiratory tract infection in the first year of life which is generally defined as a self-limiting clinical syndrome commonly associated with respiratory syncytial virus (RSV) infection. It is characterized by symptoms and signs that are related with the obstruction of the bronchioles. While the treatment has largely been supportive with supplemental oxygen and adequate hydration, the use of bronchodilator therapy remains controversial and there is still insufficient evidence to support the routine use of these drugs among both the inpatients and the outpatients treatment of acute bronchiolitis. The purpose of this randomized, double-blind study was to find out the most common etiology of acute bronchiolitis among children less than 32 months of age and to compare the clinical efficacy of nebulized epinephrine with salbutamol in the emergency department treatment of acute bronchiolitis. Therefore 117 children with a clinical diagnosis of mild or moderate acute bronchiolitis were included in the study between November 2003-April 2004 and October 2004-May 2005. As a result we found out that RSV is the most common (41%) etiologic agent in acute bronchiolitis and nebulized epinephrine is both as effective and safe as salbutamol. These two drugs did not confer a significant advantage over each other but since epinephrine is a much more available and cost effective drug it can be preferred over salbutamol especially in the emergency department treatment of mild or moderate acute bronchiolitis.

Keywords: Acute bronchiolitis, wheezing, respiratory syncytial virus, bronchodilator therapy, epinephrine

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT).....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	ix
TABLolar	xi
GRAFİKLER	xv
ŞEKİLLER.....	xvii
GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Akut Bronşiyolit	3
2.2. Etiyoloji	4
2.3. Epidemiyoloji.....	8
2.4. Risk Faktörleri.....	10
2.5. Patoloji	12
2.6. Patofizyoloji	14
2.7. İmmünopatogenez	17
2.7.1. Doğal Bağışıklık.....	17
2.7.2. Adaptif Bağışıklık.....	18
2.8. Klinik Bulgular.....	23
2.9. Tanı	25
2.10. Ayırıcı Tanı	28
2.11. Tedavi	31
2.11.1. Akut Bronşiyolitte Beslenme ve Sıvı Tedavisi	33
2.11.2. Akut Bronşiyolitte Oksijen Tedavisi	34
2.11.3. Akut Bronşiyolitte Bronkodilatör Tedavisi.....	35
2.11.4. Akut Bronşiyolitte Kortikosteroid Tedavisi.....	40
2.11.5. Akut Bronşiyolitte Antibiyotik Tedavisi	43
2.11.6. Akut Bronşiyolitte Ribavirin Tedavisi.....	44

2.11.7.	Akut Bronşiyolitte Yardımcı Ventilasyon Yöntemleri.....	46
2.11.8.	Akut Bronşiyolitte Diğer Tedaviler	47
2.12.	Akut Bronşiyolitte Korunma	52
2.12.1.	Pasif İmmünizasyon.....	52
2.12.2.	Kimlere Profilaksi Verilmelidir?.....	54
2.12.3.	Aktif İmmünizasyon	55
2.13.	Akut Bronşiyolitte Klinik Seyir, Komplikasyonlar ve Uzun Dönem İzlem	56

MATERYAL VE METOD

3.1.	Çalışma Planı.....	63
3.2.	Hastalar	63
3.2.1.	Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	63
3.2.2.	Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri	64
3.3.	Çalışmada Uygulanan İlaçlar	64
3.4.	Tedavi Protokolü	65
3.5.	İzlem Parametreleri.....	65
3.5.1.	Ciddiyet Skorlaması.....	66
3.5.2.	İzlem Sırasında Klinik Skorları Ağırlaşan Hastalardaki Kurtarma Tedavisi.....	69
3.6.	Laboratuvar Testleri.....	69
3.6.1.	Serum IgE Ölçümü	69
3.6.2.	Mikrobiyolojik Etkenin Nazofarengeal Aspirasyon Örneğinde Tespit Edilmesi	69
3.6.3.	Radyolojik Değerlendirme	71
3.7.	Veri Analizi	71

BULGULAR

4.1.	Genel Özellikler.....	72
4.2.	Hastaların Daha Önceden Geçirdikleri Akut Bronşiyolit Atak Sayısına Göre İncelenmesi.....	76
4.2.1.	İlk Atak Grubu.....	76

4.2.2. Tekrarlayan Atak Grubu	91
4.3. Hastaların Akut Bronşiyolitten Üç Ay Sonra Kontrol Değerlendirmesi	108
TARTIŞMA	116
SONUÇLAR	137
KAYNAKLAR.....	139

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
APA	Amerikan Pediatri Akademisi
CCA	<i>Chimpanzee Coryza Agent</i>
CPAP	<i>Continuos positive airway pressure</i>
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
ECP	<i>Eozinophilic cationic protein</i>
ELİSA	<i>Enzyme linked immunosorbent assay</i>
F	Füzyon
FEV ₁	Birinci saniyedeki zorlu ekspirasyon hacmi
FITC	<i>Flourescein isothiocynate</i>
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
hMPV	İnsan metapnömovirüs
HN	Hemagglutinin-nöraminidaz
ICAM	<i>Intercellular adhesion molecule</i>
Ig A	İmmünoglobulin A
IL	İnterlökin
LT	Lökotrien
MBP	<i>Major basic protein</i>
MHC	<i>Major histocompatibility complex</i>
MIP	Makrofaj enflamatuar protein
mRNA	<i>Messenger RNA</i>
PAF	Platelet aktive edici faktör
PBS	<i>Phosphate buffered saline</i>
PIV	Parainfluenza Virüs
RANTES	<i>Regulated upon activation normal T cell expressed and secreted</i>
rhDNase-1	Rekombinan İnsan Deoksiribonükleaz-1
RSV	Respiratuar Sinsityal Virüs
RSV-IGIV	<i>RSV Immune Globulin Intravenous</i>
RT-PCR	<i>Reverse-transcription polymerase chain reaction</i>

<i>RV</i>	<i>Rhinovirus</i>
sIgA	Sekretuar immünoglobulin A
TLR	<i>Toll-like receptor</i>
VCAM	<i>Vascular cell adhesion molecule</i>

TABLULAR

Tablo		Sayfa
Tablo 2.1.	Akut bronşiyolitte klinik ciddiyet sınıflaması	25
Tablo 2.2.	Süt çocukluğu döneminde <i>wheezing</i> 'in ayırıcı tanısı	28
Tablo 2.2a.	Süt çocukluğu döneminde ilk <i>wheezing</i> atağının ayırıcı tanısı	29
Tablo 2.2b.	Süt çocukluğu döneminde tekrarlayan <i>wheezing</i> ataklarının ayırıcı tanısı	30
Tablo 2.3.	Akut bronşiyolitte hastalık şiddetine göre tedavi seçenekleri	51
Tablo 3.1.	Respiratuar Efor Skoru	67
Tablo 3.2.	Oksijen Satürasyon Skoru	67
Tablo 3.3.	Solunum Hızı Skoru	68
Tablo 3.4.	Toplam Ciddiyet Skoru	68
Tablo 4.1.	Hastaların genel özellikleri	73
Tablo 4.2.	Hastaların nazofarengeal aspirasyon örneklerindeki direk floresan inceleme sonuçları	74
Tablo 4.3.	Hastaların yaş gruplarına göre RSV durumu	74
Tablo 4.4.	Hastaların akciğer grafisi bulguları	75
Tablo 4.5.	İlk atak grubu hastaların genel özellikleri	77
Tablo 4.6.	İlk atak grubu hastaların tedavi gruplarına göre laboratuvar bulguları	78
Tablo 4.7.	İlk atak grubu hastaların tedavi gruplarına göre nazofarengeal aspirasyon örneklerindeki direk floresan inceleme sonuçları	79
Tablo 4.8.	İlk atak grubu hastaların tedavi gruplarına göre akciğer grafisi bulguları	79
Tablo 4.9.	İlk atak grubu hastaların tedavi gruplarına göre başvuru sırasındaki bulguları	80
Tablo 4.10.	İlk atak grubu hastaların tedavi gruplarına göre başvuru sırasındaki (0'inci saat) ve tedaviden sonra 1'inci ve 4'üncü saatlerdeki ortalama oksijen saturasyon değerleri	81

Tablo 4.11.	İlk atak grubu hastaların tedavi gruplarına göre 0'ncı saat ile tedaviden sonra 1'inci ve 4'üncü saatlerdeki ortalama solunum sayısı değerleri.....	82
Tablo 4.12.	Oniki-18 ay yaş grubu hastaların tedavi gruplarına göre 0'ncı saat ile tedaviden sonra 1'inci ve 4'üncü saatlerdeki solunum sayısı değerleri.....	83
Tablo 4.13.	İlk atak grubu hastaların tedavi gruplarına göre 0'ncı saat ile tedaviden sonra 1'inci ve 4'üncü saatlerdeki ortalama nabız sayısı değerleri.....	84
Tablo 4.14.	İlk atak epinefrin tedavi grubundaki hastaların 0'ncı saat ile tedaviden sonra 1'inci ve 4'üncü saatlerdeki klinik skorları	85
Tablo 4.15.	İlk atak salbutamol tedavi grubundaki hastaların 0'ncı saat ile tedaviden sonra 1'inci ve 4'üncü saatlerdeki klinik skorları	87
Tablo 4.16.	İlk atak grubunda tedavi gruplarına göre oksijen tedavisi verilen hastalar	89
Tablo 4.17.	İlk atak grubunda tedavi gruplarına göre kurtarma tedavisi verilen hastalar	89
Tablo 4.18.	İlk atak grubunda tedavi gruplarına göre klinik skorda iyileşme durumu.....	90
Tablo 4.19.	İlk atak grubu hastaların tedavi gruplarına göre 0'ncı saat ile tedaviden sonra 1'inci ve 4'üncü saatlerdeki ortalama sistolik kan basıncı değerleri.....	90
Tablo 4.20.	İlk atak grubu hastaların tedavi gruplarına göre 0'ncı saat ile tedaviden sonra 1'inci ve 4'üncü saatlerdeki ortalama diastolik kan basıncı değerleri.....	91
Tablo 4.21.	Tekrarlayan atak grubunda yer alan hastaların genel özellikleri	92
Tablo 4.22.	Tekrarlayan atak grubu hastaların tedavi gruplarına göre laboratuvar bulguları	93
Tablo 4.23.	Tekrarlayan atak grubu hastaların tedavi gruplarına göre nazofarengeal aspirasyon örneklerindeki direk floresan inceleme sonuçları.....	94

Tablo 4.24.	Tekrarlayan atak grubu hastaların tedavi gruplarına göre akciğer grafisi bulguları.....	95
Tablo 4.25.	Tekrarlayan atak grubu hastaların tedavi gruplarına göre başvuru sırasındaki oksijen saturasyonu, solunum sayısı, nabız sayısı, klinik skor ve kan basıncı değerleri	96
Tablo 4.26.	Tekrarlayan atak grubunda yer alan hastaların tedavi gruplarına göre 0'ıncı saat ile tedaviden sonra 1'inci ve 4'üncü saatlerdeki ortalama oksijen saturasyon değerleri	96
Tablo 4.27.	Tekrarlayan atak grubunda yer alan hastaların tedavi gruplarına göre 0'ıncı saat ile tedaviden sonra 1'inci ve 4'üncü saatlerdeki ortalama solunum sayıları	98
Tablo 4.28.	Tekrarlayan atak grubunda yer alan hastaların tedavi gruplarına göre 0'ıncı saat ile tedaviden sonra 1'inci ve 4'üncü saatlerdeki ortalama nabız sayısı değerleri.....	99
Tablo 4.29.	İki-6 ay yaş grubu hastaların nabız sayısı değerleri	100
Tablo 4.30.	Oniki-18 ay yaş grubu hastaların nabız sayısı değerleri.	100
Tablo 4.31.	Tekrarlayan atak grubu RSV pozitif hastaların tedavi gruplarına göre nabız sayısı değerleri	101
Tablo 4.32.	Tekrarlayan atak grubu RSV negatif hastaların tedavi gruplarına göre nabız sayısı değerleri	102
Tablo 4.33.	Tekrarlayan atak epinefrin tedavi grubundaki hastaların 0'ıncı saat ile tedaviden sonra 1'inci ve 4'üncü saatlerdeki klinik skorları	102
Tablo 4.34.	Tekrarlayan atak salbutamol tedavi grubundaki hastaların 0'ıncı saat ile tedaviden sonra 1'inci ve 4'üncü saatlerdeki klinik skorları	104
Tablo 4.35.	Tekrarlayan atak grubunda tedavi gruplarına göre oksijen tedavisi verilen hastalar	106
Tablo 4.36.	Tekrarlayan atak grubunda tedavi gruplarına göre kurtarma tedavisi verilen hastalar	106
Tablo 4.37.	Tekrarlayan atak grubunda tedavi gruplarına göre klinik skorda iyileşme durumu	107

Tablo 4.38.	Tekrarlayan atak grubunda yer alan hastaların tedavi gruplarına göre 0'ıncı saat ile tedaviden sonra 1'inci ve 4'üncü saatlerdeki ortalama sistolik kan basıncı değerleri	107
Tablo 4.39.	Tekrarlayan atak grubu RSV negatif hastaların tedavi gruplarına göre 0'ıncı saat ile tedaviden sonra 1'inci ve 4'üncü saatlerdeki sistolik kan basıncı değerleri.....	108
Tablo 4.40.	İlk atak grubu kontrolde değerlendirilen hastalar	110
Tablo 4.41.	İlk atak grubu kontrole gelen ve <i>şikayeti olanlar</i> grubunda değerlendirilen hastaların çalışmamız sırasındaki klinik skorları	111
Tablo 4.42.	İlk atak grubu kontrole gelen ve <i>şikayeti olmayanlar</i> grubunda değerlendirilen hastaların çalışmamız sırasındaki klinik skorları	111
Tablo 4.43.	Tekrarlayan atak grubu kontrolde değerlendirilen hastalar	112
Tablo 4.44.	Tekrarlayan atak grubu kontrole gelen ve <i>şikayeti olanlar</i> grubunda değerlendirilen hastaların çalışmamız sırasındaki klinik skorları	113
Tablo 4.45.	Tekrarlayan atak grubu kontrole gelen ve <i>şikayeti olmayanlar</i> grubunda değerlendirilen hastaların çalışmamız sırasındaki klinik skorları	114
Tablo 4.46.	İlk atak ve tekrarlayan atak grupları arasında olası risk faktörleri açısından fark olup olmadığının değerlendirilmesi	114
Tablo 4.47.	Çalışmamız sırasında kurtarma tedavisi alan ve almayan hastaların karşılaştırılması	115

GRAFİKLER

Grafik	Sayfa
Grafik 4.1.	İlk atak grubu hastaların tedavi gruplarına göre 0'ncı saat ile tedaviden sonra 1'inci ve 4'üncü saatlerdeki ortalama oksijen saturasyon değerleri..... 81
Grafik 4.2.	İlk atak grubu hastaların tedavi gruplarına göre 0'ncı saat ile tedaviden sonra 1'inci ve 4'üncü saatlerdeki ortalama solunum sayısı değerleri..... 82
Grafik 4.3.	İlk atak grubu hastaların tedavi gruplarına göre 0'ncı saat ile tedaviden sonra 1'inci ve 4'üncü saatlerdeki ortalama nabız sayısı değerleri..... 84
Grafik 4.4.	İlk atak epinefrin tedavi grubundaki hastaların 0'ncı saat ile tedaviden sonra 1'inci ve 4'üncü saatlerdeki klinik skorları 86
Grafik 4.5.	İlk atak salbutamol tedavi grubundaki hastaların 0'ncı saat ile tedaviden sonra 1'inci ve 4'üncü saatlerdeki klinik skorları 87
Grafik 4.6.	İlk atak grubu hastalarda tedavi gruplarına göre tedaviden sonra 1'inci saatin sonunda klinik skorların dağılımı. 88
Grafik 4.7.	İlk atak grubu hastalarda tedavi gruplarına göre tedaviden sonra 4'üncü saatin sonunda klinik skorların dağılımı. 88
Grafik 4.8.	Tekrarlayan atak grubu hastaların tedavi gruplarına göre 0'ncı saat ile tedaviden sonra 1'inci ve 4'üncü saatlerdeki ortalama oksijen saturasyon değerleri 97
Grafik 4.9.	Tekrarlayan atak grubu hastaların 0'ncı saat ile tedaviden sonra 1'inci ve 4'üncü saatlerdeki ortalama solunum sayısı değerleri 98
Grafik 4.10.	Tekrarlayan atak grubu hastaların tedavi gruplarına göre 0'ncı saat ile tedaviden sonra 1'inci ve 4'üncü saatlerdeki ortalama nabız sayısı değerleri 99
Grafik 4.11.	Tekrarlayan atak epinefrin tedavi grubunda 0'ncı saat ile tedaviden sonra 1'inci ve 4'üncü saatlerdeki klinik skorlar 103

Grafik 4.12.	Tekrarlayan atak salbutamol tedavi grubunda 0'inci saat ile tedaviden sonra 1'inci ve 4'üncü saatlerdeki klinik skorlar	104
Grafik 4.13.	Tekrarlayan atak grubundaki hastaların tedavi gruplarına göre tedaviden sonra 1'inci saatin sonundaki klinik skorları	105
Grafik 4.14.	Tekrarlayan atak grubundaki hastaların tedavi gruplarına göre tedaviden sonra 4'üncü saatin sonundaki klinik skorları.....	105

ŞEKİLLER

Şekil		Sayfa
Şekil 2.1.	RSV enfeksiyonu sırasında serum RSV IgM ve serum RSV IgG antikorlarının belirme zamanları	19
Şekil 4.1.	Hastaların dağılımı	75
Şekil 4.2.	Kontrolde değerlendirilen hastalar	109

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut bronşiyolit, iki yaşından küçük çocuklarda sıklıkla respiratuar virüslerin neden olduğu hızlı solunum, göğüste retraksiyonlar ve *wheezing*'in görüldüğü, patolojik olarak küçük solunum yollarının enflamasyonunun izlendiği klinik bir sendromdur (1).

Dünyada akut bronşiyolit yüksek bir morbidite ve uzun dönem izlemde bazı solunum yolu problemleri ile ilişkilidir (2, 3). Akut bronşiyolit geçiren çocukların %50'sinde *wheezing* ve öksürük gibi tekrarlayan alt solunum yolu bulguları ile solunum fonksiyonlarında bozukluklar gelişebilir. Bu çocuklarda görülen tekrarlayan *wheezing* atakları ile akut bronşiyolit arasındaki ilişki henüz tam olarak anlaşılmasa da bu durumun çoğu zaman azalmış solunum yolu fonksiyonlarıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir (3-5).

Akut bronşiyolit hastalarında klinik tablodan en sık sorumlu olan mikrobiyolojik etken Respiratuar Sinsityal Virüs (RSV)'tür (2, 6-10). RSV komplike olmayan üst solunum yolu enfeksiyonundan ağır alt solunum yolu enfeksiyonu semptom ve bulgularına kadar değişebilen bir aralıkta farklı klinik tablolara yol açabilir. Bir yaş altı çocuklarda görülen akut bronşiyolit vakalarının %40-90'ından, pnömoni vakalarının %5-40'ından ve trakeobronşit vakalarının da %10-30'undan bu virüsün sorumlu olduğu düşünülmektedir (11).

Akut bronşiyolit çoğu zaman kendi kendini sınırlayıp özel bir tedavi gerektirmese de özellikle kardiyopulmoner hastalığı olan çocuklarda ağır ve ölümcül olabilmektedir. Hastanede akut bronşiyolit nedeniyle yatan hastalarda mortalite oranı %0.5-1.5 arasında değişirken eşlik eden konjenital kalp hastalığı veya pulmoner hastalık olması durumunda bu oran %3-4'lere çıkmaktadır (6). İmmün yetmezliği olan çocuklarda ve gelişmekte olan ülkelerde de mortalite oranı yüksektir (12). Gelişmiş ülkelerde akut bronşiyolite bağlı mortalite oranı düşük olsa da hastane başvurularının önde gelen sebeplerinden biri olması ve ilerleyen yaşlarda astım hastalığı gelişimi ile ilgili muhtemel ilişkileri nedeniyle günümüzde hâlâ önemini koruyan bir hastalıktır (13, 14).

Akut bronşiyolit tedavisinin büyük bir kısmını hidrasyon ve oksijenizasyonun sağlanması şeklinde destek tedavisi oluşturmaktadır (1, 8, 15-20). Bununla beraber

günümüzde beta adrenerjik agonistler, kortikosteroidler ve antiviral ilaçlar başta olmak üzere değişik tedavi seçenekleri üzerinde durulmaktadır. Ancak bu tedavilerin fayda ve zararları ile ilgili mevcut veriler çelişkili olup kesin bir fikir birliği henüz sağlanamamıştır (1, 2, 7, 16, 21, 22).

Bu çalışma hafif-orta şiddetli akut bronşiyolit vakalarında sorumlu mikrobiyolojik etkenlerin belirlenmesi, tedavide uygulanan inhale epinefrin ve salbutamolün klinik bulgular üzerine olan etkilerinin tespit edilmesi ve bu etkilerin birbirleriyle karşılaştırılması amacıyla gerçekleştirilmiştir. Bu sayede özellikle pek çok farklı görüşün olduğu akut bronşiyolit tedavisinde bir protokol geliştirilebilmesine katkıda bulunulabileceği düşünülmüştür.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akut Bronşiyolit

Akut solunum yolu enfeksiyonları tüm dünyada yüksek morbidite ve mortalite nedenleri arasında yer almakta, bebeklik ve çocukluk yaş grubu ise alt solunum yolu enfeksiyonlarından etkilenen en önemli yaş grubunu oluşturmaktadır. Bir yaş altı çocuklarda en sık görülen alt solunum yolu enfeksiyonu akut viral bronşiyolittir (23, 24).

İlk kez 1940 yılında hızlı solunum, göğüste retraksiyonlar ve *wheezing* gibi bulguları tanımlayıcı bir terim olarak kullanılmaya başlanan akut bronşiyolit (25), gelişmiş ülkelerde yaşamın ilk altı ayı içinde hastaneye yatırılma sebepleri arasında birinci sırada yer alır (14, 24). Tanım olarak daha çok hayatın ilk 2-8. aylarında, sıklıkla virüslerin etken olduğu, periferde yer alan bronşiyol ve diğer küçük solunum yollarının enflamatuvar obstrüksiyonu ile karakterize, mevsimsel değişkenlik gösteren, klinik olarak üst solunum yolu enfeksiyonu bulgularını takip eden takipne, göğüste retraksiyon ve *wheezing* gibi bulguların görüldüğü bir alt solunum yolu klinik sendromudur (1, 7, 16). Bu tabloya seyrek olarak apne (26, 27), konvülsiyon ve ensefalopati (28, 29) gibi nörolojik bulgular eşlik edebilir. Uzun süredir kabul gören bu tanımlamaya göre akut bronşiyolit, üst solunum yolu enfeksiyonu şeklinde başlayıp *wheezing* gibi alt solunum yolu bulguları ile devam eden ilk hastalık epizotudur. Fakat bu tanımlama; obstrüktif solunum yolu hastalığı olan çocuklarda her zaman *wheezing* duyulmayabileceğinden, çocuklarda birkaç ay içinde iki ya da daha fazla viral bronşiyolit atağı olabileceğinden, tekrarlayan ve ilk *wheezing* atakları arasında klinik olarak belirgin bir fark olmayabileceğinden ve bazı çocuklarda ilk virüs ilişkili *wheezing* atağı hayatın ikinci yılında tecrübe edilebileceğinden her zaman geçerli olan bir tanımlama değildir (7).

Sağlıklı bir çocukta ilk *wheezing* atağı genellikle akut bronşiyolit sebebiyle gelişir (16). *Wheezing* prevalansı bebek ve küçük çocuklarda %4-32 olup etiyolojisi zaman zaman doktorları zorlayabilmektedir (30). Pratik olarak üç yaşına kadar bütün çocuklar viral solunum yolu enfeksiyonu geçirirken sadece bir kısmında *wheezing* gelişmekte (31), bir yaşın altındaki tüm çocukların %20'sinde RSV enfeksiyonu ile ilişkili *wheezing* görülmekte ve bu çocukların da %2-3'ü hastaneye yatırılmaktadır

(32-34).

2.2. Etiyoloji

Hayatın ilk bir yılı içinde geçirilen alt solunum yolu enfeksiyonlarının %90'ından virüsler sorumludur. Bu oran çocuk okul çağına yaklaştıkça %50'lere düşerek azalma gösterir. Önde gelen alt solunum yolu viral patojenleri arasında RSV, parainfluenza virüs (PIV), adenovirüs ve influenza virüs yer alır. Tanı aşamasında virüs hücre kültürleri, antijen tarama testleri, polimeraz zincir reaksiyonu ve *reverse-transcription polymerase chain reaction* (RT-PCR) gibi hassas tanı yöntemleri kullanılsa da vakaların %30-50'sinde etiyolojik olarak herhangi bir ajan tespit edilememektedir (35).

Alt solunum yolu enfeksiyonu etkenleri arasında en önemli viral patojen RSV'dir (1, 7, 11, 36-39). RSV dışında PIV, insan metapnömovirüs (hMPV), influenza virüs, *rhinovirus* (RV), adenovirüs, *Mycoplasma pneumoniae*, *Herpes simplex* ve kabakulak virüsleri de akut bronşiyolite neden olabilmektedir. PIV, hMPV ve influenza virüslerinin sebep olduğu akut bronşiyolit vakalarında klinik tablo RSV bronşiyoliti ile pek çok klinik ve immünolojik özellikleri paylaşmaktadır (37).

Son on yıl içinde akut bronşiyolit etkenleri arasında özellikle RV, enterovirüs, hMPV ve coronavirüsler üzerinde durulmaktadır (40-44). *Bordetella pertussis*, *Mycoplasma pneumoniae*, kızamık virüsü, influenza virüs ve adenovirüs aynı zamanda bronşiyolitin daha ağır bir formu olan *bronchiolitis obliterans* ile ilişkili mikroorganizmalar olarak bilinmektedirler.

İlk olarak 1955 yılında Morris, Blount ve Savage, Washington'un dışında bir kolonide yaşayan ve soğuk algınlığı geçiren 14 şempanzeden birinde yeni bir virüs izole etmişler ve bu yeni virüse *Chimpanzee Coryza Agent* (CCA) ismini vermişlerdir (6). Daha sonra 1957 yılında solunum yolu hastalığı olan çocuklarda CCA'ya özgül antikor yüksekliğinin saptanması, bu çocukların doku kültürlerinde sinsisyum formasyonu yapması ve solunum sisteminde tespit edilmesi üzerine bu virüs Respiratuar Sinsityal Virüs olarak yeniden isimlendirilmiştir.

1957 yılında Chanock ve Finberg alt solunum yolu hastalığı olan iki bebekten, 1960 yılında ise Beem ve arkadaşları akut alt solunum yolu hastalığı olan

iki yaşın altındaki 95 bebekten 31'inde bu virüsü tespit etmişlerdir. İlerleyen yıllarda özellikle 1970'lerde akut bronşiyolit geçiren bebeklerin büyük çoğunluğunda bu virüsün sorumlu olduğu kabul edilmeye başlanmıştır (1, 7).

RSV, *Paramyxoviridae* ailesi ve *Pneumovirinae* takımına bağlı zarflı, orta büyüklükte, 120-300 nm çapında, segmentli olmayan, pleomorfik, tek sarmallı, sitoplazmik bir RNA virüsüdür. RNA lipid zarfın içine paketlenmiş bir nükleokapsid koru oluşturan viral proteinlerle ilişkilidir. Moleküler düzeyde RSV RNA'sı 15222 nükleotid uzunluğundadır. RSV genomu on sub-genomik *messenger RNA*'ya (mRNA), bu mRNA'lar da 11 farklı proteine aktarılırlar. Bu proteinler arasında dört tane nükleokapsid proteini-nükleokapsid N protein, fosfoprotein P, büyük polimeraz alt ünitesi L ve transkripsiyon uzama faktörü M2-1; üç tane transmembran zarf glikoproteini-füzyon (F) proteini, bağlanma (G) glikoproteini ve küçük hidrofobik SH protein; iki tane yapısal olmayan protein-NS1 ve NS2; matriks M proteini ve RNA düzenleyici faktör M2-2 yer alır. NS1 ve NS2 yapısal olmayan proteinler olup sadece enfekte hücreler içinde bulunup virionların içinde bulunmazlar (37, 45, 46).

F ve G glikoproteinleri zarf glikoproteinleri olup immünojenik yüzey proteinleridir. G proteini virüsün hedef epitel hücrelerine bağlanmasına aracılık ederken, F proteini virüs ve hücre lipid membranlarını birleştirerek virüs penetrasyonunu başlatır. Böylece virüs RNA'sı hedef hücre içine girmiş olur. Enfekte hücrelerle komşu enfekte olmayan hücrelerin füzyonu ile virüs yayılımı gerçekleşir ve tipik olarak sinsitya oluşumu sağlanır.

N ve M2-membran ilişkili glikoproteinler tarafından ortaya çıkarılan immün yanıt geçiciyken, F ve G glikoproteinlerine karşı gelişen nötrale edici antikorlar IgG tipinde olup kısmen daha koruyucu bir bağışıklık sağlarlar (46).

RSV'nin A ve B olmak üzere iki tipi, bu iki tipin de kendi içlerinde farklı alt tipleri vardır. Bu iki tip birbirinden G glikoproteini yapısındaki değişiklikler ile ayrılırlar. İki tip ve farklı alt tipler arasındaki antijenik değişkenliğin RSV reenfeksiyonlarından sorumlu olduğu düşünülmektedir. RSV yapısındaki en değişken protein %53 aminoasit homolojisiyle G proteindir. F ve N proteinleri iki tip arasında yüksek düzeyde genetik ve antijenik benzerlik gösterir. RSV Tip A'nın toplum içinde daha sık gözleendiği düşünülse de (47), toplum içi salgınlar sırasında iki tipin değişik suşları değişik oranlarda bulunabilmektedir (48). Herhangi bir suşun

baskın olması sonucunda aynı sezon veya takip eden sezonlarda reenfeksiyonlar görülebilmektedir (32, 45, 49). RSV Tip A ya da RSV Tip B'nin hangisinin daha virülan olduğu yönünde çelişkili veriler mevcuttur (47, 50). Akut bronşiyolit olup mekanik ventilatör desteğine ihtiyaç duyan hastalarda konjenital kalp ve kronik akciğer hastalığı gibi eşlik eden herhangi bir hastalık olmaması durumunda RSV Tip A'nın; eşlik eden hastalık durumlarında ise RSV Tip B'nin etken olabileceği ileri sürülmektedir (51).

RSV'nin segmentli olmayışı da önemli bir özelliktir. Bu sayede virüs diğer virüslerle etkileşerek genetik yapıda birtakım değişiklikler meydana getirip daha virülan ve mevcut insan antikorlarına ve hücrel bağışıklık sistemine karşı daha dirençli bir hale gelmez (37).

RSV'nin etken olduğu alt solunum yolu enfeksiyonlarının %5-10'unda *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* ve diğer virüslerle koenfeksiyon gelişebileceği bilinmektedir (19).

Akut bronşiyolit hastalarında RSV'den sonra en sık ikinci etken PIV'dir (7). 1950'li yılların sonlarına doğru keşfedilen PIV, *Paramyxoviridae* ailesine bağlı *Paramyxovirinae* takımında sınıflandırılmakta olup epidemiolojik özellikleri ve genetik haritası RSV ile benzerlik göstermektedir.

PIV'ların dört serotipi, Tip 4'ün iki antijenik alt tipi vardır. PIV'lar pleomorfik, zarflı, tek zincirli, segmentli olmayan RNA virüsleridir. RNA nükleokapsid protein ile kaplıdır. Bu nükleokapsid protein ile birlikte fosfoprotein ve L protein virüsün polimeraz aktivitesinden sorumludur. Viral zarf glikoproteinleri hemagglutinin-nöraminidaz (HN) ve füzyon (F) proteinleridir. Bu antijenik yapılar koruyucudurlar. HN virüsün konak hücresine yapışmasına, F protein ise virionun hücre içine girmesine aracılık eder. Hidrofobik matriks proteini glikoproteinler ve nükleokapsid arasındaki karşılıklı ilişkilere aracılık eder. İnsan PIV'larında NS1, NS2, SH ve M2 proteinleri yoktur. PIV enfeksiyonları için zirve insidans yaşamın onuncu ayıdır (37). Özellikle RSV salgınlarını takip eden sonbahar ve bahar aylarında görülen epidemilerden sorumlu oldukları düşünülmektedir. PIV Tip 1 ve PIV Tip 2 iki yılda bir sonbahar aylarında epidemiler yaparken (52), PIV Tip 3 vakaları genellikle sporadik olsa da geç kış aylarında daha sık görülür. PIV Tip 1 enfeksiyon hızı hayatın ilk altı ayında düşük olmakla beraber yedinci ve 12. aylar

arasında zirve yapmaktadır (7).

Üst solunum yolu enfeksiyonlarının en sık etkeni RV olarak kabul edilmektedir (35, 53). Bununla beraber bu virüs alt solunum yolu enfeksiyonlarına da neden olabilmekte ve akut bronşiyolit nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların bir kısmında tespit edilebilmektedir (35, 54).

RV enfeksiyonu ile *wheezing* arasında ilişki olduğu daha önce yapılan bazı çalışmalarla gösterilmiştir (35, 41, 43, 44, 55, 56). RSV ilişkili *wheezing* ve RSV bronşiyoliti ile RV enfeksiyonu arasında birtakım klinik benzerlikler olsa da yaş, atopi ve enfeksiyon sırasında eozinofili açısından farklılık gösterebilirler (55). RV ve *Mycoplasma pneumoniae* özellikle ilerleyen yaşlarda görülen *wheezing* ilişkili solunum yolu hastalıklarından sorumluyken, RSV ve PIV'lar bütün yaş gruplarında *wheezing*'i provoke edebilmektedirler (7). Fakat genel olarak bütün solunum yolu virüslerinin *wheezing* ataklarının gelişiminde etkili olabileceği, bu virüslerden RSV, adenovirüs ve PIV'ların özellikle hayatın ilk üç yılında, RV'lerin ise daha ilerleyen yaşlarda etken oldukları düşünülmektedir (57).

HMPV, erken çocukluk döneminin önemli alt solunum yolu patojenlerinden biri olup son zamanlarda Hollanda'lı bilim adamları tarafından tanımlanmıştır (58). Bu virüs *Paramyxoviridae* ailesine bağlı *Pneumovirinae* takımında yer alan bir RNA virüsüdür (37). Yeni izole edilmiş bir virüs olmasına rağmen 1958 yılından önce saklanmış serum örneklerinde sekiz yaş ve üzerindeki kişilerde %100 antikor saptanmıştır. Bu virüsün A ve B olmak üzere iki serotipi, bu serotiplerin de iki alt tipi vardır. Sitopatik etkisi büyük sinsiya oluşumu yerine sıklıkla fokal yuvarlanan hücre alanları ve minör hücre-hücre füzyon yamaları şeklinde olmaktadır. Enfeksiyonların çoğu ilk bir yıl içinde gelişirken bu enfeksiyonların yarısı ilk altı ay içinde ortaya çıkmaktadır. Daha çok ılıman iklimlerde, kış sonu ilkbahar başı epidemilere neden olsa da enfeksiyon tipik olarak kış aylarında meydana gelir. Yapılan bazı çalışmalar sonucunda çoğu hMPV enfeksiyonunun RSV mevsiminin ikinci yarısında ortaya çıktığı gösterilmiştir. Kış RSV epidemilerinin ilk yarısında akut bronşiyolit nedeni daha çok RSV iken ikinci yarısında eşit sıklıkta RSV ve hMPV olduğu düşünülmektedir. Pek çok ağır RSV bronşiyoliti vakasının aynı zamanda hMPV ile de koenfekte olduğu rapor edilmiştir (42). Klinik olarak hMPV enfeksiyonları RSV ile PIV arasında bir yerlerde olup öksürük, nezle, krup veya akut bronşiyolit benzeri

linik tablolara yol açabilmektedirler. hMPV'ler PIV'dan daha sık RSV'den ise daha seyrek akut bronşiyolit etkenidirler. Yapılan bazı çalışmalar sonucunda hMPV'nin *wheezing* ve astım hastalığı gelişimi ile ilişkili olabileceği saptanmıştır (35, 59).

Coronavirus ailesine ait yeni bir *coronavirus* olan HCoV-NL63, 2004 yılında akut bronşiyolit ve konjunktivit geçirmekte olan yedi aylık bir Alman bebekte tanımlanmıştır. Özellikle küçük bebeklerde akut bronşiyolite neden olan solunum yolu virüslerinden biri olabileceği düşünülen bu virüsün rekombinan bir virus olmadığı, genetik ve serolojik olarak yeni bir *coronavirus* olduğu düşünülmektedir. *Coronavirüslerin* daha çok kış sonu ilkbahar başında özellikle de aralık-mayıs döneminde hastalık etkeni olduğu tahmin edilmektedir (60). HCoV-NL63 virüsünün çocuklarda ani respiratuar *wheezing*'e yol açabileceği ve klinik etkilerinin daha iyi anlaşılabilmesi için farklı yaş ve klinik gruplarında daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu belirtilmektedir (40).

2.3. Epidemioloji

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) her yıl yaklaşık olarak beş yaşın altında 12.2 milyon çocuğun öldüğünü, bu ölümlerin de üçte birinden akut alt solunum yolu enfeksiyonlarının sorumlu olduğunu bildirmiştir (39).

Gelişmekte olan ülkelerde akut bronşiyolit prevalansı ile ilgili yeterli veri mevcut olmasa da farklı ülkelerde beş yaş altı çocuklarda yapılan çalışmalar sonucunda en sık akut alt solunum yolu enfeksiyonu etkeni olarak RSV tespit edilmiştir. Gelişmiş ülkelerde daha önce herhangi bir hastalığı olmayan bir yaş altı bebeklerde hastaneye yatırılma nedenlerinin başında akut viral bronşiyolit yer alır (1, 18, 36, 61).

Akut bronşiyolit epidemiolojisi ile RSV enfeksiyonu epidemiolojisi arasında yakın bir ilişki vardır. Yapılan bütün epidemiolojik çalışmalar akut bronşiyolitin en sık etkeni olarak RSV'yi işaret etmektedir (7, 10, 62). RSV bronşiyoliti en sık iki-altı ay arasındaki bebeklerde görülmektedir (62, 63). Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerdeki RSV enfeksiyonunun yaş dağılımı benzerlik göstermesine rağmen gelişmekte olan ülkelere büyük çocuklar hastalıktan daha fazla etkilenmektedirler.

Çocuklar genel olarak ilk RSV mevsiminde RSV ile enfekte olmaktadır (10, 32). Çocukların %50-67'si yaşamın birinci yılında (64), %80-90'ı ise ikinci yılı

içinde (9, 10, 32) RSV enfeksiyonu geçirmektedirler. Üç yaşın sonunda hemen hemen bütün çocuklar RSV ile enfekte hale gelmektedirler (32).

RSV enfeksiyonunda gelişen bağışıklık tam olmadığı için herhangi bir zamanda reenfeksiyonlar görülebilir (32, 45, 49, 65). Yaşamın ilk yılında enfekte olan çocukların yaklaşık yarısı ikinci yılda yeniden enfekte olurlar ve her iki veya üç yılda bir enfeksiyon geçirirler (65).

Daha önceden sağlıklı olup akut bronşiyolit nedeniyle hastaneye yatırılan çocukların %10-15'i yoğun bakım ünitesinde izlem gerektirebilir. Eşlik eden konjenital kalp hastalığı, kronik akciğer hastalığı veya immün yetmezliği olan yüksek riskli hasta grubunda yoğun bakıma yatırılma oranı %31-36 olup bu hastaların yaklaşık %11-19'unda mekanik ventilatör tedavisi gerekebilmektedir (66).

Akut bronşiyolit atak hızı hayatın birinci yılında %11,4-19,6 olarak tespit edilmiştir (67). Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde RSV bronşiyoliti nedeniyle yılda 90000, İngiltere'de ise yılda 20000 çocuğun hastaneye yatırıldığı tahmin edilmektedir. Son yirmi yıl içinde akut bronşiyolit nedeniyle hastaneye yatırılan çocukların sayısında iki kata varan bir artış olmuştur. Bunun sebebinin kısmen ağır RSV enfeksiyonu açısından artmış risk altında olan prematüre ve komplike kronik kardiyopulmoner hastalığı olan bebeklerin yaşam sürelerinin uzamış olmasının olabileceği düşünülmektedir (14).

Akut viral bronşiyolit tüm dünyada bütün coğrafik bölgelerde sık görülmektedir (16). Dünyanın ılıman iklim hüküm süren ülkelerinde daha çok kış aylarında epidemiler yaparken yaz aylarında nadir görülmesi nedeniyle mevsimsel bir hastalık olarak bilinir. Kuzey yarımkürede ekim ve haziran ayları arasında genelde beş ay süren epidemiler halinde seyreder. Güney yarımkürede ise kış ayları olan temmuz ve ağustos aylarında görülür. Soğuk havanın olmadığı tropikal iklimlerde mevsimsel değişkenlik daha az belirgindir (1, 7).

RSV enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatırılan çocuklar diğer hastaları ve sağlık personelinin de enfekte ederler. Bir epidemide pediatri sağlık personelinin %40'ından fazlasında RSV enfeksiyonu geliştiği bildirilmiştir (68). Hastanede yedi günden fazla kalan çocukların %45'i, dört haftadan fazla kalanların ise hemen hepsi RSV ile enfekte olurlar (69).

RSV enfeksiyonu solunum yolu sekresyonlarının direk teması ile veya

kontamine eşyalarla taşınmasıyla bulaşır (70). Virüs en çok göz ya da burun mukozal yüzeyleriyle karşılaştığında bulaşıcıdır. Oda sıcaklığında hastaların sekresyonlarındaki RSV neme bağlı olarak tezgah üstü gibi deliksiz yüzeylerde 3-30 saat yaşayabilir. El üzerinde RSV infektivitesi kişiden kişiye değişmekle birlikte genel olarak bir saatten kısadır. İnkübasyon süresi beş gün olup viral yayılım tipik olarak bir hafta sürse de immün sistemi baskılanmış kişilerde ve küçük bebeklerde bu süre üç haftaya kadar uzayabilmektedir.

2.4. Risk Faktörleri

Gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmaların sonuçları doğrultusunda prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebekler, altı aydan küçük bebekler, immün yetmezliği veya konjenital kalp hastalığı olan çocuklar ile kistik fibrozisli çocukların akut bronşiyolit enfeksiyonu sırasında daha ağır semptomlarının olabileceği ve bu hasta gruplarında mortalite ve morbiditenin daha yüksek olduğu kabul edilmektedir (61).

Gelişmekte olan ülkelerle ilgili veriler yetersiz olsa da bu bölgelerden yapılan çalışmalarda akut bronşiyolit nedeniyle hastaneye yatırılan çocuklardaki klinik seyrin gelişmiş ülkelere göre daha kötü olduğu gösterilmiştir. Bu çocukların genel olarak hastanedeki izlem sürelerinin daha uzun, hastaneye kabullerindeki vücut ağırlıklarının daha düşük ve 60 gün içinde hastaneye olan tekrar başvurularının daha fazla olduğu tespit edilmiştir (71).

Akut bronşiyolit sırasında daha ağır hastalık seyri ile ilişkilendirilen konakçı faktörleri arasında; prematürite, altı aydan küçük olmak, konjenital kalp hastalığı, bronkopulmoner displazi, kistik fibrozis ve immün yetmezlik (6, 72, 73); çevresel faktörler arasında; yoksulluk, kalabalık ortam, sigara dumanına maruz kalmak (74) ve malnütrisyon yer alır (1, 34, 72-75). Ayrıca birtakım genetik faktörlerin de ağır hastalık seyrine yatkınlık yaratabileceği düşünülmektedir (6, 76, 77).

Erkek çocuklarda solunum yolları çapının daha küçük olması nedeniyle akut bronşiyolit daha sık ve daha ağır şekilde görüldüğü (1, 6, 7, 37), düşük kord kanı antikor titrelerinin, düşük doğum ağırlığının ve ikiz veya üçüz eşi olmak gibi durumların da genel olarak akut bronşiyolit gelişimine zemin hazırlayabileceği düşünülmektedir (1, 7, 37, 46, 67).

Prematüre bebeklerde RSV kazanılmasındaki en önemli risk faktörü immün

sistemin yeterli şekilde gelişmemiş olmasıdır. Bu bebeklerde nötrofil hücreleri ve kompleman fonksiyonları nitelik ve nicelik olarak belirgin farklılık gösterirler (51). Diğer bir sebep ise bu bebeklerde solunum yollarının henüz gelişmemiş olmasıdır (36).

RSV enfeksiyonundaki T hücre ve sitokin cevapları henüz tam olarak anlaşılammıştır. Malignite, kemoterapi veya diğer immün yetmezlik durumlarıyla ilişkili olarak gelişen hücresel bağışıklık sistemindeki bozukluklar sebebiyle RSV bronşiyoliti bu hastalarda normal bir konakçıya göre çok daha ağır seyretmektedir (66, 78, 79). Normal çocuklarla veya sadece kortikosteroid tedavisi alan ve immün yetmezliği olmayan çocuklarla karşılaştırıldıklarında, immün yetmezliği olan çocukların yoğun bakım ünitesinde kalış sürelerinin çok daha uzun olduğu tespit edilmiştir. İmmün yetmezliği olup RSV ile enfekte olan hastaların sağlıklı çocuklara göre çok daha uzun bir süre virüs yaydıkları, bu durumun da diğer hastalar için risk yaratabileceği düşünülmektedir (78).

Hücresele immün yetmezliği olan hastalarda RSV enfeksiyonu immünolojik olarak sağlam çocuklarda gelişen RSV enfeksiyonundan oldukça farklıdır (78-80). Solunum sistemi muayenesinde oskültasyonda inspiratuar ral bulgusu oldukça belirginken, *wheezing* daha geridir. Bu hastalarda virüsün akciğerlerde yaygın ve persistan bir replikasyonu söz konusudur. Histolojik olarak incelendiğinde pnömoni ile uyumlu olacak şekilde alveollarda yaygın eksuda birikimi dikkat çekmektedir. Bu tablo akut bronşiyolitte görülen tablodan oldukça farklıdır. Akut bronşiyolitte alveollerin kısmen korunduğu peribronşiyol dokuların infiltrasyonu söz konusudur. RSV enfeksiyonu nedeniyle ölüm bu tür immün yetmezliği olan hastalarda daha siktir. Kansere veya organ transplantı yapılan hastalarda, ağır kombine immün yetmezlikte ve *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) enfeksiyonunda RSV beklenmedik şekilde ağır seyredebilir. Uzun süredir kortikosteroid tedavisi alıp herhangi bir immün yetmezliği olmayan çocuklarda sağlıklı çocuklardakine benzer bir klinik seyir izlenmektedir (78).

Kistik fibrozis hastalarında tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonların ilerleyici akciğer hasarına olan katkıları bilinse de başta RSV olmak üzere viral enfeksiyonların nasıl bir rol oynadıkları tam olarak bilinmemektedir. Hücresele ve humoral immün sistemdeki bozukluk, gecikmiş mukosilyer temizlenme, anormal

enzim aktivitesi ve mikroorganizmalarla solunum yolu yüzey sekresyonları arasındaki ilişki konağın bakteri ve virüs enfeksiyonlarına olan yatkınlığını arttırmaktadır (38). Prospektif yapılan bir çalışmada kistik fibrozis hastalarında geçirilen PIV, RSV, influenza ve adenovirüs enfeksiyon sıklığının iki yıllık bir izlem sırasında hastalığın ilerlemesi, klinik kötüleşme ve solunum fonksiyon testlerinde bozulma ile kuvvetli bir şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir (81).

2.5. Patoloji

Akut bronşiyolit küçük solunum yollarının enflamatuvar bir hastalığıdır (1). Genel olarak bronşiyol epiteline karşı seçici yönelimi olan virüslerin etken olduğu bir enfeksiyon söz konusudur. Akut bronşiyolit çoğu zaman kendi kendini sınırlayan bir hastalık olduğu için patolojik bulgularla ilişkili bilgilerin büyük kısmı hayvan çalışmalarından ve çok ağır vakalarda biyopsi ve otopsi örneklerinden elde edilmiştir.

Tanım olarak bronşiyoller duvarlarında kıkırdak olmayan, 75-300 µm çapında küçük solunum yollarıdır. Bu solunum yolları hava ileten membranöz ve terminal bronşiyoller ile duvarlarında alveoller olan respiratuvar bronşiyoller içerir. Respiratuvar bronşiyoller doğrudan alveoler kanallarla birleşirler. Gaz değişiminin esas ünitesi olan asinus veya primer pulmoner lobül; bir terminal bronşiyol, iki-beş respiratuvar bronşiyol, alveoler kanallar, alveoler keseler ve alveollerden oluşur.

Gaz değişimi için gerekli olan yüzey alanı yaşamın ilk iki yılı içinde sürekli olarak artış gösterir. Erken postnatal dönemde alveoler kanallar respiratuvar bronşiyollerden ayrılmaya devam ederler ve yeni oluşan olgun alveoler keselere doğru septasyon gösterirler. Normal akciğerlerde bronşiyollerin toplam karşı-kesitsel alanları, santral solunum yollarından daha fazla olduğu için solunum yolu direncine katkıları oldukça az olmakla beraber özellikle hastalık durumlarında küçük solunum yolu düzeyindeki anormallikler nedeniyle solunum yolu direncine belirgin katkıda bulunurlar.

Küçük bebekler ile büyük çocukların akciğer yapıları arasında bazı anatomik farklılıklar vardır. Bu farklılıklar yüzünden akut bronşiyolit küçük bebeklerde daha ciddi seyredir. Hava akımı direnci ile solunum yolu çapı birbiriyle ters orantılı olduğu için (*Poiseuille Kanunu*) bronşiyol duvarındaki en küçük bir kalınlaşmanın

bile hava akımı üzerinde belirgin şekilde olumsuz etkisi olmaktadır. Bu nedenle bebeklerde ve küçük çocuklarda bronşiyollerin minimal enflamasyonu hava akımında belirgin azalma ve obstrüksiyon ile sonuçlanmaktadır (1, 82).

Bebek ve küçük çocuklarda solunum yolu obstrüksiyonuna zemin hazırlayan başka faktörler de söz konusudur. Çocuklarda periferik solunum yollarının erişkinlerden küçük olması, solunum yollarında daha fazla sayıda müköz bez olması, solunum yolu mukozasının daha gevşek olması ve bu sayede submukozal ödemin daha kolay gelişmesi, *Kohn* deliklerinin hem sayıca daha az olması hem de yapı olarak daha az gelişmiş olması ve bu sebeple de kollateral ventilasyonun erişkinlerde olduğu kadar etkili olmaması ve toplam solunum yolu direncinin büyük bir kısmını periferik solunum yolu direncinin oluşturması önemli faktörler arasındadır (1).

Çocuklardaki etkili kollateral ventilasyonun eksikliği yama tarzındaki atelettazilere ve gaz değişimi anormalliklerine zemin hazırlar. Bebek ve büyük çocuk akciğerinde düz kaslar periferde yerleşmiştir. Bu nedenle medyatör salınımı durumunda mevcut solunum yolları kısa bir süre içinde cevap verebilmektedir. Bunlara ilave olarak solunum yolu duvar kalınlığı çocuklarda daha fazladır. İlerleyen yaşla birlikte akciğerin hücre yapısı içeriğinde ve mukus bileşenlerinde birtakım değişiklikler meydana gelmektedir. Bu değişikliklerle birlikte henüz açıklanamayan mekanizmalar aracılığıyla akut bronşiyolit insidansında ve şiddetinde artan yaşla birlikte azalma gözlenmektedir.

Akut bronşiyolitte terminal bronşiyollerin epitel hücreleri virüs için hedef hücre konumundadır. Doğrudan viral invazyon ve bunun sonucunda gelişen konağın enflamatuvar cevabı sonucunda solunum sisteminin mukozal yüzeyleri ve epitel hücreleri hasar görür.

Akut bronşiyolit sırasında alt solunum yollarında patolojik olarak izlenen ilk lezyon respiratuvar epitel nekrozu ve silyalı epitel yıkımıdır (1, 7). Bu yıkım genel olarak hastalığın gelişimini izleyen ilk 18-24 saat içinde gerçekleşir. Çoğunluğunu lenfositlerin oluşturduğu lökosit hücreleri peribronşiyal dokuları ve intraepiteliyal alanları infiltre ederler. Submukoza ve adventisya oldukça ödemli bir hale gelir. Submukoza ödemli olsa da kollajen veya elastik doku yıkımı söz konusu değildir. Enflamasyonun olduğu bronşiyollerin hemen yanındaki alveoller hariç alveol yapısı genel olarak korunmuştur (1, 7, 16). Bazen alveollerin tutulumu daha yaygın olup

bronş ve bronşiyollerin subepiteliyal dokulardaki hücresel artışı distal intraalveoler duvarlara kadar yaygın olabilir. Bu gibi vakalarda alveoller içine ödem sıvısı birikebilir. Lenfositik infiltrasyon ve interalveoler duvarların ödemi ile karakterize olan interstisiyel pnömoni zaman zaman eşlik edebilir.

Bronşiyolitte düz kas hipertrofisi olduğu ile ilgili herhangi bir veri mevcut değildir (12). Respiratuar epitel nekrozu ve silyalı epitel yıkımını silyalı olmayan epitel hücrelerin rejenerasyonu takip eder (7). Genel olarak akut bronşiyolitte üçüncü ve 4'üncü gün sonunda bronşiyol epitelindeki rejenerasyon başlar ancak silyalar 15. günden sonra ortaya çıkarlar. Rejenere olan epitel hücreleri sekresyonları alt solunum yollarından üst solunum yollarına gerekli ve yeterli şekilde taşıyamaz. Bunun sonucunda da lümen içinde sekresyonlar birikir ve solunum yolu obstrüksiyonu gelişir (1, 7, 12). Bu değişikliklere ek olarak RSV'nin sorumlu mikroorganizma olduğu durumlarda adenovirus veya PIV Tip 3'ün neden olduğu pnömonide meydana gelen histopatolojik değişikliklere benzer şekilde respiratuar epitel ile yaygın akciğer parenkim yıkımı ve hiyalen membran oluşumu izlenebilir (1).

Akut bronşiyolitte izlenen klinik bulguların terminal havayollarında replike olan virüs ve konağın ona verdiği enflamatuar cevap sonucu geliştiği düşünülse de hastalık patogenezinde bazı konakçı faktörlerin de rol oynadığı tahmin edilmektedir. 1960'larda formalin ile inaktif hale getirilen RSV aşısı ile aşılamanın çocuklarda doğal enfeksiyonla karşılaşılması durumuna göre daha ağır alt solunum yolu enfeksiyonu geliştiği gözlenmiştir. Bunun sonucunda özellikle ağır şiddetli akut bronşiyolit hastalarında immünolojik hipersensitivitenin de rol oynayabileceği düşünülmüştür (7, 45).

2.6. Patofizyoloji

Akut bronşiyolit sırasında solunum yolu duvarındaki ödem, mukus ve debris birikimi ile birlikte muhtemel kas spazmının sonucu olarak periferik solunum yollarının büyük bir kısmı daralırken bir kısmı ise kısmen veya tamamen tıkanır. Obstrüksiyonun farklı derecelerde ve dağınık yerleşimlerde olmasının sonucu olarak akciğerin bazı alanlarında atelektazi, bazı alanlarında ise havalanma fazlalığı gelişir. Solunum yolu çapı ekspiryum sırasında daha küçük olduğundan oluşan *check-valve* obstrüksiyonunun sonucunda erken dönemde hava hapsi ve havalanma fazlalığı

görülürken tam obstrüksiyon gelişmesi ve hapsolan havanın absorbe olması durumunda atelektazi meydana gelmektedir (1, 7, 39, 83).

Akut bronşiyolit sırasında gelişen en önemli solunum mekaniği bozukluğunun düşük akciğer kompliyansı olduğu ve bu durumun da respiratuar distres sendromlu çocuklardaki duruma benzediği bildirilmiştir (84). Akciğer kompliyansındaki azalma ve akciğer içi dirençlerin eşit dağılmaması nedeniyle gelişen solunum yolu direncindeki artma solunum işinde belirgin bir artışa yol açar. Yüksek akciğer volümlerinde soluk alıp veren hastalarda küçük solunum yolları direncinin toplam solunum yolları direncine olan büyük katkısından dolayı tipik olarak solunum yolu direnç ölçümleri yüksektir (84, 85). Pek çok çalışma akciğerdeki direnç artışının daha çok ekspiryumda olduğunu ve bunun da alt solunum yolu obstrüksiyonu ile uyumlu olduğunu gösterirken, Krieger ve arkadaşları özellikle karınanın üzerinde olacak şekilde üst solunum yollarının da obstrüksiyona anlamlı derecede katkıda bulunduğunu savunmuştur (86).

Akciğerdeki ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğu ile beraber yeterli derecede ventile edilmemiş birimlerin perfüzyonuna devam edilmesi veya zayıf şekilde perfüze edilmiş birimlerin fazladan ventile edilmelerinin bir sonucu olarak arteriyel hipoksemi gelişir. Özellikle küçük bebeklerde ciddi ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğu ve ileri derecede artmış solunum işine ikincil hipoventilasyon sebebiyle karbondioksit retansiyonu ve bunun sonucunda akut respiratuar asidoz gelişebilir (1).

Hayvan çalışmalarında virüslerin solunum fonksiyonlarının nöral kontrol mekanizmaları üzerine olan etkileri araştırılmış bunun sonucunda RSV enfeksiyonu sırasında solunum yolu düz kas hücrelerinin kolinerjik stimülasyonunun arttığı (9, 65), enfeksiyon sonrasında ise non-adrenerjik ve non-kolinerjik eksitatör ve inhibitör cevaplarda birtakım değişikliklerin meydana geldiği gösterilmiştir (87). Akut bronşiyolit sırasında virüslerin solunum yolu epiteline verdikleri hasar sonucunda bronkokonstriktör etkisinin dışında aynı zamanda damar geçirgenliğini arttırabilen ve lökositleri aktive edebilen etkili bir proenflamatuar madde olan *Substance P* gibi birtakım bronkomotor medyatörlerin salındığı bilinmektedir (88).

RSV enfeksiyonunda nötrofil kemotaksisi respiratuar epitel hücreleri tarafından interlökin (IL) 8 yapımına bağlıdır. RSV enfeksiyonunda L-selektin

nötrofillerin endotel hücre boyunca yuvarlanmasına izin veren zayıf bir adeziv ilişki kurulmasını sağlar. Nötrofillerin respiratuar epitel hücrelere adezyonu virüs yükü ve enfeksiyon süresi uzadıkça artacağı için epitel hasarı da bununla orantılı olacak şekilde artar. Daha önce RSV enfeksiyonu geçirmemiş bebeklerde antikör yanıtı ve replikasyonun durdurulmasının gecikmesiyle, nötrofil göçü ve degranülasyonu devam edecek bunun sonucunda da daha fazla solunum yolu hasarı meydana gelecektir.

Eozinofillerden ise lökatrien (LT) C₄, platelet aktive edici faktör (PAF), *major basic protein* (MBP) ve *eosinophilic cationic protein* (ECP) gibi solunum yolu epiteline hasar verebilecek pek çok sitokinler, sitotoksik proteazlar gibi birtakım bronkospastik ve proenflamatuar maddeler salınmaktadır. Viral enfeksiyonlar sırasında *wheezing* geliştiren ve geliştirmeyen çocuklardan elde edilen bronkoalveoler lavaj örnekleri incelendiğinde *wheezing*'i olan çocuklarda eozinofil ve eozinofil kaynaklı medyatörlerin artmış olduğu (89), benzer şekilde RSV bronşiyoliti geçiren ve *wheezing* geliştiren çocuklardan elde edilen nazofarengal aspirasyon örneklerinde de ECP konsantrasyonlarının anlamlı bir şekilde yükselmiş olduğu gösterilmiştir (90, 91).

Viral enfeksiyonlar ve astım gibi enflamatuar olayların patogeneğinde hücre-hücre veya virüs-hücre ilişkilerinde yer alan birtakım yüzey proteinleri ve adezyon moleküllerinin önemli oldukları bilinmektedir. Örneğin, çözünebilir *intercellular adhesion molecule* (ICAM)-1 solunum yolu epitel hücreleri üzerinde yer alan reseptörler gibi davranarak eozinofillerin ve nötrofillerin dolaşımdan dokulara ekstravazasyonunu sağlamaktadır. Atopik hastaların havayollarında ve RSV enfeksiyonları sırasında bronşiyol ve nazal epitel hücreleri üzerindeki ICAM-1 ekspresyonunda artış olmaktadır. Benzer şekilde astım hastalığı olan çocuklardan elde edilen bronkoalveoler lavaj örneklerinin incelenmesi sonucunda ICAM-1 düzeylerinin bu çocuklarda kronik öksürük, infantil *wheezing*, kistik fibrozis ve kontrol grubu çocuklara göre belirgin şekilde yüksek düzeylerde olduğu tespit edilmiştir (92, 93).

ICAM-1 molekül ekspresyonundaki artışa ek olarak RSV enfeksiyonları sırasında Tip 2 epitel hücrelerinde *vascular cell adhesion molecule* (VCAM)-1, *Class I* ve *Class II* antijen ekspresyonlarında da bir artış olmaktadır (94). RV'ların da

büyük çoğunluğunun epitel hücre yüzeylerine ICAM-1 olarak tanımlanan bir reseptör aracılığıyla bağlandığını gösteren çalışmalar mevcuttur (95).

2.7. İmmünopatogenez

2.7.1. Doğal Bağışıklık

Solunum yollarındaki antimikrobiyal savunma mekanizmaları arasında öncelikli olarak bazı hücrel ve lizozim, laktoferin, defensin, pentraksin ve kathelisidin gibi birtakım çözünebilir proteinler yer almaktadır. Bu proteinlerin solunum yolu bakterilerine karşı gerçekleştirilen savunmadaki rolleri bilinmekle birlikte antiviral savunma için önemleri henüz tam olarak tanımlanmamıştır. En önemli hücreler alveoler makrofajlardır. Bu hücreler solunum yollarında virüs ile ilk karşılaşan hücreler olup antijen sunan hücreler gibi davranırlar. Sitokin yapımı yoluyla immün cevabı düzenleyerek vasküler geçirgenliği artırır, enfeksiyon bölgesine lenfositlerin, nötrofillerin, doğal öldürücü hücrelerin ve eozinofillerin göçünü sağlayıp bu hücrelerin aktivasyonlarını hızlandırır. Monositler ve makrofajlar viral proteinleri içlerine alarak hücre membranlarında sunarlar. Bu arada bu hücrelerden artan miktarlarda viral partikül salınımı ve başta IL-10 ve IL-12 olmak üzere pek çok sitokin üretimi gerçekleşir (96). Son yıllarda bazı virüslerin solunum yollarını *Toll-like receptor (TLR)* aracılığıyla enfekte ettikleri tespit edilmiştir (37). RSV F proteininin de doğal bağışıklık yanıtını TLR-4 ve CD₁₄ reseptör yoluyla aktive ettiği düşünülmektedir (97).

Pulmoner sürfaktan doğal akciğer savunmasının önemli bir parçasıdır. Sürfaktan proteinleri *collectin* ailesine dahil olup solunum yollarının enfeksiyonlardan korunmasında rol oynarlar. Sürfaktan Protein A'nın RSV'ye bağlanmasının, makrofajlar tarafından gerçekleştirilen fagositozu arttırdığı; Sürfaktan Protein D'nin bağlanmasının ise RSV'nin hücreleri enfekte etme yeteneğini bloke ettiği in vitro olarak gösterilmiştir. RSV bronşiyolitli bebeklerde sürfaktan tedavisi ile küçük solunum yollarının idamesinin sağlandığı ve akciğer kompliyansının korunduğu gösterilmiştir (98).

2.7.2. Adaptif Bağışıklık

RSV enfeksiyonu da dahil olmak üzere herhangi bir virüs enfeksiyonunda antiviral savunma sırasında hücresel bağışıklık başta olmak üzere adaptif bağışıklık cevaplarının çok önemli olduğu bilinmektedir. Söz konusu bağışıklık cevabın aynı zamanda konakçı yapılarındaki enflamatuvar aracılı hasara katkısının olduğu, humoral bağışıklığın öncelikli olarak koruyucu bağışıklığı ilgilendirdiği, hücresel bağışıklığın ise virüsün vücuttan atılmasında gerekli olduğu kabul edilmektedir (99). RSV enfeksiyonu sırasında akciğerlerde meydana gelen hücresel ve humoral bağışıklık cevabı deneysel hayvan modellerinde gösterilmiş olsa da bu cevapların akut RSV bronşiyoliti geçiren çocuklarda incelendiği çok az sayıda çalışma vardır (100).

Humoral Bağışıklık

Respiratuvar virüslerin sebep olduğu enfeksiyon veya hastalıklardan korunmada antikor cevabı baskın bir rol alır. Gestasyonun 32. haftasından itibaren transplental olarak maternal IgG antikor geçişi başlamaktadır. Bu sebeple virüse özgül antikorlar da anne serumuna benzer konsantrasyonlarda kazanılmaya başlanır. Anneden pasif şekilde geçen antikorlar sayesinde yenidoğanlar yaşamlarının ilk birkaç haftası süresince RSV, PIV Tip 3 ve influenza virüslerinin yol açacakları viral alt solunum yolu enfeksiyonlarına karşı kısmen de olsa korunabilmektedirler. Transplental şekilde kazanılan maternal RSV özgül antikorların doğal olarak geçirilen RSV enfeksiyonlarında tam olarak koruyucu olup olmadıkları ile ilgili tartışmalar devam etse de (32, 101), epidemiyolojik veriler bu antikorların özellikle ağır şiddetli RSV enfeksiyonlarında koruyucu olduklarına işaret etmektedir (34).

Çocuğa pasif şekilde geçen RSV özgül maternal antikor düzeyleri ile bu antikorların sağladığı koruyuculuk arasında pozitif bir korelasyon olduğu, maternal RSV özgül antikor düzeyleri yüksek olan çocukların daha hafif veya daha geç yaşlarda enfeksiyon geçirdikleri gösterilmiştir (63, 64). İlk altı ay süresince mevcut maternal antikorlarda azalma olmasıyla beraber bebekler özellikle 2-4. aylarda RSV enfeksiyonuna karşı korunmasız kalmaktadırlar (37).

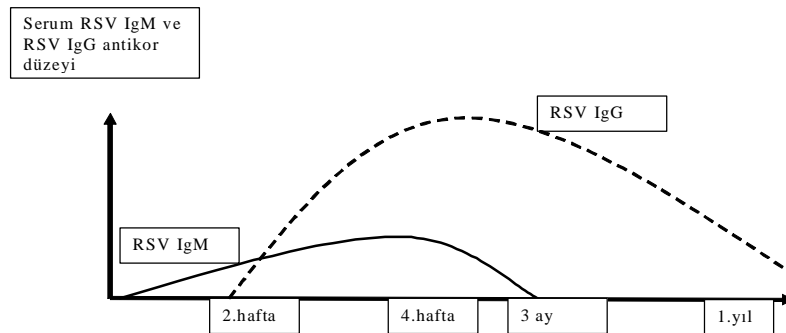
Solunum yolu virüslerinin çoğu konağa solunum yolu aracılığıyla girdikleri için konağın enfeksiyona karşı verdiği ilk savunmada mukozal bağışıklık oldukça önemli bir role sahiptir. Solunum yolu sekresyonlarındaki esas immünoglobulin

dimerik şekilde bulunan ve sekretuar immünoglobulin A (sIgA) olarak da bilinen immünoglobulin A (Ig A)'dır. Genel olarak düşük konsantrasyonlarda IgA'nın respiratuar enfeksiyonlara olan yatkınlığı arttırdığı kabul edilse de bazal IgA konsantrasyonundan çok patojenle karşılaşma sonrasında artan düzeylerde nazal IgA yanıtı verebilmenin viral solunum yolu enfeksiyonlarına karşı daha koruyucu olduğu tahmin edilmektedir. Virüsün nazal veya konjunktival mukozal yüzeyle karşılaşmasıyla birlikte birkaç gün içinde belirgin burun akıntısı gelişir. Bu semptomatik dönem sırasında hücreye bağlı IgA antikorları meydana gelir. Bu dönemde nazal sekresyonlarda IgM ve IgG tipi antikorlar da tespit edilebilir.

Genel olarak bir yaşın altındaki çocuklar RSV'nin G proteinine karşı tespit edilebilir düzeylerde antikor cevabı veremezler. Respiratuar virüslerin yüzey glikoproteinlerine karşı korucu antikor yapımı yaşamın ilk 6-9 ayı içinde gelişmektedir. Primer RSV enfeksiyonu geçiren çocuklarda yapılan çalışmalar sonucunda yaşları 9-21 ay arasında değişen çocukların serumlarında ve nazal yıkama örneklerinde RSV F ve G proteinlerine karşı orta düzeylerde IgG ve IgA antikorları tespit edilirken sekiz aydan daha küçük çocuklarda benzer bir antikor cevabına rastlanmamıştır (37).

RSV enfeksiyonu sırasında ilk birkaç gün içerisinde serum RSV IgM antikoru ortaya çıkar ve bir-üç ay süreyle kalmaya devam eder. RSV IgG antikoru ikinci haftada belirir, 4'üncü haftada zirve yapar, daha sonra giderek azalmaya başlar. Birinci yılın sonunda çok düşük düzeylere iner (Şekil 2.1). Bebeklerde serum IgA yanıtı, IgM ve IgG yanıtlarından birkaç gün sonra ortaya çıkar. Reenfeksiyon ile üç antikor sınıfındaki antikorların yapımı sağlanır. Reenfeksiyondan sonra beş-yedi gün içinde IgG antikor titreleri artmaya başlar.

Şekil 2.1. RSV enfeksiyonu sırasında serum RSV IgM ve serum RSV IgG antikorlarının belirme zamanları.



Viral enfeksiyonlar sırasında *wheezing* geliştiren ve geliştirmeyen çocuklardaki nazal IgA cevaplarının benzer oluşu *wheezing* gelişiminde başka faktörlerin etkili olduğunu düşündürmektedir. Bu hastalarda IgE aracılı immün cevabın solunum yolu obstrüksiyonunda etkili olduğu tahmin edilmektedir ve *wheezing*'i olan çocukların nazofarengeal sekresyonlarında daha yüksek titrelerde RSV özgül IgE düzeyleri olduğu tespit edilmiştir (102). RSV bronşiyolitinde RSV'ye bağlı üst solunum yolu enfeksiyonu geçiren çocuklara göre RSV özgül IgE antikor yapımı daha belirgindir. Bu cevabın aynı zamanda tekrarlayan *wheezing* atakları için de bir gösterge olabileceği düşünülmektedir (103).

1960'lı yıllarda formalin ile inaktif hale getirilmiş RSV aşısı (FI-RSV) ile ilgili yapılan aşı denemeleri sonucunda bu aşılama ile yüksek titrelerde RSV özgül antikor yapımının sağlanmasına rağmen aşı yapılanlarda doğal RSV enfeksiyonu sırasında daha şiddetli hastalık gelişmesinin gözlenmesi sonucunda RSV immünojenitesinde anti-RSV antikorlarının da rol oynayabileceği düşünülmeye başlanmıştır. Kaybedilen vakaların otopsi incelemeleri sonucunda bu vakalarda gözlenen artmış histopatolojik bulguların virüsü nötralize edemeyen ve fonksiyonel olmayan titrelerdeki füzyon ve glikoprotein antikor yapımına yol açan virüsün formalin inaktivasyonu ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Altı haftadan küçük bebeklerde RSV hastalığının daha az görülmesi, hastalık şiddeti ile kord kanı antikor titrelerinin ters ilişkili olması, yüksek riskli çocuklara RSV immüno globulin verilmesiyle birlikte şiddetli hastalıktan korunma sağlanması ve hastalık sıklığında azalma saptanması gibi gözlemler bu görüşün karşısındadır.

Hücresel Bağışıklık

Hücresel bağışıklık, viral enfeksiyonlarda vücudun virüsten temizlenmesinde ve solunum yollarındaki patolojinin gelişimi sırasında etkili olmaktadır. RSV enfeksiyonu sonrasında normal çocuklarda T hücre stimülasyonuna işaret eden RSV özgül lenfosit proliferasyonu olmaktadır. Normal erişkinlerde yapılan çalışmalarda RSV özgül sitotoksik T lenfosit cevabının enfeksiyon şiddetini azalttığı gösterilmiştir. Bu durumda sitotoksik T lenfosit fonksiyonunun enfeksiyondan iyileşmenin bir göstergesi olduğu düşünülebilir. Enfeksiyon sırasında RSV replikasyonunu durdurabilmek için hem CD₄ hem CD₈ T lenfositlerinin normal

fonksiyonda olmaları gerekmektedir. Bununla beraber aynı sitotoksik T lenfosit cevabı RSV enfeksiyonu ile ilişkili klinik hastalık şiddetini ağırlaştırabilir. Formalin ile inaktif hale getirilen RSV aşılama sonrasında doğal RSV enfeksiyonu ile karşılaşılması durumunda tecrübe edilen ağır hastalık seyrini açıklayabilmek için bu hipotez kullanılmaktadır (39).

Küçük çocukların hücrel bağışıklık sistemleri genel olarak zayıftır. Bunun sebebi bağışıklık sisteminin henüz tam olarak gelişmemiş olması ve anneden geçen yüksek düzeylerdeki koruyucu antikorların neden olduğu inhibisyondur. Yaşları 6-24 ay arasında olan çocukların üçte ikisinde, beş aydan küçük bebeklerin ise sadece %35-38'inde RSV'ye özgül hücrel bağışıklık cevabı oluştuğu görülmüştür.

CD pozitif T hücreleri fonksiyonel olarak ve ürettikleri sitokinlerin profiline dayanarak Th 1 ve Th 2 olmak üzere ikiye ayrılırlar. Th 1 hücreleri tipik olarak IL-4 ile indüklenen IgE yapımını inhibe eden İnterferon (IFN)- γ ve CD₄ hücre proliferasyonunu arttıran, CD₈ sitolitik T hücreleri için büyüme faktörü olan IL-2 üreterek konağın hücrel bağışıklık cevabı vermesini sağlarlar (104). Th 2 hücreleri ise tip 2 sitokin salınımından sorumludurlar. Bu hücreler IgE antikor üretimini uyaran IL-4 ve Tip 1 hipersensitivite reaksiyonlarında rol alan IL-5 üretimini gerçekleştirirler (96). Bunun dışında bu hücreler IL-6 ve IL-13 üretirler ve daha sıklıkla humoral bağışıklıkta rol alırlar (2, 9, 37, 104). Tip 2 sitokinler aynı zamanda solunum yolundaki enflamasyon ve havayolu aşırı duyarlılığına katkıda bulunan mast hücre degranülasyonu, lökotrien ve prostaglandin salınımına neden olmaktadır. Bu çeşit cevap sonrasında atopi belirti ve bulguları ortaya çıkabilmektedir.

Alveoler makrofajlardan salınan IL-12 antiviral immün cevabı başlatan sitokin olarak kabul edilebilir. Naive CD₄ T hücrelerinin Th 1 fenotipine dönüşmelerini sağlar ve T hücreleri ile doğal öldürücü hücrelerin IFN- γ ve IL-2 üretme kapasitelerini artırır (104). IL-10 ise Th 1 benzeri T hücrelerince gerçekleştirilen sitokin üretimini azaltır. Antijen sunan hücreler tarafından antijen sunumunu inhibe eder. Tekrarlayan *wheezing* ataklarını *asthma-inducing* şeklinde bir immün cevap ile sonuçlanacak şekilde sitokinleri aktive ederek etkiler (105). Ağır şiddetli akut RSV enfeksiyonlarının Th 1 ve Th 2 yanıtlarından hangisi ile ilişkili olduğu tam olarak bilinmese de Th 1 ve Th 2 cevapları arasında bir dengesizlik

olması durumunda akut bronşiyolit şiddetinde artış olduğu düşünülmektedir. Bunun yanında *MHC-Class I* eksprese eden CD₈ T lenfositlerin hastalıktan iyileşme ve viral saçılımın sonlandırılması ile hastalık patogenezinde önemli oldukları kabul edilmektedir (37). RSV'nin majör antijenlerinden biri olan G yüzey glikoproteininin RSV ilişkili alt solunum yolu enfeksiyonlarında gözlenen astım hastalığına benzer bulgulardan sorumlu olan Th 2 benzeri cevabı indüklediği, alveoler makrofajlardan tümör nekrozis faktörü (TNF)- α , IL-6, IL-8 gibi bazı proenflamatuar sitokinlerin salındığı gösterilmiştir (106). Akut RSV bronşiyoliti ile astım hastalığında söz konusu olan sitokin cevapları incelendiğinde akut bronşiyolit geçiren çocukların bronkoalveoler lavaj örneklerinde IL-5 ve IL-5/IFN γ oranlarının arttığı tespit edilmiş bu cevabın da daha çok Th 2 cevap ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (107).

RSV ile enfekte respiratuar epitel hücrelerden *regulated upon activation normal T cell expressed and secreted* (RANTES), makrofaj enflamatuar protein (MIP)-1 α , IL-6, IL-1 β ; makrofajlardan ise IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 salınımı gerçekleşir. RSV ile enfekte akciğer dokusunda bulunan IFN- β , IL-12 ve TNF- α doğal öldürücü hücreler tarafından gerçekleştirilen IFN- γ yapımını sinerjik olarak arttıracak şekilde düzenler. Doğal öldürücü hücreler virüs ile enfekte konak hücrelerini *MHC Class I* ekspresyonundaki azalmayı tespit ederek tanırlar. RSV *major histocompatibility complex (MHC)-Class I* ekspresyonunu arttırarak başlangıçta doğal öldürücü hücre aracılıklı sitotoksiteden korunurken, sitotoksik T hücre hasarına daha duyarlı hale gelir. Doğal öldürücü hücre yanıtının güçlü oluşu T hücre cevabını etkileyebilmektedir (37).

RANTES ve MIP- α eozinofiller için kemoatraktan olmasına rağmen primer RSV enfeksiyonunda akciğerlerde eozinofiller hakim değildir. Bununla beraber RSV'nin havayollarında eozinofilik infiltrasyonu arttırdığı bu durumun da hem akut dönemde hem de havayollarının allerjenlere karşı duyarlı hale gelmesinden sonra gelişen solunum yolu duyarlanmasında etkili olduğu düşünülmektedir. RSV enfeksiyonundan önce havayollarının duyarlı hale gelmesinde daha çok Th 2 sitokin cevabının, RSV enfeksiyonunun akut döneminde ise Th 1 sitokin cevabının daha baskın olduğu tahmin edilmektedir (100).

2.8. Klinik Bulgular

Hasta bebek ve çocuklarda ilk bulgular tipik olarak üç-beş gün öncesinden başlayan burun akıntısı, öksürük ve düşük derecede ateş gibi üst solunum yolu enfeksiyonu bulgularıdır. Bir-iki gün içinde öksürük giderek daha sıklaşır, derinleşir ve bu semptomları solunum sayısında artış, göğüste retraksiyonlar ve *wheezing* gibi alt solunum yolu enfeksiyonu bulguları izler (1, 59, 108). Genellikle beslenmede azalma, isteksizlik veya beslenememe eşlik ediyordur (17, 19, 36). Sıklıkla aynı ev içinde üst solunum yolu enfeksiyonu olan daha büyük bir kardeş veya başka birileri vardır.

Klinik olarak akut bronşiyolit geçirmekte olan febril çocuklarda eşlik eden bakteriyel enfeksiyon riski akut bronşiyolit geçirmeyen çocuklara göre daha düşük olsa da (22), RSV bronşiyoliti sırasında akut otitis media gibi enfeksiyonlar görülebilir (17, 109). Akut bronşiyolit geçirmekte olan çocuklarda akut otitis media prevalansının düşük olmadığı ve bu çocuklardaki tedavinin akut otitis media için tipik olan bakteriyel patojenlere yönelik planlanması gerektiği bildirilmiştir (19). Fakat genel olarak anlamlı bakteriyel enfeksiyonlar (*significant bacterial infections*) olarak tanımlanan bakteriyel menenjit, bakteriyemi, idrar yolu enfeksiyonu veya bakteriyel enterit gibi enfeksiyonlar RSV bronşiyolitine seyrek de olsa eşlik ediyor olabilir (110). Bu enfeksiyonlar arasında idrar yolu enfeksiyon sıklığı diğer enfeksiyonlara göre daha fazla olduğu için hastalar bu açıdan da incelenmelidir (19, 22).

İki ayın altındaki bebekler rektal vücut sıcaklığının 38°C üzerinde olması durumunda sepsis yönünden mutlaka değerlendirilmelidirler. Genel olarak her hastada genel duruma, solunum sıkıntısı ve dehidratasyon bulgularının eşlik edip etmediğine ve oksijenizasyonun yeterli olup olmadığına özellikle dikkat edilmelidir.

Akut bronşiyolit sırasında solunum sistemi fizik muayene bulguları daha ön plandadır. Hastalık derecesiyle ilişkili olarak subkostal ve interkostal retraksiyonlar veya burun kanadı solunumu olabilir. Ekspiryum süresi uzamıştır. Perküzyonda akciğer sahalarında hiperrezonans tespit edilebilir. Çoğu zaman inspiryumda bazen de ekspiryumda ince ral şeklinde ral duyulabilir. Akut bronşiyolit sırasında duyulan *wheezing* astım hastalığında duyulan *wheezing*'den daha kaba vasıflı ve daha düşük akorddadır. Belirgin şekilde küçük solunum yolu obstrüksiyonu olan bebeklerde fizik

muayene sırasında tespit edilebilir düzeyde *wheezing* duyulmayabilir.

Akut bronşiyolit sırasında küçük havayollarının obstrüksiyonu sonucunda inspiratuar ve ekspiratuar solunum yolu dirençlerinde artış olur. Hasta artmış solunum yolu direncini yenmek ve yeterli gaz değişimine devam edebilmek için solunum eforunu ve hızını artırır. Bunun sonucunda yardımcı solunum kaslarının yorulması ile solunum yetmezliği gelişebilir. Böyle bir durumda klinik olarak hava giriş-çıkışının duyulmaması, burun kanatlarının solunuma katılması, subkostal, interkostal ve suprasternal belirgin retraksiyonlar ve oksijen satürasyonunda düşme görülebilir.

Solunum hızı akut bronşiyolitın şiddetine bağlı olarak değişkenlik gösterir. Çocuklarda genellikle taşikardi vardır. Ağır hastalıkta oral mukozada ve tırnak yataklarında siyanoz olabilir. Solunum yetmezliği gelişmediği sürece hasta oldukça huzursuz görünümündedir. Yoğun sekresyonlar nedeniyle nazal konjesyon oldukça belirgindir. Akciğerlerin aşırı havalanmasının bir sonucu olarak karaciğer ve dalak kosta kenarını 1-2 cm geçebilir (7, 17). Hastaların büyük çoğunluğunda semptomlar hastalığın beşinci gününde zirveye ulaşır, yedi-on gün içinde ise giderek azalır. Öksürük iki-üç hafta kadar devam edebilir. Daha seyrek olarak özellikle prematüre veya düşük doğum ağırlıklı bebekler öksürük, takipne ve apne ile başvurabilirler (1, 27, 59, 108). Apne özellikle prematüre bebeklerde %20 vakada eşlik ediyor olabilir (17).

İki veya üç aydan daha küçük olan veya gestasyonel yaşları 34-37 haftanın altında olan bebekler yüksek risk grubunda yer almaktadırlar. Bu hastalarda özellikle oksijen satürasyon ölçümünün %95'in altında olması, solunum sayısının 60/dakika'nın üzerinde olması veya solunum sıkıntısı bulgularının olması durumunda; üç aydan daha büyük olup özgeçmişlerinde belirgin bir özellik olmayan çocuklarda ise oksijen satürasyon ölçümünün %92-95'in altında olması, solunum sayısının 70/dakika'nın üzerinde olması veya direk akciğer grafisinde atelektazi bulunması durumunda hastaların yakın bir şekilde takip edilebilmeleri amacıyla hastaneye yatırımlarının gerektiği düşünülmektedir (22).

2. 9. Tanı

Akut bronşiyolit tanısı tipik öykü ve fizik muayene bulgularının ön planda olduğu klinik bir tanıdır (111, 112). Akut bronşiyolit tanısında özgül bir test veya tanıyı doğrulayacak ve klinik olarak benzer diğer tanıların dışlanmasını sağlayacak altın standart bir test mevcut değildir (112). Hastalığın hafif, orta ve ağır şiddetli olarak sınıflandırılması tedavi yaklaşımı, klinik izlem ve tedaviye verilen cevabın değerlendirilmesinde gereklidir. Akut bronşiyolitte hastalık şiddetinin sınıflandırılması Tablo 2.1’de verilmiştir (20).

Tablo 2.1. Akut bronşiyolitte klinik ciddiyet sınıflaması.

	HAFİF	ORTA	AĞIR
Beslenme	İyi	İştahsız	Beslenmez
Apne	Yok	Yok	Var
Siyanoz	Yok	Olabilir	Var
Solunum sayısı/dakika	<50	50-70	>70
Nabız sayısı/dakika	<140	140-160	>160
Retraksiyonlar	Hafif	Orta	Ağır
Oda havasında SaO₂	>%93	%86-92	<%85
SaO₂> %93 için gerekli FiO₂Oda havası		0.21-0.4	>0.4

FiO₂: Solunan havadaki oksijen yüzdesi

SaO₂: Oksijen saturasyon değeri

Akut bronşiyolit tanısı sırasında yapılan laboratuvar testleri genellikle diğer tanıların dışlanması sırasında, ilk *wheezing* atağında, verilecek tedaviye karar verme aşamasında veya halk sağlığı araştırmaları sırasında yapılmaktadır (112). Klinik ve fizik muayene bulguları, hastanın yaşı ve toplumda RSV epidemisinin varlığı tanıya yardımcıdır. Hastalık şiddetinin değerlendirilmesinde detaylı bir hikaye almak her zaman olduğu gibi çok önemlidir. Eşlik eden hastalık durumları, prematüre doğum, kistik fibrozis ve bronkopulmoner displazi gibi kronik solunum yolu hastalıkları, nörolojik veya nöromüsküler hastalıklar, kalp hastalıkları, immün yetmezlikler, enfeksiyöz temaslar, semptomların süresi ve ilerleyişi, bebeğin nasıl ve ne kadar sürede beslendiği, son 12-24 saat içinde bezini ıslatıp ıslatmadığı, sigara maruziyeti

ve özellikle annede astım hastalığı olup olmadığı gibi ayrıntılar mutlaka öğrenilmelidir (1, 59, 108, 113).

Akut bronşiyolit sırasında direk akciğer grafisi çekmek için kesin endikasyonlar olmayıp genel olarak radyoloji bulgularının hastalığın klinik şiddetini yansıtmadığı (114), direk akciğer grafisi çekmenin gereksiz yere antibiyotik kullanımına yol açabileceği kabul edilmektedir (115, 116). Yardımcı solunum tekniklerinin kullanıldığı hastalarda veya tanıda şüphe olması durumunda akciğer grafisinden faydalanılabilmektedir (17, 18). Direk akciğer grafilerinde normal görünüm veya diyaframda düzleşme, peribronşiyol kalınlaşma, yama şeklinde veya yaygın atelettazi, segmental kollaps veya havalanma fazlalığı olabilir. Havalanma fazlalığı sık karşılaşılan bir radyoloji bulgusudur. Hastaların %25'inde konsolidasyon vardır. Yaygın intersitisyel infiltrasyon sık görülse de akut bronşiyoliti küçük solunum yolu obstrüksiyonunun olmadığı viral pnömoniden ayırırken havalanma fazlalığı bulgusu faydalı olabilmektedir (7, 17).

Tam kan sayımı tetkiki daha sıklıkla bakteriyel enfeksiyonların dışlanması sırasında kullanılmaktadır. Akut bronşiyolit tanısında bu testin özgüllüğünün düşük olduğu saptanmıştır (112).

Pulse oxymetry hastalığın şiddetinin değerlendirilmesi sırasında kullanılan oldukça faydalı ve invazif olmayan bir yöntemdir. Zaman zaman teknik birtakım sorunlar olsa da monitörde görülen kalp hızı ile hastanın kalp hızı uyumlu olduğu zaman elde edilen oksijen saturasyon değerleri doğru kabul edilmektedir. Hastalık şiddetinin tespit edilmesi sırasında arteriyal kan gazı örnekleme faydalı olabilmektedir. Özellikle *pulse oxymetry*'deki değerlerin net olarak okunmadığı, solunum yorgunluğuna işaret eden belirti ve bulguların ortaya çıktığı ve oksijen desteğine duyulan ihtiyacın uzadığı durumlarda arteriyal kan gazı örnekleme yapılmalıdır. Kısmi karbondioksit basıncı normalde 30-35 mmHg iken bu değer 45-55 mmHg olması solunum yetmezliğinin geliştiğinin işareti olabilir. Bunun yanı sıra kısmi oksijen basıncı da hastalık şiddetinin değerlendirilmesinde kullanılan bir parametre olup kısmi oksijen basıncının 66 mmHg'nın altında olduğu hastalarda solunum yetmezliği açısından çok dikkatli olmak gerekmektedir (7).

Yayınlanan bazı kanıta dayalı pratik uygulamaların yer aldığı rehberlere göre, akut bronşiyolitinin en sık etkeni olan RSV'nin laboratuvar koşullarında gösterilmesi

rutin bir uygulama olmasa da son zamanlarda RSV ve diğere solunum yolu virüsleri nazofarengeal aspirasyon örneklerinde immüno Floresan yöntemiyle hızlı bir şekilde tespit edilmeye başlanmıştır. Respiratuar virüslere karşı etkili antiviral ilaçların bulunması ve kullanılmaya başlanmasıyla viral etkene yönelik etiyo lojik tanı giderek daha da yararlı olmaktadır. RSV enfeksiyonuna eşlik eden ağır bakteriyel enfeksiyon sıklığının düşük olması nedeniyle özellikle iki aydan küçük, yüksek riskli hastalarda RSV antijeninin hızlı bir şekilde tespit edilmesi, bu hastalarda gereksiz şekilde yapılacak olan sepsis değerlendirme sıklığını da azaltabilmektedir (117).

Nazofarengeal aspirasyon örneklerinden oldukça yüksek özgüllüğü ve duyarlılığı olan direk veya indirek immüno Floresan yöntemleriyle veya daha az duyarlı olan *enzyme linked immunosorbent assay* (ELİSA) yöntemiyle RSV tespit edilmesi tanıda oldukça yardımcıdır. Bu testler hem oldukça hızlı hem de ucuz oldukları için kullanımları pratik yarar sağlamaktadır. Ancak özellikle mevsim dışı ve düşük prevalanslı dönemlerde özgüllük ve duyarlılıklarının göreceli azaldığı bilinmelidir. Hücre kültürleri klinik olarak faydalanılamayacak şekilde dört-beş gün gibi uzun bir süre içinde sonuç vermektedir (7, 17).

RSV ile enfekte hastaların bu tür testlerle tespit edilmesi ve bu hastaların diğere hastalardan izole edilmesi yoluyla daha sıklıkla RSV mevsimi sırasında görülen nazokomiyel enfeksiyonların sıklığında azalma olacağı düşünülmektedir. Yine de bu stratejinin çocuklardaki nazokomiyel RSV enfeksiyonu yayılımını önlediği ile ilgili kanıta dayalı veriler mevcut değildir (27). Enfeksiyon kontrol politikasıyla ilgili daha akılcı bir yaklaşım; akut alt solunum yolu enfeksiyonu geçirmekte olan her çocuğun etken ne olursa olsun izole edilmesi şeklinde olacaktır (112).

Serolojik yöntemler küçük çocuklardaki serolojik cevabın zayıf olması ve serokonversiyonun haftalar içinde gelişmesi nedeniyle akut bronşiyolit tanısında çok uygun olmayacaktır (7). Antikor cevabında beklenen titre artışı iki-dört hafta içinde olacağından tanı sırasında faydalı değildir. Aynı zamanda gösterilmiş respiratuar virüs enfeksiyonlarının % 10-30'u serolojik testler yönünden negatif olabilmektedir.

2. 10. Ayırıcı Tanı

Süt çocukluğu döneminde *wheezing*'in pek çok farklı etiyojisi olabilir. Bu etiyojiler Tablo 2.2'de gösterilmiştir (111).

Tablo 2.2. Süt çocukluğu döneminde *wheezing*'in ayırıcı tanısı.

• Enfeksiyon

Viral: Respiratuar sinsityal virüs, parainfluenza virüs, adenovirüs, influenza virüs, rinovirüs

Diğer: *Chlamydia trachomatis*, Tüberküloz, *Histoplasmosis*, *Human Immunodeficiency Virus* enfeksiyonu

• Astım

• Anatomik anormallikler

1. Santral solunum yolu anormallikleri
 - i. Larinks, trakea ve/veya bronşiyal malazi
 - ii. Trakeaösefageal fistül (özellikle H-tipi fistül)
 - iii. Laringeal yarık (aspirasyon ile sonuçlanır)
2. Solunum yoluna bası ile sonuçlanan ekstrinsik solunum yolu anormallikleri
 - i. Vasküler halka
 - ii. Enfeksiyon veya tümör nedeniyle gelişen mediastinal lenfadenopati
 - iii. Mediastinal kitle/tümör
3. İntrinsik solunum yolu anormallikleri
 - i. Solunum yolunda hemanjiom
 - ii. Kistik adenomatoid malformasyon
 - iii. Bronşiyal/akciğer kist
 - iv. Konjenital lobar amfizem
 - v. Aberan trakeal bronkus
 - vi. Sekestrasyon
 - vii. Soldan sağa şantlı konjenital kalp hastalığı (artmış pulmoner ödem)

- **Kalıtısal**

Kistik fibrozis

İmmün yetmezlikler: IgA eksikliği, B hücre yetmezlikleri

Primer siliyer diskinezi

Bronşiektazi

- **Bronkopulmoner displazi**

- **Aspirasyon sendromları**

Gastroözefageal reflü hastalığı

Farengeal/yutma disfonksiyonu

- **İntersitisyel akciğer hastalığı** (*Bronchiolitis obliterans* dahil)

- **Yabancı cisim aspirasyonu**

Akut bronşiyolit ayırıcı tanısı sırasında *wheezing*'in ilk kez mi yoksa tekrarlayan kereler mi olduğunun tespit edilmesi önemlidir. Bu iki durum için farklı etiolojiler söz konusudur (Tablo 2.2a. ve Tablo 2.2b).

Tablo 2.2a. Süt çocukluğu döneminde ilk *wheezing* atağının ayırıcı tanısı

1. Akut bronşiyolit
2. Pnömoni
3. Boğmaca
4. Yabancı cisim aspirasyonu
5. Alerjik reaksiyon
6. Toksik inhalasyon
7. Paraziter enfestasyonlar
8. Salisilat zehirlenmesi
9. Asidoz
10. Anemi
11. Hiperpreksi
12. Mediastinal kitle ve büyümüş lenf nodları nedeniyle solunum yollarına dışarıdan bası
13. Viral miyokardit
14. Konjestif kalp yetmezliği
15. Gastroözefageal reflü

Tablo 2.2b. Süt çocukluğu döneminde tekrarlayan *wheezing* ataklarının ayırıcı tanısı.

- 1 Bronkopulmoner displazi
- 2 Kistik fibrozis
- 3 Nöromusküler hastalıklar
- 4 Havayolu aşırı duyarlılığı
- 5 Gastroösefageal reflü
- 6 Siliyer diskinezi sendromları
- 7 İmmün disfonksiyonlar
- 8 Anatomik bozukluklar
- 9 Kardiyovasküler sistem-Konjenital kalp hastalığı, vasküler halka
- 10 Solunum sistemi-Trakeoösefageal fistül, bronşiyal stenoz, akciğer kistleri, amfizem, trakeobronkomalazi

Daha önceden sağlıklı olan bir çocukta *wheezing* duyulması; pnömoni, boğmaca, yabancı cisim aspirasyonu, alerjik reaksiyon, toksik inhalasyon, paraziter enfeksiyonlar, salisilat zehirlenmesi, asidoz, anemi, hiperpreksi, mediastinal kitle ve büyümüş lenf nodları nedeniyle solunum yollarına dışarıdan bası, viral miyokardit ve gastroösefageal reflü gibi hastalıkları düşündürmelidir.

Tekrarlayan *wheezing* atakları olan çocuklarda ise; bronkopulmoner displazi, kistik fibrozis, nöromusküler hastalıklar, havayolu aşırı duyarlılığı, gastroösefageal reflü, siliyer diskinezi sendromları, immün disfonksiyonlar ve vasküler halka, stenoz, kist, trakeobronkomalazi gibi anatomik bozukluklar düşünülmelidir. Viral miyokardit veya konjenital malformasyona ikincil konjestif kalp yetmezliğinde de akut bronşiyolite benzer klinik bulgular görülebilir. Karaciğer ve dalağın akut bronşiyolit sırasında palpe edilebilir olması karışıklığı daha da arttırabilir. Öyküde büyüme ve gelişme basamaklarının normal olması ve kalpte üfürüm olmaması tanıda yardımcıdır. Akciğer grafisinde kalbin büyüklüğü mutlaka değerlendirilmeli ve herhangi bir şüphe olması durumunda hastadan elektrokardiyogram istenmelidir. Kalp hastalığı olan bebeklerde viral enfeksiyonlar sırasında konjestif kalp yetmezliği gelişebilir. Kistik fibrozis hastalığında mevcut olan akciğer hastalığı da akut bronşiyolit şeklinde bulgu verebilir.

Özellikle büyük çocuklarda ve okul çağı çocuklarında akut viral bronşiyolit ve çocukluk çağının geçici erken *wheezing*'ini birbirinden ayırmak oldukça güç olabilir (96, 103, 113, 118). Geçici erken *wheezing*'i olan bebeklerde genellikle akut bronşiyolit yoktur. Bu bebeklerde virüslerin tetiklediği *wheezing* söz konusudur (96, 113, 118). Tekrarlayan *wheezing* ile beraber ailede atopi veya astım öyküsü olması durumunda akut viral bronşiyolit tanısı daha az olasıdır (113, 118).

Beş yaş ve altındaki çocuklardaki *wheezing* üç farklı fenotipte karşımıza çıkabilir. Bunlardan birincisi *transient wheezer*'dir. Üç yaş ve altında gelişir, daha sonra düzelir. Buradaki esas risk faktörü azalmış akciğer büyüklüğüdür. Bu çocuklarda altı yaşında normal akciğer fonksiyonları söz konusudur. Bu durum klinik astım hastalığı gelişmesi için artmış bir risk ile ilişkili değildir. İkinci fenotip *persistent wheezer*'dir. Bu durum üç yaş ve üç yaş altındaki çocuklarda gelişir, daha sonra da devam eder. Esas risk faktörleri olarak pasif sigara içiciliği, annede astım hastalığı hikayesi, hayatın birinci yılı içinde artmış serum IgE düzeyleri sayılabilir. Bu çocuklarda altı yaşında akciğer fonksiyonlarında geri dönüşümsüz azalma tespit edilir ve klinik astım hastalığı gelişimi için artmış risk söz konusudur. Son fenotip ise *late-onset wheezer*'dir. Bu fenotip üç yaş ile altı yaş arasında gelişir.

2. 11. Tedavi

Akut bronşiyolit tedavisinde temel nokta hastalığın şiddeti ne olursa olsun hastanın oksijenizasyonunun ve hidrasyonunun sağlandığı, hastalık şiddeti ve komplikasyonlarının yakın bir şekilde izlendiği ve tedavi edildiği destek tedavisidir (1, 8, 17-20, 24, 108, 119-121). Bununla beraber özellikle beta₂ agonistler, epinefrin, kortikosteroidler ve antiviral tedavi olmak üzere birtakım medikal tedaviler üzerinde durulmaktadır ancak bu gibi medikal tedavilerin etkinlikleri ile ilgili yeterli kanıt mevcut değildir (122).

Akut bronşiyolit tedavisinde bronkodilatör ve kortikosteroid kullanımı ile ilgili mevcut karışıklığın nedenlerinden bir tanesi akut bronşiyolit, çocukluk çağının erken geçici *wheezing*'i ve astım hastalığı arasındaki klinik bulguların birbirine çok benziyor oluşudur (3, 118).

Akut bronşiyolit yönetiminde genel olarak dikkat edilmesi gereken noktalar kısaca şunlardır:

1. Hastaların izlenmesinde anne-baba güvenilirliği, hastalığın süresi ve kontrollere uyum önemli bir faktördür.
2. Akut bronşiyolit sırasında hastalara mümkün olduğunca az dokunmalı ve mevcut olan solunum sıkıntılarına olumsuz yönde katkıda bulunulmamalıdır.
3. Solunum temas önlemleri alınmalı, gerekli durumlarda izolasyon uygulanmalıdır. Ellerin sık bir şekilde yıkanması, ziyaret edenlerin sayılarının sınırlı tutulması önemlidir (18).
4. Hastalığın erken döneminde ve beslenme veya eğer uygulanacaksa inhalasyon tedavisi öncesinde orofarinks ve nazofarenksteki sekresyonların aspirasyonu faydalı olacaktır (18, 123).
5. Akut bronşiyolit sırasında verilecek olan hemşire yönetim stratejileri ile ilgili randomize kontrollü çalışmalar olmasa da solunum sıkıntısı bulgularının, apne gelişiminin, oksijen saturasyonu, nabız ve solunum sayısı değerlerinin, pulmoner aspirasyon riskinin ve hidrasyonun uygun şekilde sağlandığının takibinin yapılması gerekmektedir (108).
6. Göğüs fizyoterapisi sırasında bebeklerin kötüleştiğini ve apne geliştirerek solunum desteğine ihtiyaç duyduklarını gösteren çalışmalar vardır. Fizyoterapi uygulanması rutin olarak tavsiye edilmemektedir (18, 108).
7. Tedavide antihistaminikler, oral dekonjestanlar veya nazal vasokonstriktörlerin kullanımını destekleyecek kanıta dayalı veriler mevcut değildir.

Hastalar hastaneye, genellikle de acil servise solunum sıkıntısı ile başvurduklarından ilk değerlendirme ve ilk müdahale çok önemlidir. Öncelikli olarak akut bronşiyolit şiddetinin derecelendirilmesi, uygulanacak olan tedavinin ve klinik izlemin ona göre yönlendirilmesi gerekmektedir. Bu amaçla çeşitli klinik skorlama sistemleri kullanılmaktadır. Yapılacak olan klinik skorlama sonucunda akut bronşiyolit hafif, orta veya ağır klinik skorda olabilir (20, 121, 124, 125).

Hafif şiddette akut bronşiyoliti olan hastalarda belirgin bir solunum sıkıntısı yoktur. Bu durumda ailelere beslenmenin devam ettirilmesinin önemi, solunum sıkıntısı semptom ve bulguları anlatılır (27, 119, 126). Beslenme güçlüğü, apne, ailede uyum ve gözlem sorunlarının olması durumlarında derhal hastaneye

başvurmaları söylenir. Eve gönderilen hastaların birkaç gün içinde tekrar değerlendirilmesi gerekmektedir. Genel pratik uygulamada hafif şiddetli akut bronşiyolit tedavisi sırasında bronkodilatör ilaçlar veya daha seyrek olarak da sistemik kortikosteroidler kullanılabilir (108).

Orta şiddette akut bronşiyoliti olan hastalar klinikte ayaktan izlenebilseler de solunum sıkıntılarının olması durumunda hastaneye yatırılarak tedavi edilmelidirler. Hastaneye başvuran hastaların bronkodilatör tedavisinden fayda gördüğü düşünülüyorsa 4-6 saat aralıklarla devam edilebilir. Antienflamatuar tedavi olarak kortikosteroidlerin inhale formları da dahil olmak üzere tedavideki yerleri tartışmalıdır. Uygulanan tedaviye rağmen hastalık şiddetinde düzelme olmaması veya daha artış olması durumlarında hasta hastaneye yatırılmalı ve gerekirse yoğun bakım ünitesinde tedaviye devam edilmelidir.

Ağır şiddette akut bronşiyolit geçirmekte olan hastalar yoğun bakım ünitelerine yatırılarak tedavi edilmelidirler. Kan gazı izlemi ve kardiyopulmoner monitorizasyon gereklidir. Tedavide inhale salbutamol, sistemik kortikosteroid ve özellikle mekanik ventilatördeki hastalarda klinik olarak faydalı oldukları düşünülen ribavirin ve heliox gibi tedaviler denenebilir. Diğer tedavilerden fayda görmeyen mekanik ventilatördeki hastalarda sürfaktan tedavisi verilebilir (8, 22, 127). Mekanik ventilatördeki hastalarda ekspiryum için yeterli zaman bırakılmalı ve barotravmanın önlenmesi için kan pH'sını 7.25'in üzerinde tutacak şekilde kısmi karbondioksit basıncının yüksek kalmasına yani *permissive hypercapni*'ya izin verilebilir (20).

2. 11. 1. Akut Bronşiyolitte Beslenme ve Sıvı Tedavisi

Akut bronşiyolit sırasında çocuklar tolere ettikleri süre boyunca beslenmelidirler. Özellikle anne sütüne devam edilmesi çok önemlidir. Uygun hidrasyonun sağlanmasında randomize kontrollü çalışmaların desteklediği kanıt dayalı veriler ve sağlık merkezleri arasında uygulanan stratejiler arasında tam bir fikir birliği olmasa da (108), enteral veya parenteral yoldan hastaların hidrasyonunun sağlanması önemlidir. Akut hastalık sırasında yutma ve nefes alıp verme işlemleri koordineli olamayacağından özellikle takipne veya solunum sıkıntısı varlığında ve oral alımın gerçekleşmediği durumlarda parenteral yol tercih edilmelidir (18, 128).

Hidrasyonun sağlanması sırasında uygunsuz antidiüretik hormon sendromu

ve kalp yetmezliği bulguları açısından dikkatli olunmalıdır. Bu durumda pulmoner konjesyon gelişebilmektedir (15). Özellikle dektrozlu ve yarım serum fizyolojik konsantrasyonundaki sıvılar tercih edilmeli ve idamenin üçte ikisi olacak şekilde kısıtlı sıvı verilmelidir. Parenteral sıvı verilen hastalara serum elektrolit kontrolü yapılmalı ve aldığı sıvı ona göre tekrar gözden geçirilmelidir (1, 7, 16, 20, 119, 121).

2.11. 2. Akut Bronşiyolitte Oksijen Tedavisi

Akut bronşiyolitte solunum yolu obstrüksiyonunun ve eşlik eden ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğunun klinikteki en önemli sonucu hipoksemdir. Oksijen satürasyon değerleri %92`nin üzerinde tutulmaya çalışılmalı (17), oksijenizasyonu yeterli olmayan hastalara nemlendirilmiş oksijen tedavisi başlanmalıdır (18). Bu amaçla nazal kanül (maksimum akım hızı 2 L/dakika) ya da maske (minimum akım hızı 4 L/dakika) kullanılabilir.

Akut bronşiyolit tedavisinde oksijen tedavisi ile ilgili randomize kontrollü çalışmalar veya sistematik derlemeler olmasa da vaka-kontrollü çalışmalardan elde edilen veriler doğrultusunda hipokseminin astım hastalığında fatalite için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (129). Bu nedenle akut bronşiyolit tedavisinde de hipoksi olması durumlarında oksijen tedavisi verilmelidir. Bebek ve kk çocukların solunum yolları mukus sekresyonları nedeniyle atelektazi gelişimi açısından artmış risk altında olduğundan oksijen satürasyon değerlerinin %92`nin üzerinde tutulması bu hastalar için avantajlı olacaktır (16). Kullanılan oksijen konsantrasyonunun %35-40 olmasının arteriyel hipoksemiyi düzelttiği bilinmektedir. Hipokseminin devam etmesi, asidoz, tekrarlayan apne nöbetleri durumunda invazif olmayan solunum desteğine geçilmelidir. Devamlı pozitif solunum yolu basıncının erken dönemde kullanılmasının mekanik ventilatör ihtiyaını önleyebileceği düşünülmektedir (16). Hastalar solunum yetmezliği bulguları açısından dikkatli bir şekilde takip edilmeli ve solunum yetmezliği gelişmeden mekanik ventilatör ya da diğer yardımcı solunum desteklerinden istifade edilmelidir (18, 108). Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olmadığı bilinen çocuklarda oksijen tedavisi solunum için gerekli olan hipoksi tetiğini baskılanmadan güvenli bir şekilde kullanılabilir. Yapılan bir çalışmada hastalığın şiddeti ve tahmini hastanede kalış süresi üzerinde en fazla etkiye başvuru sırasındaki oksijen ihtiyaının olduğu gösterilmiştir (124).

Her geçen gün daha fazla sayıda çok düşük ağırlıklı bebek değişen derecelerde bronkopulmoner displazi ile hayatına devam etmektedir. Akut bronşiyolit bu bebeklerde daha farklı sorunlara yol açabilmektedir. Bazı hastalarda kronik kompanse karbondioksit retansiyonu olabilmektedir. Gaz değişiminin daha da bozulmasıyla ciddi hipoksemi gelişebilir. Bu hastalara artmış konsantrasyonlarda oksijen verilmesi karbondioksit retansiyonunu daha da artırabilir çünkü hipoksemi onlar için en önemli solunum uyarandır. Bu hastalarda arteriyel oksijen saturasyon değerini normal sınırlarda tutacak şekilde en düşük konsantrasyonda oksijen verilmelidir.

Karbondioksit retansiyonu periyodik arter kan gazı değerlendirmeleriyle monitorize edilmelidir. Kronik karbondioksit ve bikarbonat retansiyonu olan hastalara oksijen verilmesiyle solunum baskılanacağından karbondioksit retansiyonu bir miktar daha artacaktır. Bu artış beklenen bir durumdur ve altta yatan hastalığın kötüleştiği anlamına gelmez. Hastanın oksijen saturasyonunun sürekli monitorize edilmesi hasta takibi ve klinik veri elde edilmesi açısından faydalı olsa da bu uygulama hastanede kalış süresini uzatabilmektedir (123). Hastanın oksijen saturasyon değerlerinin %92'nin üzerinde olması ve klinik durumunun iyi olması durumunda oksijen saturasyon monitorizasyona son verilebilir (18).

2. 11. 3. Akut Bronşiyolitte Bronkodilatör Tedavisi

Bronkodilatörler bronşiyol kasları gevşeterek solunum yolu pasajını genişleten ilaçlar olup astım hastalarında oldukça yaygın ve etkili bir şekilde kullanılmaktadırlar. Akut bronşiyolit tedavisinde bronkodilatör kullanımı ile ilgili yapılan randomize kontrollü çalışmalar sonucunda acil serviste izlenen veya hastaneye yatırılan hastalar arasında genel olarak çok belirgin ve kalıcı bir klinik etki tespit edilmezken (27, 83, 126, 130), bazı sistematik gözden geçirmelerde klinik skorlarda kısa dönemde orta derecede iyileşmeler olduğu tespit edilmiştir (27, 83, 131). Büyük Britanya'da bronkodilatör olarak ipratropium bromide kullanılırken, Amerika Birleşik Devletleri'nde salbutamol daha sık kullanılmaktadır (17).

Akut Bronşiyolitte Beta-adrenerjik Reseptör Agonist Tedavisi

Akut bronşiyolitte küçük solunum yolu obstrüksiyonu patogenezinde mekanik faktörler ve enflamasyona ek olarak bronkokonstriksiyonun da yer aldığı düşünülmesi ve fizik muayenede *wheezing* gibi astım hastalarındakine benzer bulguların tespit edilmesi beta-adrenerjik reseptör agonistlerin kullanım gerekçeleridir. Etki mekanizması olan bronkodilatasyonun sağlanmasıyla ekspiratuar akımın iyileştirildiği öne sürülmektedir. Bununla beraber akut bronşiyolit tedavisinde ilk olarak 1950'li yılların sonlarına doğru kullanılmaya başlanan beta₂ agonistlerin etkinliği hala tam olarak bilinmemektedir (83, 131, 132).

Akut bronşiyolitte beta₂-adrenerjik agonist kullanımı ile ilgili yapılan bazı randomize, kontrollü çalışmaların değerlendirildiği bir meta-analizde, beta₂-adrenerjik agonist kullanımının faydalı ya da faydasız olduğu yönünde yeterli kanıt olmadığı ve daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (131). Bazı çalışmalarda özellikle klinik skorlarda kısa süreli hafif derecede bir iyileşme olduğu fakat buna oksijenizasyonda ya da hastanede kalış süresinde ve sıklığında bir iyileşmenin eşlik etmediği belirtilmiştir (83, 132). Kapsamlı kohort çalışmaları belirgin bir iyileşmenin üzerinde durmasa da bazı hastaların akciğer fonksiyon testlerinde hafif düzelmeler olduğunu göstermiştir (133). Spektrumun daha ağır ucunda bulunan mekanik ventilatörde izlenen ağır şiddetli akut bronşiyolit hastalarının bronkodilatör tedavisinden daha çok faydalandıkları düşünülmektedir (134).

Acil servise başvuran hastalardan bronkodilatörlere cevap verenlerin taburcu edildikleri, cevap vermeyenlerin büyük bir kısmının ise hastaneye yatırıldıkları bilinmektedir. Hastanede yatırılarak izlenen hastaların bronkodilatör yanıtlarının daha az olduğu tespiti bu gözleme dayanmaktadır.

Albuterolün nebül şeklinde iki kez uygulanmasını takiben ilk bir saat içinde herhangi bir klinik etki veya oksijenizasyonda iyileşme gözlenmemesi durumunda bronkodilatör tedavisine devam edilmemesi önerilse de (135) yapılan retrospektif bir değerlendirmede herhangi bir klinik iyileşme olmasa bile bronkodilatör tedavisine doktorlar tarafından devam edildiği gösterilmiştir (136). Özellikle ağır şiddetli akut bronşiyolit vakalarında hekim tedaviye hemen başlamak için bir telaş duyabilir. Bronkodilatör tedavinin güvenli olduğunu düşünüp gereksiz yere ve hastanın

faydalanmadığını göre göre bu tedaviye devam etmek isteyebilir. Ancak bu durumda hastanın mevcut hipoksisi, paradoksik olarak solunum yolu direncindeki artış ve ventilasyon/perfüzyon eşleşmesindeki muhtemel değişiklikler nedeniyle daha da artabilir (12, 16, 20). Uygulanan bronkodilatöre verilen klinik yanıt olumlu ise tedaviye devam edilmeli, uygulama sonrasında 30-60 dakika içinde klinik olarak olumlu bir etki veya oksijenizasyonda düzelme gözlenmezse bronkodilatör tedavisine son verilmelidir (7, 12, 16, 17). Bununla beraber beta agonist tedavisine devam ederken tedavinin sonlandırılmasının da solunum yollarındaki direnç üzerinde paradoksik bir etkiyle artışa neden olacağı bunun da hipoksemiye daha da kötüleştirebileceği düşünülmektedir (137).

Sistemik bronkodilatör tedaviye göre aerosolize tedavinin etkisinin daha hızlı başladığı, daha az yan etkisinin olduğu, genel olarak bronkodilatör tedavi uygulanacaksa aerosol olarak verilmesi ve solunum sıkıntısında azalma, *wheezing* ve oksijen saturasyonunda düzelme gibi klinik yanıt alınması durumunda tedaviye devam edilmesi gerektiği düşünülmektedir.

Sonuç olarak; beta₂ agonistlerin akut bronşiyolit tedavisinde kullanımının faydalı olduğu konusunda yeterli kanıt yoktur (12, 70, 131). Son zamanlarda yapılan randomize, kontrol gruplu klinik çalışmalardan elde edilen veriler doğrultusunda gerek acil servis koşullarında ayaktan izlenen gerekse de hastanede yatan akut bronşiyolit hastalarında bronkodilatör kullanımı ile kesin bir fayda gösterilmemiştir. Ancak yine de bronkodilatör kullanımı ile klinik skorlarda orta derecede ve kısa süreli iyileşmeler olabilmektedir. Bu ilaçların kullanımı sırasında ilaç maliyeti ve olası faydalar gözden geçirilmeli ve klinik olarak yanıt alınması durumunda tedaviye devam edilmelidir (17, 130, 135).

Akut Bronşiyolitte Epinefrin Tedavisi

Akut bronşiyolit tedavisinde epinefrinin hem alfa hem beta agonist aktivitesi olması nedeniyle diğer bronkodilatör ilaçlara göre daha üstün bir tedavi olduğu ilk kez *Wohl ve Chernick* tarafından ileri sürülmüştür (24). Solunum yolu obstrüksiyonunun oluşmasında mukozal ödemin önemli bir rolünün olması nedeniyle akut bronşiyolit tedavisinde selektif beta₂ agonist yerine kombine alfa ve beta-adrenerjik agonist kullanımının daha akılcı bir yaklaşım olacağı düşünülmüş ve bu

ilacın akut bronşiyolit tedavisinde kullanımı ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır (24).

Epinefrin alfa ve beta adrenerjik reseptörlerin her ikisi üzerine de etkilidir. Alfa reseptör agonist etkiyle prekapiller bronşiyol arteriollerin konstrüksiyonunu sağlar. Böylece mikrovasküler kaçağın azalmasına neden olarak mukozal ödemi azaltır. Kapiller ve post kapiller hidrostatik basıncı azaltarak sıvı sızıntısını rezorpsiyon yönünde değiştirir. Beta adrenerjik etki ile düz kaslarda gevşeme ve bronkodilatasyon sağlar (16, 17, 138). Bu nedenle epinefrinin ideal bronkodilatör olabileceği ve diğer beta₂ agonistlerden daha etkili olduğu ileri sürülmüştür (24).

Epinefrinin oksijen tüketimini, karbondioksit üretimini ve metabolik gereksinimleri arttırıcı etkileri vardır. Daha önce yapılan bazı çalışmalarda epinefrin preparatı olarak rasemik epinefrin kullanılmıştır. Rasemik epinefrin eşit miktarda D ve L izomeri içermektedir. D izomerinin beta₁ uyarılmasını bloke ederek daha seyrek kardiyovasküler yan etkiye yol açtığı düşünülmektedir. Fakat yapılan çalışmalar sonucunda L izomerin de hastalar tarafından iyi tolere edildiği tespit edilmiştir. Epinefrinin L izomeri daha ucuz ve kolay bulunabilir olan formudur. Esas ilaç etkisi de diğer izomere göre onbeş kat kadar güçlü olan L izomer tarafından sağlanır (139).

Akut bronşiyolitte epinefrin kullanımı ile ilişkili olarak yayınlanmış çalışmalar, epinefrinin inhalasyon ile veya parenteral yoldan uygulandığı, ilaç dozunun doz başına 0.5 mg ile 40 mg arasında değişkenlik gösterdiği, genel olarak plasebo ile veya beta adrenerjik agonistlerle karşılaştırıldığı ve genel olarak klinik skordaki değişikliklerin ölçüldüğü çalışmalar şeklindedir. Akut bronşiyolit tedavisinde inhale epinefrin kullanımının faydalı olduğu yönünde çalışmalar varsa bile (138, 140) belirgin fayda olmadığını ileri süren çalışmalar da mevcuttur (124, 141, 142).

Salbutamol gibi diğer beta agonistlerle karşılaştırıldığında inhale epinefrinin klinik skorlarda iyileşme ve solunum yolu direncinde azalmaya yol açtığını (143), enfeksiyon sırasında bozulan solunum fonksiyonlarında düzelmeye neden olduğu (144), bununla beraber epinefrin kullanımı sonrasında solunum sistemi direncinde azalma ve iyileşme tespit edilirken buna oksijenizasyon veya ventilasyon indekslerinde bir düzelmeye eşlik etmediğinin gösterildiği çalışmalar mevcuttur (139).

Bir çalışmada acil servise solunum sıkıntısı ile başvuran yaşları altı hafta-12 ay arasında değişen 41 akut bronşiyolit hastasında inhale epinefrin uygulaması sonrası 1'inci saatte salbutamole göre daha yüksek oksijen saturasyon değerleri ve daha az oranda hastaneye yatırılma tespit edilmiştir (145). Başka bir çalışmada inhale epinefrinin tekrarlayan kereler uygulanmasının ardından klinik skordaki iyileşmenin daha hızlı olduğu bu durumun da hastaneden daha erken taburculuk şeklinde sonuçlandığı gösterilmiştir (146). Son zamanlarda yapılan randomize kontrollü bir çalışmada ise inhale epinefrinin akut viral bronşiyolit tedavisinde herhangi klinik bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir (124).

Acil servis koşullarında orta şiddetli akut bronşiyolit hastalarda inhale epinefrin kullanımının inhale albuterol kullanımı kadar güvenli olduğu ve inhale epinefrin alan hastaların eve daha erken gönderildikleri yönünde görüşler mevcuttur (142). Yine de epinefrinin albuterole göre klinik olarak daha etkili olmadığı fakat albuterole yeterli yanıt vermediği düşünülen akut bronşiyolit vakalarında epinefrinin denenebileceğini savunulmuştur (142).

Akut bronşiyolitte nebül epinefrin kullanımı ile ilgili yapılan randomize kontrollü çalışmaların değerlendirildiği bir meta-analize göre acil serviste izlenen hastalarda klinik skorda ve oksijenizasyonda iyileşme olduğu gözlemlenirken, yatan hastalarda benzer sonuçların elde edilemediği saptanmıştır. Yazarlar epinefrinin akut bronşiyolit tedavisindeki faydalarının tam olarak anlaşılabilmesi için geniş, çok merkezli, randomize, kontrol gruplu çalışmalara ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir (138). Acil serviste izlenen hastalarda epinefrinin yararlı bulunmasına rağmen hasta eve gönderildiğinde ve epinefrin etkisi geçip belirtiler tekrar başladığında evde verilebilecek formunun olmaması bir dezavantaj oluşturmaktadır (142). Yapılan çalışmaların büyük çoğunluğunda epinefrin güvenilir bir ilaç profili içinde yer alıp önemli bir yan etkiye sebep olmadıysa da yayınlanan bir raporda krup ile başvuran bir hastada tekrarlayan kereler epinefrin uygulaması fatal olmayan miyokard enfarktüsü ile sonuçlanmıştır (17).

Sonuç olarak özellikle hastanede yatan orta-ağır şiddetli akut bronşiyolit vakalarında epinefrin kullanımını destekleyecek yeterli veri yoktur. Plasebo ile karşılaştırıldığında solunum semptomlarındaki iyileşme genel olarak kısa ömürlü olup çalışmalar arasında tutarlılık göstermemektedir. Acil serviste ayaktan izlenen

hastalarda epinefrinin salbutamol ve plaseboya tercih edilebileceği yönünde az da olsa bir kanıt mevcuttur (147). Yatan ve ayaktan izlenen hastalarda epinefrin kullanımı ile ilgili yapılmış olan çalışmalardan elde edilen veriler sınırlı olsa da ilk atak olup orta-ağır derecede bronşiyolit geçirmekte olan hastalarda nebulizatör ile tedavi verilmesi planlanıyorsa epinefrin denenebilir (22).

Akut Bronşiyolitte Antikolinergik ve Metilksantin Tedavisi

İpratropiyum bromide gibi antikolinergik ajanlarla ilgili yapılmış çalışmaların sınırlı olması sebebiyle bu ilaçların akut bronşiyolit tedavisinde birinci seçenek olarak veya beta-agonistlerle kombine şekilde kullanımını destekleyecek veriler mevcut değildir (20, 21, 119, 125). Teofilin astım tedavisinde uzun zamandır kullanılmaktadır. Akut bronşiyolit ile ilişkili apne gelişmesi durumunda veya yoğun bakım ünitesi ihtiyacı olan ağır şiddetli akut bronşiyolit vakalarında teofilin denenebilir (16).

2.11.4. Akut Bronşiyolitte Kortikosteroid Tedavisi

Akut bronşiyolit tedavisinde kortikosteroidler hücresele düzeydeki anti-enflamatuar özelliklerinden dolayı ve akut astım hastalığı ve krup olan hastalarda net olarak bilinen faydalarından dolayı kullanılmaktadırlar (122). Etkili oldukları mekanizmalar beta₂ reseptör up-regülasyonu, mukozal vazokonstriksiyon ve solunum yolu ödeminin azaltılması şeklinde özetlenebilir. Solunum yolu hücrelerinde virüslerin sebep olduğu kemokin yapımı ve artmış sitokin düzeylerinin kortikosteroidler tarafından inhibe edilebileceği de düşünülmektedir. Bundan 40 sene öncesine kadar uzanan çalışmalar sonucunda kortikosteroidlerin akut bronşiyolit tedavisinde terapötik etkinlikten yoksun oldukları sonucuna varılmıştır (12, 148). Buna rağmen akut bronşiyolit patogeneğinde fark edilen enflamatuar olaylar nedeniyle bu konu ile ilgili çalışmalar günümüze kadar devam etmiştir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar sonucunda gerek oral gerek parenteral yoldan alınan sistemik kortikosteroidlerin akut bronşiyolit tedavisinde klinik olarak tedavi edici etkilerinin olmadığı gösterilmiştir (18, 115, 147, 149-151). Kortikosteroidlerle ilgili mevcut verilerin çoğu akut bronşiyolitte intravenöz hidrokortizon, oral prednison, intramüsküler veya oral deksametazon ve oral prednisolonun kullanımı ile ilgili

yapılan çalışmalar sonucunda elde edilmiş olup belirgin bir klinik fayda olmadığı yönündedir (70).

Yapılan randomize kontrollü çalışmaların sonuçları doğrultusunda akut bronşiyolit tedavisinde inhale kortikosterooidlerin faydalı olmadıkları düşünülse de (152), oral kortikosteroid tedavisinin klinik olarak astım hastalığının düşünüldüğü *wheezing* bulgusu olan çocuklarda prednisolon 1 mg/kg/gün, üç günlük tedavi şeklinde denenebileceği belirtilmektedir (113). Bu durumda erken çocukluk döneminde *wheezing* geliştiren heterojen bir grup hasta arasından hangilerinin astım hastalığı geliştireceklerinin tahmin edilmesi güçlük yaratabilmektedir (3, 96).

Gerek poliklinikte izlenen hastalarda gerekse de hastanede yatan hastalarda sistemik kortikosteroid kullanımı ile ilgili olarak yeterli derecede kanıt olmasa da mevcut veriler doğrultusunda klinik olarak orta derecede bir etkinlikten bahsedilmektedir. Acil servis koşullarında ayaktan izlenen hastalarda kortikosteroid kullanımı için günümüzde geniş, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulurken sınırlı sayıda olan veri doğrultusunda hastanede yatan hastalarda sistemik kortikosteroidden özellikle yüksek dozlarda fayda görülebileceği düşünülmektedir (22).

Akut bronşiyolitte kortikosteroid kullanımı ile ilgili yapılan on üç çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde kortikosteroidlerin plasebo ile karşılaştırıldığında hastanede kalış süresi ve klinik skorlar üzerinde herhangi olumlu bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Sadece bir çalışmada hastaneye yeniden başvuru sayısında bir azalma tespit edilmiştir (153). Son zamanlarda yapılan başka bir meta-analizde ise akut bronşiyolitte kortikosteroid kullanımının istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde klinik semptomlarda düzelme, hastanede kalış süresinde azalma ve semptomların süresinde kısalmaya yol açtığı tespit edilmiştir. Fakat yine aynı çalışmada ilk kez *wheezing* atağı geçirenler kendi aralarında değerlendirildiklerinde tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmemiştir (154).

Acil serviste izlenen orta şiddetli akut bronşiyolitli 70 bebekte yapılan çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada ilk dört saatte deksametazon verilmesinin klinik yarar sağladığı ve hastaneye yatışı azalttığı bulunmuştur (155). Ancak bu çalışma kullanılan steroid dozunun yüksek olması sebebiyle eleştirilmiştir.

Kortikosteroidler hem akut bronşiyolit sırasında hem de bronşiyolit sonrasında *wheezing* gelişiminin önlenmesinde kullanılmaktadır. Antienflamatuar tedavinin akut bronşiyolit sonrası gelişen *wheezing*'i azalttığı yönünde çalışmalar varsa da (156) bu çalışmalara astım hastalarının dahil edildiği yönünde görüşler mevcuttur. İnhal steroidler için altı hafta süreli nebül budesonid uygulamasının semptomların ciddiyetini ve seyrini değiştirmedeği gibi altı aylık izlem boyunca tekrarlayan *wheezing* prevalansını da etkilemediği görülmüştür (152).

Benzer şekilde RSV bronşiyoliti nedeniyle hastaneye yatırılan çocuklara randomize kontrol gruplu olarak hastanede yatışları sırasında ve taburculuktan iki hafta sonrasına kadar nebül budenosid tedavisi verilmiş ve hastalar bir yıl süre ile izlenmişlerdir. Bir yıl sonunda budenosid verilen grupta ve plasebo alan grupta kısa ve uzun dönem klinik sonuçlar açısından farklılık tespit edilmemiştir (157).

Astım hastalığının hayatın ilk yıllarında gelişen tekrarlayan *wheezing* ataklarından sonra ortaya çıktığı ve semptomatik dönemde uygulanacak olan inhale kortikosteroid tedavisinin persistan *wheezing* gelişimini erteleyebileceği hipotezinden yola çıkılarak son zamanlarda yapılan bir çalışmada, hayatın ilk üç yılı içinde *wheezing* atakları sırasında kullanılacak olan aralıklı inhale kortikosteroid tedavisinin epizodik *wheezing*'den persistan *wheezing*'e ilerlemenin üzerinde etkisinin olmadığı aynı zamanda bu tedaviden kısa dönem için de belirgin bir fayda görülmediği gösterilmiştir (158).

Yapılan bir başka çalışmada akut bronşiyolit geçiren çocuklarda iyileşme dönemi sırasında üç aylık fluticasone kullanan grup ile plasebo kullanan grup arasında solunum sistemi semptomları ve kurtarma tedavisi kullanma sıklığı bakımından bir yıllık gözlem boyunca anlamlı bir fark bulunmamıştır (159). Yine de beta agonist tedavisinde olduğu gibi orta-ağır şiddetli akut bronşiyolit geçiren hastalarda akut dönemde sistemik kortikosteroidden klinik fayda görülebileceğini belirten görüşler vardır (160). Sonuç olarak akut bronşiyolit tedavisinde kortikosteroid kullanımını destekleyecek yeterli kanıt mevcut değildir (12, 17, 153). Amerikan Pediatri Akademisi de RSV bronşiyoliti nedeniyle hastaneye yatırılan çocuklarda sistemik kortikosteroid kullanımını önermemektedir (161).

2. 11. 5. Akut Bronşiyolitte Antibiyotik Tedavisi

Akut bronşiyolitte eşlik eden bakteriyel enfeksiyon sıklığının seyrek olması (7, 18, 110) ve etiyojide çoğu zaman virüslerin rol alması nedeniyle antibiyotik kullanımı genel olarak hastalığın klinik seyrini etkilememektedir. Yine de pratik ve klinik uygulamada antibiyotik kullanımı oldukça yaygındır (108). Açıklanamayacak şekilde yüksek ateş olması geçici bir süre için antibiyotik kullanımını gerektirebilir (7). Bununla beraber tipik akut bronşiyolit tablosunda olan çocuklarda geniş spektrumlu parenteral antibiyotiklerin başlanması sakıncalı bir durum olabilir (18).

Hafif derecede olan ateş yüksekliği genellikle anlamlı bir bakteri enfeksiyonunu işaret etmese de bu durumda klinik ve laboratuvar değerlendirme önemlidir (16). İki üç gün süreyle 39°C'den daha yüksek ateş olması ve akut faz reaktanlarının yüksek olması eşlik eden bakteriyel enfeksiyonları akla getirmelidir (20). Bir çalışmada akut bronşiyolit geçiren çocukların %2'sinden azında eşlik eden bir bakteriyel enfeksiyon tespit edilmiştir (162). Bu durumda akut bronşiyolitin herhangi bir *streptococcus* veya *staphylococcus* enfeksiyonu ile komplike olduğu düşünülebilir. Eşlik eden akut otitis media durumunda olası patojenlere yönelik derhal tedavi verilmelidir (163).

Akut bronşiyolit tablosunda olup ateş, toksik görünüm ve akciğer grafisinde opasiteleri olan bir çocukta bakteriyel enfeksiyon geliştiği düşünülmeli ve antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Randomize kontrollü bir çalışmada akut bronşiyolit tablosunda olup hastalığın erken dönemlerinde antibiyotik tedavisi başlanan hastalar ile antibiyotik tedavisi başlanmayan hastalar arasında hastanede kaldıkları süre boyunca klinik olarak önemli bir fark saptanmamıştır (164). Akut bronşiyolit yönetiminde akciğer grafisinde konsolidasyon olması antibiyotik başlama endikasyonu olmasa da hastada vücut ısısının yükselmesi ve bu yüksekliğin bir haftanın üzerinde devam etmesi sekonder bakteriyel enfeksiyonları düşündürmelidir. Böyle bir durumda antibiyotik tedavisi başlanabilir. Tek başına solunum sistemi bulguları antibiyotik tedavisi başlanması için yeterli değildir (164). Bununla beraber günümüzde antibiyotik tedavisi daha sıklıkla klinik olarak hafif şiddetli akut bronşiyoliti olup akciğer grafisinde minimal değişikliklerin bulunduğu çocuklara başlanmaktadır (108).

Sonuç olarak; akut bronşiyolitte antibiyotik kullanımının herhangi bilinen

kanıta dayalı verisi olmasa da (164) viral ve bakteriyel enfeksiyon ayırımının oldukça güç olması ve küçük çocukların klinik durumlarının hızla bozulabilmesi nedeniyle özellikle yüksek riskli hasta gruplarında antibiyotik tedavisi dikkate alınmalıdır (165).

2. 11. 6. Akut Bronşiyolitte Ribavirin Tedavisi

Ribavirin (1-beta-D-ribofuranosil-1, 2, 4-triazol-3-karboksamid) geniş antiviral etkinliği olan bir guanozin analogu olup viral replikasyonu sınırlamak amacıyla kullanılan özgül, virostatik, guanozine benzer, sentetik nukleosid yapısında bir antiviral ajandır (6, 7, 17). RSV de dahil olmak üzere bir takım RNA ve DNA virüslerinde viral replikasyonu viral RNA polimeraz aktivitesini baskılayarak engeller. Bu virüslere örnek olarak influenza A, influenza B, kızamık ve RSV verilebilir (18).

Ribavirin 1980`lerden bu yana akut bronşiyolit tedavisinde özellikle yüksek riskli hastalarda denenmektedir. Virostatik bir ilaç olması nedeniyle hastalığın ilk üç gün gibi erken dönemlerinde virüs replikasyonu zirveye ulaşmadan verilmelidir (20). Bu ilacın RSV bronşiyolitinde kullanımı ile ilgili ilk çalışmalar onbeş yıl öncesine dayanmaktadır (12). Yapılan ilk çalışmalar sonucunda klinik skor ve oksijenizasyonda orta derecede iyileşme (20, 166) ve yardımcı ventilasyonda daha kısa süre izlem (167) gibi sonuçlar elde edilmiştir. Çift kör, randomize çalışmaların değerlendirildiği bir meta-analizde ribavirin kullanılmasıyla mortalitede istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir düşme tespit edilmiştir (166). İlacın sağlık personeli için güvenli olmaması ve ilaç etkinliğinin sınırlı, maliyetinin yüksek olması nedenleriyle ribavirin tedavisinin sadece ağır şiddetli akut bronşiyolit vakalarında tercih edilmesi gerektiği düşünülmektedir (12, 127).

Ribavirin 20 mg/ml, günde 18 saat veya daha uzun olmak üzere 3-5 gün süreyle nebulizatör ile verildiği akut bronşiyolit hastalarında, ribavirin verilmeyenlere göre oksijenizasyon ve klinik skorda iyileşme ve viral yükün dökülmesinde azalma tespit edilmiştir. Daha önceki yıllarda daha konsantre solüsyonların daha kısa sürelerle verildiği çalışmalar dikkat çekmiştir (6). İnsanlarda teratojen olup olmadığı henüz bilinmeyen ribavirin potansiyel olarak hem ilacı kullanan kişiye hem de bu kişi ile yakın temasta olan kişilere toksik olabileceği

düşünülmektedir (7). Hayvan deneyleri sonucunda teratojenik olduğu kabul edilen ribavirin oral yoldan verildiğinde sıçanlara çok toksik olabilmektedir (17, 20).

Ribavirinin aerosol şeklinde kullanımı sonrasında hastaların solunum yolları sekresyonlarındaki ribavirin konsantrasyonu, plazmadakinin yaklaşık 1000 kat daha fazlasına ulaşmaktadır. Buradan yola çıkarak ribavirin tedavisi alan hastalarla ilgilenen sağlık çalışanları ve hasta ailelerinde ribavirin emiliminin iyi olmadığı düşünülebilir. Ribavirin aerosollerine en az dört saat süreyle maruz kalan sağlık çalışanlarının ne idrarında ne de plazmalarında ölçülebilir düzeyde ribavirin tespit edilmemiştir (7).

Son zamanlarda yayınlanan bir meta-analizde ağır şiddetli akut bronşiyolit hastalarında ribavirin kullanımı ile mekanik ventilatörde ve hastanede kalma süresinde azalma olduğu gösterilmiştir (8). Yapılan bir başka prospektif çalışmada daha önceden sağlıklı olup RSV bronşiyoliti nedeniyle hastaneye yatırılan altı aydan küçük çocuklardan bir gruba ribavirin tedavisi diğer gruba ise sadece destek tedavisi verilmiş ve hastalar bir yıl süre izlenmişlerdir. Bu izlem sonucunda ribavirin verilen çocuklarda havayolu aşırı duyarlılığı prevalansı anlamlı olacak şekilde düşük bulunmuştur (168).

Sonuç olarak ribavirin tedavisinin kullanımını destekleyen kanıta dayalı veriler yeterli olmasa da (27, 126, 166) oldukça gündemde olan bu tedavinin hastaların hastanede ve mekanik ventilatörde kalış sürelerini azalttığı ve aynı zamanda RSV enfeksiyonu sonrasında gelişen tekrarlayan *wheezing* insidansında azalmaya yol açabileceği fakat bu konuda geniş, randomize, kontrol gruplu özellikle yüksek riskli hastaların değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir (127).

Amerikan Pediatri Akademisi (APA)'nin daha önceden önerdiği, yüksek riskli hastalarda ribavirinin standart kullanımı önerisi, ilacın klinik etkinliği, yüksek maliyeti, uzun süreli aerosol şeklinde kullanım zorunluluğu ve toksik etkileri (27, 59, 166) nedeniyle tekrar gözden geçirilmiş ve bunun sonucunda ribavirin tedavisinin sadece yüksek riskli hastalarda değerlendirilebileceği belirtilmiştir (16). APA Enfeksiyon Hastalıkları Komitesi ribavirin kullanımını yüksek riskli hastalar için önermekte ve kullanılması için gerekli kararın özel klinik durumlarda uzman kişiler tarafından verilmesi gerektiğini belirtmektedir. Bu durumda tedavinin mortaliteyi

belirgin şekilde etkilemediği, toksik etkisi ve maliyetin yüksek oluşu göz önünde bulundurulursa bu tedavinin sadece özel durumlarda ve uzman kişiler tarafından verilmesi uygun olacaktır (1, 7, 12, 17, 20).

Konjenital kalp hastalığı, pulmoner hipertansiyon, bronkopulmoner displazi, kistik fibrozis, immün yetmezlik, immün sistemi baskılayıcı tedaviler ve prematüre bebekler gibi yüksek risk grubunda yer alan hastalar ağır RSV enfeksiyonu açısından artmış risk altında bulunan hastalardır. Bu hastalar ile ağır RSV alt solunum yolu enfeksiyonu geçirmekte olan hastalar (Arteriyel oksijen basıncı 65 mmHg'den düşük, parsiyel karbondioksit basıncı artan, mekanik ventilatör tedavisi altında olan veya olmayan hastalar) ve RSV enfeksiyonu geçirmekte olup yaşı altı haftadan küçük, multipl konjenital anomalileri bulunan ve nörolojik veya metabolik hastalığı olan hastalar ribavirin tedavisi için adaydırlar (7, 16, 20).

2. 11. 7. Akut Bronşiyolitte Yardımcı Ventilasyon Yöntemleri

Uzamış hipoksemi, asidoz ve tekrarlayan apne nöbetleri varlığında invazif olmayan mekanik ventilasyon desteği mutlaka dikkate alınmalıdır. Bu desteğin solunum yetmezliği gelişmeden önce sağlanması önemlidir. Özellikle yenidoğanın respiratuar distres sendromunda pozitif transpulmoner basıncı korumak için kullanılan *continuos positive airway pressure* (CPAP), akut bronşiyolitte solunumun her fazı sırasında küçük havayollarını açmak için kullanılabilir. Bu şekilde hava hapsi ve obstrüktif hastalık önlenmiş olur. Aynı zamanda apneye eğilimi olan çocuklarda CPAP uygulanması solunum için devamlı bir uyarı oluşturarak solunuma yardımcı olacaktır (20, 22).

Akut bronşiyolit tedavisi sırasında mekanik ventilatör tedavisi gerektiren durumlar arasında apne; solunum eforunun yetersiz kalması; artmış solunum eforuna ikincil tükenme; kısmi karbondioksit basıncının yenidoğanlarda >60-65 mmHg, çocuklarda >55-60 mmHg olması veya kısmi karbondioksit basıncında >5 mmHg/saat olacak şekilde hızlı yükselme; en yüksek oksijen desteği altındayken kısmi oksijen basıncının yenidoğanlarda <40-50 mmHg, çocuklarda <50-60 mmHg olması yer almaktadır (121).

2. 11. 8. Akut Bronşiyolitte Diğer Tedaviler

İnterferon

İnterferon yapımı doğal viral enfeksiyonlarda indüklenmektedir. Antiviral etkilidir. Alfa-2A-interferon bazı viral enfeksiyonlara karşı önemli savunma mekanizmalarındandır. RSV ile enfekte bebeklere rekombinant alfa-2A intramüsküler şekilde uygulanmış ve herhangi fayda görülmemiştir (20, 169).

Vitamin A

Vitamin A hümmoral ve hüccresel bağışıklığın devam ettirilmesinde ve epitel bütünlüğünün korunmasında önemli bir vitamindir. Özellikle solunum yollarındaki hasarın onarım hızını hızlandırıcı etkisinin olduğuna inanılmaktadır (12). RSV enfeksiyonları kızamık ve su çiçeği gibi diğer bazı viral enfeksiyonlarda da olduğu gibi düşük serum Vitamin A ve retinol bağlayıcı protein düzeyleri ile ilişkilidir. Bunun sebebi tam olarak bilinmemektedir (170).

RSV enfeksiyonu sırasında gözlenen akut hiporetinoleminin her zaman için vitamin A depolarının eksik oluşunu yansıtmadığı düşünülmektedir. Düşük serum Vitamin A düzeyi daha ağır şiddetli akut bronşiyolit ile ilişkili bulunmuştur (20). Gelişmekte olan ülkelerde çocuklarda Vitamin A eksikliği olabileceğinden akut bronşiyolit sırasında kullanımının faydalı olabileceği yönünde görüşler mevcuttur. Ancak ABD’de yapılan randomize, çift kör, plasebo kontrollü iki çalışmada Vitamin A’nın oral yolla uygulanmasının akut bronşiyolit seyrine herhangi bir faydasının olmadığı gibi bu uygulamanın bazı hastaların hastanedeki kalış süresini uzattığı da gösterilmiştir (20, 170, 171).

Nitrik Oksid

Etkili bir bronkodilatör ve immün modülatördür. Akut bronşiyolitte kullanıldığında solunum yolu direnci ve oksijenizasyon düzeyi üzerinde belirgin etkisinin olmadığı gösterilmiştir (172). Ancak ABD’de yapılan randomize, çift kör, kontrollü bir çalışmada ağır şiddetli RSV bronşiyoliti olup entübe edilmeyen hastalarda nitrik oksid kullanımı ile genel olarak solunum sıkıntısında iyileşme gözlenmiştir (20).

Sümfaktan

Sümfaktan solunum yollarında sıvı birikiminin meydana getireceği tıkanıklığa karşı koyarak özellikle küçük solunum yollarının ve alveollerin açık kalmasını sağlar. Bununla beraber sümfaktan RSV opsonizasyonunda da görev alır. RSV enfeksiyonu geçiren çocuklarda solunum yollarındaki sümfaktan hem miktar olarak hem de kalite olarak yetersizdir. Akut bronşiyolit sırasında enflamatuar hücrelerden salınan medyatörler sebebiyle ortamda bulunan sümfaktanın dilüe veya hidrolize olduğu, sentez ve sekresyonun değişmesiyle sekonder sümfaktan eksikliği gelişebileceği ve bunun sonucunda küçük solunum yollarının kapanmasını önleyen fonksiyonunun bozulduğu düşünölmektedir.

Sümfaktan disfonksiyonu; mukus sekresyonunu, silyalı hücrelerin dökölmesini ve mukozal ödemi arttırılabilmektedir. Randomize kontrollü üç çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde sümfaktan kullanımı ile mekanik ventilatörde kalma süresinin istatikselsel olarak anlamlı olmayacak şekilde azaldığı gösterilmiştir (8). Plasebo kontrollü bir pilot çalışmada ise sümfaktanın RSV bronşiyoliti geçiren bebeklerde küçük solunum yollarının idame ettirilmesinde ve akciğer kompliyansının iyileştirilmesinde rolü olduğu, bu hastalarına sümfaktan verilmesiyle oksijenizasyon ve ventilasyon indekslerinde hafif bir iyileşme olduğu gözlenmiştir (98).

Rekombinan İnsan Deoksiribonökleaz-1 (rhDNase-1)

Etki mekanizması küçük solunum yollarının içinde biriken mukus tıkaının içinde, enflamatuar hücre lizisine bağlı olarak fazla miktarda bulunan ve akciğer sekresyonlarının yapışıklığını arttıran polianyon bir molekül olan DNA materyalinin eritilmesi ile mukolitik etkidir. Kistik fibrozisde etkili bir mukolitik olarak kullanılmaktadır. Neböl rhDNAaz'ın kullanıldığı çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada hastaların solunum hızı, *wheezing* ve retraksiyon skorlarında fark bulunmamış, akciğer grafisi skorlarında ise iyileşme tespit edilmiştir (173).

Lökotrien Antagonistleri

Lökotrienler fizyolojik olarak araşidonik asit metabolizması ürünleri olup vücut ısısının regülasyonu, koagülasyon ve bağışıklık sistemi fonksiyonları gibi bir çok normal işlevde rol oynarlar. Patolojik olarak ise astım hastalığı, romatoid artrit ve enflamatuvar bağırsak hastalığı gibi çeşitli hastalıklarda etkili oldukları düşünülmektedir. Lökotrienler (LT C₄, LT D₄, LT E₄) astım hastalığının geç faz bronkospazmından sorumlu olan mast hücre medyatörleridir. Sistenil lökotrienlerin astım hastalığına benzer şekilde akut bronşiyolit geçiren hastaların solunum yollarında da arttığı gösterilmiştir (174). Sistenil lökotrienlerin bronşiyollerin obstrüksiyonunda, mukozal ödem oluşumunda, eozinofilik granülosit infiltrasyonunda ve bronş aşırı cevaplılığında artışa yol açtıkları bilinmektedir (175). Bu nedenle RSV bronşiyoliti tedavisinde ve takibinde gelişecek olan havayolu aşırıduyarlılığının önlenmesinde sistenil lökotrienler hedef olarak görülebilmektedir.

RSV bronşiyoliti ile indüklenen *wheezing* ataklarında patogenezinde lökotrienlerin önemli bir rol üstlendikleri düşünülmektedir (176). Bu amaçla özellikle son zamanlarda sistenil lökotrien reseptör antagonistleri özellikle postbronşiyolit *wheezing* gelişiminin önlenmesinde ve tedavisinde kullanılmaktadır (176). Yapılan randomize, çift kör, plasebo kontrollü prospektif bir çalışmada RSV bronşiyoliti nedeniyle hastaneye yatırılan 3-36 ay çocuklara 28 gün boyunca lökotrien reseptör antogonisti olan montelukast verilmiş ve bu hastaların RSV bronşiyoliti sonrasında gelişen akciğer semptomlarında plasebo verilen çocuklara göre belirgin şekilde azalma tespit edilmiştir (177). Yapılan bir başka prospektif çalışmada RSV bronşiyoliti sırasında hastaların nazofarengeal sekresyonlarında LT C₄ düzeyinin arttığı, bu düzeyin de RSV özgül IgE üretimi ile korele olduğu gösterilmiş ve bu durumun daha ağır hastalık şiddetiyle ve RSV ile tetiklenen *wheezing* ataklarının patogeneziyle ilişkili olabileceğini ileri sürülmüştür (176).

Helyum-oksijen Karışımı

Etki mekanizması hava-oksijen karışımına göre daha düşük dansiteli olması nedeniyle tirbülant akım koşulları altında gereken düşük basıncı sağlaması ve yüksek akım hızları altında laminar akımı korumasıdır. Bronşiyolitte solunum yolu direnci arttığından değişik nedenlerden dolayı gelişen solunum yetmezliği tedavisinde

helyum-oksijen karışımından faydalanılabileceği düşünülmektedir (12, 22, 178). Orta şiddetli akut bronşiyolitli bebeklerde helyum-oksijen (heliox) tedavisini değerlendiren prospektif bir çalışmada sadece destek tedavi ve inhale epinefrin verilenlere göre tedaviye heliox eklenenlerde klinik skor daha iyi, yoğun bakımda kalma süresi daha kısa olarak bulunmuş ve yan etki saptanmamıştır (178).

Shuang Huang Liam

Çin`de şifalı bir bitki olarak bilinen Shuang Huang Liam akut bronşiyolit tedavisinde denemiş ve bu bitkinin güvenilir olduğu ve akut bronşiyolitlin süresini azaltmada etkili olabileceği düşünülmüştür. Bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (179).

Immünoglobulinler

Yüksek titrelerde RSV nötralize edici antikor içeren insan intravenöz immünoglobulini ile ilgili yapılan bir ön-çalışmada tedavi verilen grupta genel morbidite üzerinde belirgin bir etki gözlenmezken, RSV titrelerinde azalma ve oksijenizasyonda iyileşme tespit edilmiştir (27).

Konjenital kalp hastalığı olan bebeklerde ve prematürelere RSV bronşiyoliti ölüme neden olabilmektedir. Anneden geçen antikorlar sayesinde ağır hastalık geçirme riski hemen doğum sonrasında düşük olsa da prematüre bebekler özellikle risk altındadır. Bu bebeklere rutin şekilde RSV *Immune Globulin Intravenous* (RSV-IGIV) verilebilir. Özellikle prematüre bebeklerde RSV-IGIV kullanımının RSV enfeksiyonu nedeniyle hastaneye veya yoğun bakım ünitesine yatırılmayı önlediği fakat mekanik ventilatör desteğine duyulan ihtiyaç üzerinde bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir (180).

Sonuç olarak hafif veya orta şiddetli akut bronşiyolit genel olarak kendi kendini sınırlayan bir hastalıktır. Bugün için elimizdeki kanıtlarla bronkodilatör ve kortikosteroid tedavilerinin iyileştirici etkilerinin olmadığı bilinmektedir. Ancak randomize, kontrollü çalışmaların sayısı arttıkça akut bronşiyolitteki tedavi seçenekleri de değişecektir. Akut bronşiyolitte hastalık şiddetine göre farklı yaklaşımlar söz konusu olabilmektedir. Bu yaklaşım şemalarından bir tanesi Tablo 2.3'te gösterilmiştir (121 numaralı referanstan modifiye edilmiştir).

Tablo 2.3. Akut bronşiyolitte hastalık şiddetine göre tedavi seçenekleri.

Hafif dereceli hastalık

-Evde tedavi, genel beslenme ve hidrasyon önerileri, kontrole çağrılır.

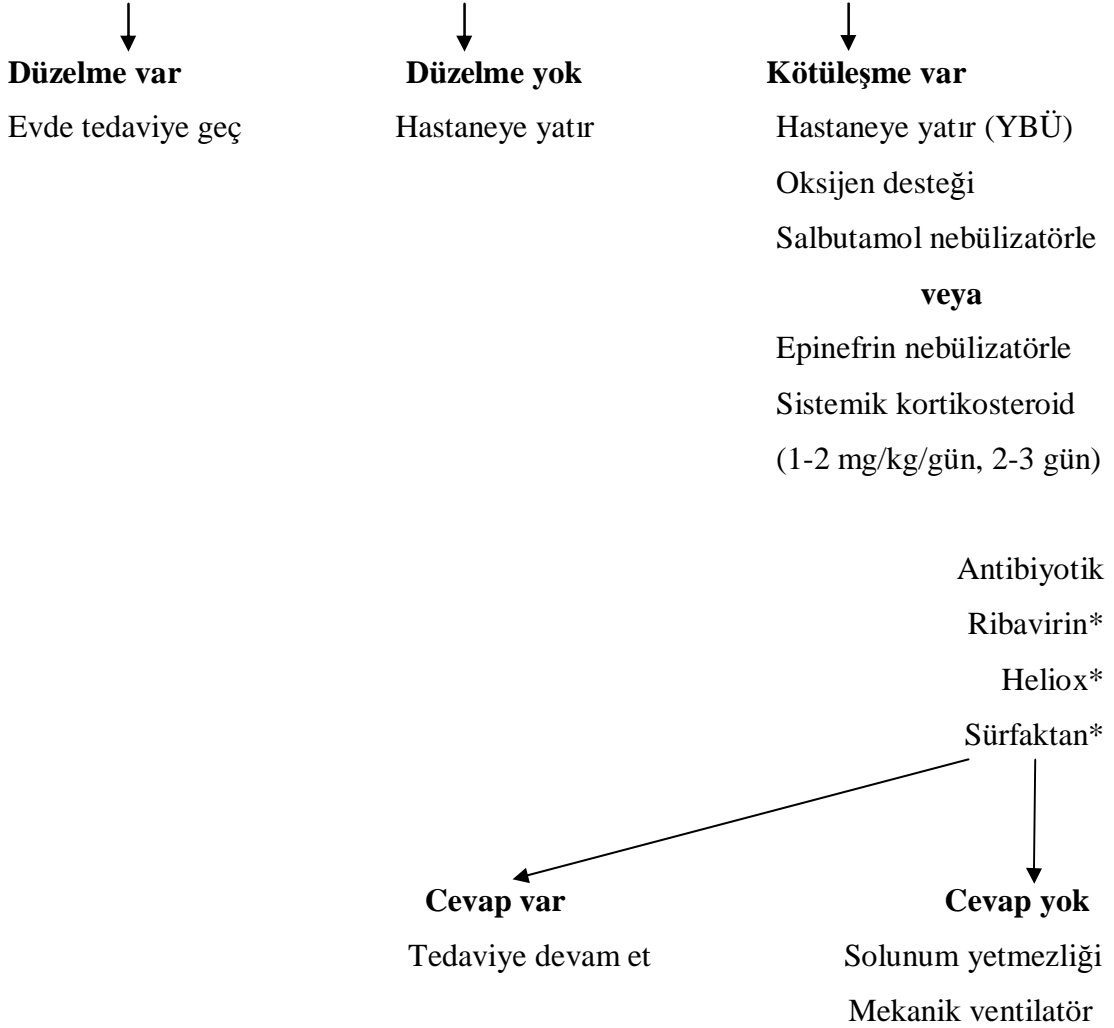
Orta dereceli hastalık

-Klinikte ayaktan tedavi ve izlem

Oksijen saturasyon ölçümü <%92 ise oksijen ver

Salbutamol **veya** Epinefrin nebulizatörle

Sistemik kortikosteroid verilebilir



*Rutin olarak kullanılmamaktadır.

2.12. Akut Bronşiyolitte Korunma

Akut bronşiyolitten korunmada en pratik yaklaşımlardan bir tanesi akut bronşiyolit olduğu düşünülen hastalarda eldiven ve maske önlemlerinin alınması ve bu hastalara izolasyon uygulanmasıdır. Sık ve uygun şekilde el yıkanması, evde ve hastanede sigara içiminin engellenmesi, maske kullanılması alınması gereken temel önlemlerdir. Antiviral tedavinin etkinliğinin henüz kesin bir şekilde gösterilmemiş oluşu en sık etken olarak RSV'nin sebep olduğu alt solunum yolu hastalıklarından korunmanın önemini daha da vurgulamaktadır (16).

Akut bronşiyolitten korunma konusunda tedavi konusunda olduğundan daha fazla başarı elde edilmiştir. Günümüzde RSV bronşiyolitine karşı önleyici ve etkili herhangi bir aşı bulunmasa da pasif bağışıklık ile koruma sağlanabilmektedir (70).

İmmün yetmezliği olan yüksek riskli hastalarda ve prematürelde RSV bronşiyoliti belirli bir mortalite ve morbidite ile ilişkilidir. Bu yüzden özellikle aktif ve pasif bağışıklığın geliştirilmesi konuları üzerinde pek çok çalışma yapılmaktadır. Son zamanlarda pürifiye F glikoproteinine ait bir aşı üzerinde çalışılmaktadır. Zayıflatılmış canlı virüs aşularla ilgili çalışmalar immünojenitenin düşük oluşu ve orijinal vahşi tip virüse dönüşmeye yatkın olmaları nedeniyle pek destek bulmamıştır. Günlük burun damlası şeklinde uygulanan IgA monoklonal antikor ve aylık intramüsküler enjeksiyon şeklinde uygulanan IgG monoklonal antikor günümüzde araştırılmakta olan bazı ürünlere örnek olarak verilebilir.

2. 12. 1. Pasif İmmünizasyon

Akut bronşiyolitin en sık etkeninin RSV olması nedeniyle RSV enfeksiyonlarına karşı korunma üzerinde oldukça yoğun bir şekilde durulmaktadır. RSV enfeksiyonlarına karşı bugüne kadar elde edilmiş en büyük başarı RSV füzyon proteinine karşı geliştirilmiş olan hiperimmün antikor preparatlarının kullanımınıdır (12).

Pasif bağışıklık RSV-IGIV ya da RSV monoklonal antikor (Palivizumab) ile yapılabilir. Bu koruma nötralize edici antikor titresini yeterli olduğu sürece pasif bağışıklık sağlayacaktır.

RSV-IGIV 1990'lı yılların başlarında geliştirilmiştir. Özgül RSV nötralize edici antikor miktarını artırmak ve güçlendirmek bu sayede de ciddi enfeksiyonlara

karşı korunma amacıyla geliştirilmiştir. Konvansiyonel intravenöz immünoglobulinlerle karşılaştırıldığında RSV-IGIV`de altı kat fazla RSV özgül antikor mevcuttur. Korunma RSV sezonu başlangıcından sonuna kadar sürdürülür.

Prematürite ve bronkopulmoner displazisi olan çocuklarda RSV-IGIV kullanımı ile ilgili olarak gerçekleştirilmiş iki büyük çalışma vardır. RSV-IGIV 750mg/kg her ay intravenöz uygulamanın güvenli olduğu ve iyi tolere edildiği, bu hastalarda alt solunum yolu enfeksiyon insidansının ve RSV enfeksiyonu sebebiyle hastaneye yatış oranının daha az, hastanede kalış süresinin ise daha kısa olduğu her iki çalışmada da gösterilmiştir (16).

Konjenital kalp hastalığı olan hastalar arasında siyanotik atak sayısının arttığı ve cerrahi sonuçların başarısız olduğunun rapor edilmesiyle birlikte son zamanlarda yayınlanan APA Rehberleri'nde konjenital kalp hastalığı olan hastalarda RSV-IGIV tedavisi önerilmemektedir. Bir istisna olarak asemptomatik asiyanotik konjenital kalp hastalığı olup, kronik akciğer hastalığı veya prematüritesi olan hastalarda RSV-IGIV profilaksisi önerilmektedir (16, 121).

Yapılan başka bir randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada iki yaşın altında bronkopulmoner displazi, konjenital kalp hastalığı veya gestasyonel yaşı 32 haftanın altında olan RSV pozitif çocuklara RSV-IGIV verilmesiyle hastalarda yüksek titrelerde nötralize edici antikor düzeylerine ulaşılmış ancak hastanede yatış süresinde bir azalma tespit edilmemiştir (20). Yoğun bakım ünitelerinde izlenen hastalarda yoğun bakımda ve mekanik ventilatörde kalış sürelerinde veya oksijen tedavisine duyulan ihtiyaçta bir farklılık tespit edilmemiştir (15, 20).

RSV-IGIV uygulaması güvenli ve etkili gözükmektedir. Özellikle yüksek riskli hastalarda hastalığın ağır formlarından korunmada stratejik bir yaklaşım olarak kabul edilebilir (6). RSV-IGIV ile ilgili başlıca problem uygulama yolu ile ilgili olup intravenöz yolun idamesinin sağlanması ve korunmasındaki güçlük, infüzyon süresinin 4-6 saat olması, infüzyonların yapılabilmesi için gerekli olan sağlık personeli başlıca sorunlardır. Bununla beraber normal aşılarla olan etkileşim ve yüksek maliyet de bu korunma yöntemiyle ilgili mevcut olumsuzluklardandır (70). Bütün bu olumsuzluklar insan monoklonal RSV antikorunu olan ve intramüsküler yolla uygulanan Palivizumabın gelişimine yol açmıştır (16).

Palivizumab, RSV füzyon proteinine karşı geliştirilmiş monoklonal fare

antikordur. Aminoasid diziliminin %95`inden fazlası insan aminoasid dizilimi ile uyumlu olacak şekilde rekonstrükte edilmiştir. RSV`nin yüzey glikoproteinine karşı yöneltmiş bir çeşit insan rekombinant monoklonal antikordur (108). RSV sezonu sonrasında aylık intramusküler enjeksiyonlar şeklinde yapılmaktadır (27). Sıvı yüklenme riski düşüktür. Palivizumab özgül olarak RSV`nin değişik suşlar boyunca korunan bir füzyon proteini olan F protein üzerindeki epitopu hedef alır. Poliklonal RSV-IGIV`den 50-100 kez daha potenttir. İlacın maliyeti RSV-IGIV`den daha düşüktür. Diğer aşuların immünojeniteleri ile etkileşmez. RSV-IGIV profilaksisinde ise diğer aşuların RSV-IGIV uygulamasından en az 9 ay sonra yapılması önerilmektedir (16). Yüksek risk gruplarında hastaneye ve yoğun bakıma yatırılma oranlarında azalmaya neden olsa da mekanik ventilasyona duyulan ihtiyaçta azalmaya yol açmadığı gösterilmiştir (181). Özellikle enfeksiyonun önlenmesinde etkili olduğu düşünülmektedir. Her iki korumanın da RSV`nin epidemik olduğu mevsimlerde, prematüre olup kronik akciğer hastalığı olan veya olmayan yüksek riskli hastalara uygulanmasıyla RSV nedeniyle hastaneye yatış oranında yaklaşık %50 azalmaya neden olsa da mortalite ve ekonomik yük üzerinde belirgin bir azalma gösterilememiştir (12).

2. 12. 2. Kimlere Profilaksi Verilmelidir?

APA 1998 yılında RSV enfeksiyonlarından korunmada Palivizumab kullanımının RSV-IGIV`kullanımına üstün olduğunu ancak bu korumanın bazı özel durumlarda verilmesi gerektiğini belirtmiştir. Buna göre; RSV sezonu öncesinde son altı ay içinde durumları nedeniyle tıbbi tedavi verilen, kronik akciğer hastalığı olan iki yaşın altındaki çocuklar; gestasyonel yaşı 29 haftanın altında olan, kronik akciğer hastalığı olmayan, bir yaşına kadar olan çocuklar; gestasyonel yaşı 29-32 hafta olan, kronik akciğer hastalığı olmayan, altı ayın altındaki çocuklara Palivizumab uygulanabilmektedir.

APA rehberleri doğrultusunda ek risk faktörleri olmadıkça gestasyonel yaşı 32 haftanın altındaki çocuklara Palivizumab profilaksisi önerilmemektedir. Kronik akciğer hastalığı terimi bronkopulmoner displazi de dahil olmak üzere bebeklik döneminin kronik akciğer hastalıklarını kapsamaktadır. Astım veya tekrarlayan *wheezing* bu gruba dahil edilmemiştir. Kistik fibrozisli hastalarda ise Palivizumab

kullanımı denenmiş ancak mevcut verilerle bu tedavinin rutin kullanımı önerilmemektedir (16).

2. 12. 3. Aktif İmmünizasyon

1960`larda formalin ile inaktive edilmiş RSV aşısının kullanımı sonrasında doğal yoldan vahşi tip RSV ile karşılaşan çocuklarda şiddetli ve ilerleyici hastalık görülmüştür. RSV'ye karşı gelişen bu immün yanıtın oluş mekanizması yıllar boyunca tam olarak anlaşılamamıştır (70). Bu nedenle aksi gösterilene kadar her tip non-replikan aşı tecrübesinin benzer bir yan etkiyle sonuçlanacağı kabul edilmektedir. Özellikle küçük çocuklarda inaktive edilmiş aşı çalışmalarından kaçınılmış ve bazı non-replikan aşı adaylarıyla ilgili çalışmalar büyük çocuklarda gerçekleştirilmiştir (12).

Aşı geliştirme çalışmaları sırasında özellikle aşının uygulanma şekli, aşının yapısına RSV`nin A ve B suşlarının dahil edilmesi ve aşının zayıflatılmış olmasının yanı sıra uygun immünojeniteyi sağlaması gibi faktörler göz önünde bulundurulmaktadır. Annenin aşılınması da farklı ve tamamlayıcı bir yaklaşım olabilir. Annenin aşılınması maternal IgG antikorlarının gelişmekte olan fetüse aktif olarak geçtiği üçüncü trimesterde yapılabilir. Üçüncü trimesterde aşılama sonrasında gebe kadınların %70-90`ında belirgin bir yan etki yaşanmadan antikor titrelerinde artış tespit edilmiş, bu annelerden doğan çocuklarda doğumdan sonraki altı ay boyunca nötralize edici antikor düzeyleri diğer çocuklara göre daha yüksek seyretmiştir. Prematüre doğan çocuklar ise bu girişimden fayda görememektedir (12, 16).

Füzyon Protein Aşları

RSV füzyon proteininin pürifiye edilmiş preparatlarından (PFP) oluşan aşılar daha önceden RSV enfeksiyonu geçirmiş, yaşı 12 ay üzerinde olan sağlıklı çocuklar, prematürite nedeniyle kronik akciğer hastası olan çocuklar ve kistik fibrozisli çocuklar üzerinde denenmiş ve bu çocukların çoğunda PFP, antikor cevaplarında dört kat veya daha fazla artışa neden olurken enfeksiyon gelişmesi durumunda kısmen koruma sağladığı görülmüştür. Kullanılan adjuvantın değiştirilmesiyle veya sitokinlerin ilave edilmesiyle PFP`ya karşı gelişen immün yanıtlar çeşitli yollarla değiştirilebilmektedir (12).

BBG2Na

Replike olmayan bir aşı çeşididir. RSV bağlanma proteini (G) alt birimi ile streptokokkal G proteini kombinasyonundan oluşur. Söz konusu olan aşı ile erişkinlerde aşılama sonrasında enfeksiyonun doğal yoldan kazanılmasıyla hastalık şiddetinde herhangi bir artış tespit edilmeksizin antikor titrelerinde dört kat kadar artış tespit edilmiştir. Ne PFP'nin ne de BBG2Na'nın çocuklardaki kullanımı ile ilgili olarak yakın zamanda onay alınabileceği düşünülmektedir (7).

2. 13. Akut Bronşiyolitte Klinik Seyir, Komplikasyonlar ve Uzun Dönem İzlem

Akut bronşiyolitte hastalar hastane başvuruları sırasında belirgin şekilde düşük gözükmelerine rağmen, uygun şekilde destek bakımının verilmesi durumunda üç-dört gün içinde klinik olarak düzelmeye gösterirler. Hastalığın ikinci haftasında pek çok hastada solunum hızı normale dönerken, arteriyel oksijen ve karbondioksit basınçları da normal sınırlar içinde yer alır. Radyolojik bulgular ise genel olarak dokuzuncu günden sonra düzelmeye başlar (1). Bununla beraber bazı çocuklarda lobar kollaps görülebilir. Buradaki sebep tam olarak bilinmemele birlikte radyolojik bulgular haftalar boyu devam edebilir. Arteriyel kan gazı monitorizasyonu sık bir şekilde yapılan ve karbondioksit retansiyonu olmayan hastalarda bile ani klinik kötüleşme ve apne gelişebilir. Apne gelişiminde üst solunum yolu obstrüksiyonunun ve hipoksinin etkili olduğu, genellikle uyku sırasında geliştiği ve solunum kontrolünün tam olarak sağlanamamış olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (1).

RSV bronşiyoliti sırasında kardiyovasküler komplikasyonları nadirdir. Bazı çocuklarda kompleks atriyele taşikardi (182), özellikle pulmoner hipertansiyonu olan çocuklarda da triküspit regürjitasyonu bildirilmiştir (183).

Viral enfeksiyonlar ile astım hastalığı ve alerji gelişimi arasındaki ilişki oldukça karmaşık olup küçük yaşlarda geçirilen akut bronşiyolit ile daha sonra ortaya çıkan *wheezing* atakları arasındaki ilişki yaklaşık olarak 30 yıldır bilinmektedir (9). Bu konu ile ilgili pek çok çalışma yapılmışsa da söz konusu mekanizmalar henüz tam olarak bilinmemektedir. Akut bronşiyolit sonrasında gelişen *wheezing*'e virüsün kendisinin mi sebep olduğu yoksa birtakım konakçı ve hazırlayıcı faktörlerin mi rol aldığı hala tartışma konusudur (184). Bu konu ile ilgili mevcut araştırma konuları

içinde *wheezing* gelişimine yatkınlık yaratan bazı anatomik faktörler, solunum yolu düz kaslarının nöral kontrol mekanizmalarındaki değişiklikler ve konağın enfeksiyona verdiği farklı immunolojik yanıtlar yer almaktadır. Viral enfeksiyonlar sonrasında *wheezing* geliştiren çocukların solunum yolları çaplarının diğer çocuklara göre daha dar olduğu ve herhangi bir enflamasyon veya ödem varlığında daha hızlı bir şekilde tıkanıdığı ve klinik tablonun oluşmasına katkıda bulunduğu ileri sürülmektedir (3, 4, 65, 185).

1979 yılında Frick ve arkadaşları çocuklarda solunum yolu enfeksiyonları sonrasında alerjik duyarlanmanın arttığı görüşünü ileri sürmüşlerdir (185). Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarla bu hipotez test edilebilmiştir. Ağır şiddetli RSV bronşiyoliti nedeniyle hastaneye yatırılan çocuklar ve sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında alerjik duyarlanmanın bir göstergesi olarak kabul edilen serum IgE antikor düzeylerinin RSV grubunda belirgin şekilde yüksek olduğu tespit edilmiştir (186). Yine de hayatın ilk yılı içinde çok sayıda enfeksiyon geçirmenin alerjik duyarlanma riskini azaltabileceği yönünde sonuçlanan çalışmalar da vardır (187).

Yapılan bazı genetik ve epidemiolojik çalışmalar sonucunda çocuklarda alerji ve astım hastalığı gelişiminde ve çocukluk çağı *wheezing* ataklarında anneden geçen kalıtımın önemli olduğu tahmin edilmektedir (3, 5, 106). Atopik annelerin çocuklarının kord kanlarında kontrol grubu çocuklara göre mononükleer hücrelerin daha yüksek oranlarda IL-4 ve IL-5 ürettikleri ve hayatın ilk bir yılı içinde *wheezing* gelişimi ile kord kanında IL-13 üreten CD₄ T hücreleri arasında pozitif bir korelasyon olduğu tespit edilmiştir (188).

Herhangi bir akut bronşiyolit atağı sırasında anti-RSV IgE antikor titresinin tekrarlayan *wheezing* atakları için iyi bir gösterge olabileceği düşünülse de dolaşımdaki total eozinofil sayısından ve serum IgE düzeyinden daha çok serum ECP düzeylerinin tekrarlayan solunum yolu semptomları ve *wheezing* atakları için daha anlamlı olduğu düşünülmektedir (65). Serum ECP düzeylerinin astım hastalığı ve diğer alerjik hastalıklarda arttığı bilinmektedir. Ayrıca yapılan bazı insan ve hayvan çalışmaları sonucunda RSV bronşiyoliti ve bronşiyolit sonrasında gelişen semptomların üst solunum yolu sekresyonlarındaki artmış ECP düzeyleri ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Akut bronşiyolit sırasında serum ECP düzeyinin 16

$\mu\text{g/l}$ üzerinde olmasının *wheezing* gelişiminin özgülüğün yüksek, duyarlılığın düşük bir göstergesi olduğu bununla beraber düşük ECP düzeylerinin gelecekteki *wheezing* ataklarını dışlayamayacağı bildirilmiştir (70). Bunun yanısıra ailede atopi/astım öyküsünün olmasının RSV bronşiyoliti sonrası obstrüktif semptomların gelişmesi için hazırlayıcı bir faktör olmadığını destekleyecek veriler vardır (184, 189-191).

Bazı çocukların ilk solunum yolu enfeksiyonlarının öncesinde akciğer fonksiyonlarında bir azalma olduğu, bu çocuklarda RSV bronşiyoliti, bronşiyolit sonrasında *wheezing* veya herhangi bir virüs enfeksiyonu sırasında *wheezing* gelişme riskinin diğer çocuklara göre daha yüksek olduğu ile ilişkili görüşler vardır (3). Bu çocukların çoğunluğunda değişik viral enfeksiyonlar sırasında ortaya çıkacak *wheezing* RSV bronşiyoliti sonrasında ortaya çıkan obstrüktif semptomlara göre daha iyi seyirlidir ve okul öncesi dönemde de ortadan kaybolmaktadır (3).

Akut bronşiyolit geçiren bir bebekteki *wheezing* ile daha büyük bir çocukta viral enfeksiyon sırasında gözlenen *wheezing* arasındaki klinik süreklilik her iki durumda da benzer veya ortak patolojik değişikliklerin ve mekanizmaların olabileceğini düşündürmektedir. Akut bronşiyolit geçiren çocukların solunum yolu sekresyonlarındaki ve astım hastası çocukların kanlarındaki artmış histamin ve araşidonik asit metabolit düzeyleri ortak patolojik mekanizma düşüncesini desteklemektedir (1).

Son yıllarda yayınlanan bir çalışmada 1978-1998 yılları arasında yayınlanan RSV bronşiyoliti nedeniyle hastaneye yatırılan çocuklar ve kontrol gruplarının yer aldığı çalışmalar incelenmiş buna göre RSV bronşiyoliti sonrasında *wheezing* gelişiminin sık olduğu fakat beş yaşından sonra tekrarlayan *wheezing* atakları açısından hasta ve kontrol grupları arasında herhangi anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edilmiş yine de uzun dönem prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır (192).

Bir başka prospektif çalışmada üç yaşın altında hafif şiddetli RSV enfeksiyonu geçiren 207 çocuk, 13 yaşına kadar takip edilmiş, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında *wheezing* sıklığının bu çocuklarda daha fazla olduğu fakat ilerleyen yaşla beraber bu sıklığın azaldığı, obstrüktif solunum yolu semptomlarının onbir yaşına kadar daha fazla olduğu fakat onüç yaşında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edilmiştir. Daha önceden RSV alt solunum yolu

enfeksiyonu geçiren çocuklarda onbir yaşındaki 1. saniyedeki zorlu ekspirasyon hacmi (FEV₁) değerlerinin daha düşük olduğu ve bu çocukların bronkodilatör yanıtlarının olduğu da dikkat çekmiştir (193).

RSV alt solunum yolu enfeksiyonlarının obstrüktif solunum yolu semptomlarının gelişimi açısından diğer viral enfeksiyonlardan farklı bir yatkınlık yaratıp yaratmadığı ile ilgili iki hipotezden bahsedilmektedir. Bunlardan birincisi *the consequential hypothesis*'dir. Buna göre RSV'nin akut bronşiyolit veya diğer enfeksiyonlar sonrasında havayollarında bir şekilde kaldığı veya bebeklerin henüz tam olarak gelişmemiş solunum yolları ve bağışıklık sistemini bazı şekillerde etkileyerek sağlıklı olarak gelişmelerine engel oldukları ve hastaları tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları, havayolu aşırı duyarlılığı ve uzun dönem pulmoner ve immünolojik sekellere duyarlı hale getirdikleri düşünülmektedir.

İkinci hipotez ise *the common causal hypothesis*'tir. Bu hipoteze göre duyarlı bebeklerin akciğer fonksiyonlarının önceden azalmış olduğu ve/veya akciğer hastalığı geliştirme açısından genetik bir yatkınlığa sahip oldukları kabul edilmektedir. Bu iki hipotez arasında hangisinin daha geçerli olduğuna karar verebilmek için RSV hastalığının geciktirilmesi amacıyla pasif bir şekilde verilen Palivizumab etkileri ile ilgili çalışmaların sonuçlarının netleşmesi gerekmektedir (194).

RSV bronşiyoliti ile uzun dönem sonuçları ile ilgili birtakım çalışmalar vardır. Bunlara örnek olarak İsveç Çalışması, Nottingham Çalışması ve Tucson Çocukluk Çağı Solunum Çalışması verilebilir.

İsveç çalışmasında RSV bronşiyoliti geçiren ve bu nedenle hastanede yatırılarak tedavi edilen 47 çocuk hasta, yaş ve cinsiyet olarak uygun şekilde eşleştirilmiş ve RSV ile enfekte olmayan 93 çocuk ile beraber obstrüktif hastalık ve alerjik duyarlanma riskleri açısından bir, üç ve yedi yaş altıncı ayda değerlendirilmek üzere takip edilmişlerdir (191). Astım, tekrarlayan *wheezing* veya herhangi bir *wheezing* atağı anketlerde yer alan sorularla tespit edilmiştir. Buna göre astım doktor tarafından doğrulanan en az üç bronşiyal obstrüksiyon atağı olarak, tekrarlayan *wheezing* ise doktor tarafından doğrulanmamış en az üç bronşiyal obstrüksiyon atağı olarak tanımlanmıştır. *Wheezing* kelimesi genel olarak astım hastalığı, tekrarlayan *wheezing* atağı veya bir veya daha fazla *wheezing* atağını ifade etmek için

kullanılmıştır. Atopi veya alerjik duyarlanma; deri testi veya bazı antijenlere karşı serumda mevcut olan IgE düzeyleri ile tespit edilmiştir. Bu çalışma doğrultusunda yedi yaş altındaki aydaki kontrolde astım hastalığı, tekrarlayan *wheezing* veya herhangi bir *wheezing* atağının kümülatif ve o andaki prevalansı RSV bronşiyoliti geçiren grupta diğer gruba göre anlamlı olacak şekilde yüksek bulunmuştur. Bunun sonucunda RSV bronşiyolitinin astım hastalığı gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu, bununla beraber herhangi bir *wheezing* atağı ve alerjik duyarlanma için de önemli bir risk faktörü olarak kabul edilebileceği ortaya çıkmıştır.

Alerjik duyarlanma için en önemli risk faktörü hem annede hem de babada atopi öyküsünün olması ve RSV bronşiyoliti geçirmek olarak tespit edilirken yedi yaş altı aylık çocuklarda RSV bronşiyoliti geçirmenin astım gelişimi açısından atopi veya astım hastalığına genetik yatkınlık, erkek cinsiyet veya çeşitli çevresel faktörlere göre çok daha önemli olduğu ortaya çıkmıştır. Kontrol grubunda yer alan çocuklar arasında ise obstrüktif hastalık veya alerjik duyarlanma açısından anlamlı bir yükseklik tespit edilmemiştir (182, 194). Aynı kohortta yer alan çocuklar ile ilgili yapılan in vitro çalışmalarda periferik kan mononükleer hücrelerinin RSV veya diğer kedi antijenleri ile uyarılmaları sonucunda RSV bronşiyoliti geçiren grupta kontrol gruba göre çok daha fazla miktarda IL-4 üreten T hücreler tespit edilmiştir. IFN üreten T hücreleri ise benzer düzeyde bulunmuştur. Bu gözlemler doğrultusunda bebeklik döneminde geçirilen RSV bronşiyolitinin aeroallerjenlerin ilk olarak karşılaştığı bölgelerde lokal olarak IL-4 zengin bir ortam oluşturarak alerjik duyarlanma riskinde bir artışa yol açtığı ileri sürülmektedir (194).

Nottingham Çalışması'nda ise 1979 ile 1981 yılları arasında Nottingham Üniversite Hastanesi'ne başvuran 101 bebekten 61 indeks vaka hastaneye yatırıldıktan dokuz-on sene sonra 47 çocuktan oluşan kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Bu çocuklara solunum fonksiyon testleri ve cilt testleri uygulanmıştır. Buna göre indeks vakalarda kontrol grubuna göre belirgin olarak daha fazla öksürük ve *wheezing* atağı rapor edilmiştir. İndeks çocuklarda *wheezing* prevalansı kontrol grubuna göre üç kat daha fazla olarak bulunmuş. İndeks çocukların %33'ü, kontrol grubundaki çocukların ise %3'üne bronkodilatör tedavisi başlanmış ve *wheezing*, öksürük veya astım hastalığı tanısı ile ilişkili olarak sadece akut bronşiyolit geçirme öyküsü anlamlı bir değişken olarak tespit edilmiştir.

Tucson Çocukluk Çağı Solunum Çalışması astım hastalığı gelişiminin doğal seyrinin değerlendirilebilmesi amacıyla başlatılan ve çocukların doğumdan itibaren izleme alındıkları ilk uzun kesitsel çalışmadır. Bu amaçla 1980-1984 yılları arasında 1200 çocuk doğumlarından itibaren doktor tarafından doğrulanmış veya doğrulanmayan RSV enfeksiyonları, tekrarlayan *wheezing* ve atopik duyarlanma açısından takip edilmeye başlanmış ve çocukluk döneminde tekrarlayan solunum yolu obstrüksiyonu ile ilişkili değişik fenotiplerin prognozu ve önemli risk faktörleri hakkında bilgi edinilmiştir.

Bu çalışma grubu alt solunum yolu enfeksiyonu sırasında *wheezing*'i olan çocukların *persistent wheezer* veya *transient wheezer* olmak üzere iki gruba ayrılacaklarını, RSV alt solunum yolu enfeksiyonu öyküsü olan çocukların altı yaşına kadar tekrarlayan *wheezing* atakları açısından artmış risk altında olduklarını fakat bu riskin onüç yaşına doğru giderek azalma gösterdiğini, RSV ile enfekte çocukların onbir yaşında solunum fonksiyon testlerinde FEV₁'de bronkodilatöre yanıt veren azalmalarının olduğunu göstermişlerdir.

Persistent wheezing'i olan grupta yer alan çocuklarda *wheezing*'i olmayan veya *transient wheezing* grubuna göre serumda total eozinofil sayısı solunum yolu enfeksiyonundan sonra bile yüksek düzeylerde kalmaya devam etmiştir. *Persistent wheezing*'i olan çocuklar ile astım hastalığı gelişimi açısından risk altında olan çocukların yüksek serum IgE düzeyleri, annede astım hastalığı öyküsü olması ve atopik dermatit insidansının yüksek olması gibi bazı özellikleri paylaştıkları tespit edilmiştir (194).

Bu çalışmadan çıkarılabilecek en önemli sonuç astım hastalığının farklı yaşlarda farklı şekillerde bulgu veren heterojen bir hastalık olduğudur. Atopi ile ilişkili olan astım hastalığı hayatın erken dönemlerinde çok sık olmamakla beraber ilerleyen yaşla beraber özellikle okul çağında belirgin hale gelmektedir. Hastalığın bu fenotipi daha kalıcı olmakla beraber akut bronşiyolit sonrasında onbir yaşına kadar solunum fonksiyonlarında belirgin bozukluklarla beraberdir. *Wheezing*'i olan çocukların üçte ikisinde tekrarlayan solunum yolu obstrüksiyonu geçici olup solunum fonksiyonlarındaki bozulma belirgin değildir. Okul öncesi dönemde *wheezing*'i olan çocukların çoğunluğunda sadece viral enfeksiyonlar sırasında *wheezing* gelişmektedir. Bu çocuklarda genellikle hayatın erken dönemlerinde RSV

enfeksiyonu geçirme öyküsü bulunmaktadır ve okul yıllarında solunum fonksiyonlarında bozulma söz konusu olmaktadır (118).

Sonuç olarak akut bronşiyolit daha önceden sağlıklı bir çocukta geliştirse prognoz hemen her zaman iyidir. Eşlik eden herhangi bir hastalık olmaması durumunda mortalite oranı genel olarak %1'in altında olsa da özellikle kardiyopulmoner hastalığı olan çocuklarda çok daha yüksektir (12, 17, 67). Bununla beraber hastaların yaklaşık olarak %20'sinde özellikle RSV bronşiyoliti sonrasında klinik süreç uzamıştır. Bu hastaların uzun dönem takiplerinde persistan *wheezing*, göğüste havalanma fazlalığı, fizyolojik çalışmalarda solunum yolu obstrüksiyonunun devam ettiğinin gösterilmesi ve gaz değişimi anormallikleri görülebilir. Şimdiye kadar yapılan bir takım uzun dönem çalışmaların sonucunda RSV bronşiyolitinin astım hastalığı gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olabileceği düşünülse de bu konu ile ilgili prospektif, geniş kapsamlı ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

3. MATERYAL VE METOD

3. 1. Çalışma Planı

Çalışma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Göğüs Hastalıkları Ünitesi ve Çocuk Acil Polikliniği'nde Kasım 2003-Nisan 2004 ile Ekim 2004-Mayıs 2005 tarihleri arasında yürütüldü. Bu çalışma akut bronşiyolit tanısı alan çocuklarda hastalıktan sorumlu olduğu düşünülen viral ajanların tespit edilmesi, tedavide uygulanan inhale salbutamol ve epinefrinin hastaların klinik bulguları üzerine olan akut (ilaç uygulandıktan sonraki ilk dört saat) ve üç ay sonraki etkilerinin araştırılması ve bu etkilerin ilk ve tekrarlayan atakları olan hastalarda risk faktörleri açısından birbirleri ile karşılaştırılması amacıyla gerçekleştirildi. Çalışma randomize, çift kör ve prospektif olarak yürütüldü. Hastaların anne ve babalarından bir tanık gözleminde çalışmaya katılmaya istekli olduklarını beyan etmeleri ve bunu Bilgili İzin Formu'nu imzalayarak göstermeleri istenerek sözlü ve yazılı izin alındı. Çalışma Hacettepe Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylanarak tıbbi etik açısından uygun bulundu (Proje No: LUT 03/34, Karar No: LUT 03/34-8).

3. 2. Hastalar

Çalışmaya Çocuk Acil Polikliniği'ne başvuran ve akut bronşiyolit tanısı alan hastalar Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri'ne uygun olmaları durumunda kabul edildiler. Akut bronşiyolit tanısı öykü ve fizik muayene bulguları doğrultusunda klinik olarak üst solunum yolu enfeksiyonu bulgularını takip eden takipne, göğüste retraksiyon ve *wheezing* gibi bulguların olması durumunda konuldu.

3. 2. 1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

1. Daha önceden doktor tanımlı akut bronşiyolit geçirmiş veya geçirmemiş, yaşları iki ay-otuziki ay olan,
2. Eşlik eden herhangi bir kronik kardiyopulmoner hastalığı veya immün yetmezliği olmayan,
3. Gestasyonel yaşı 34 haftanın üzerinde olan,
4. Başvuru sırasında antibiyotik kullanmayan, başvuradan 24 saat öncesine

kadar kortikosteroid ve dört saat öncesine kadar bronkodilatör tedavisi almamış olan,

5. Başvuru sırasında yapılan Ciddiyet Skorlaması'na göre klinik skoru hafif veya orta olan hastalar çalışmaya dahil edildiler.

3. 2. 2. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

1. Başvuru sırasında Ciddiyet Skorlaması'na göre klinik skoru ağır olan,
2. Gestasyonel yaşı 34 haftanın altında olan,
3. Eşlik eden konjenital kalp hastalığı, kronik akciğer hastalığı, immün yetmezliği olan veya immünespresif tedavi alan,
4. Aile ile yeterli kooperasyonun sağlanamadığı ve hasta izleminin mümkün olamayacağı,
5. Başvuru sırasında antibiyotik, kortikosteroid veya bronkodilatör tedavisi almış olan hastalar çalışmaya dahil edilmediler.

3. 3. Çalışmada Uygulanan İlaçlar

Seçici beta-2 adrenerjik agonist olan salbutamol ile alfa ve beta adrenerjik agonist olan epinefrin Türkiye'de kullanılmakta olan ilaçlar olup sırasıyla Ventolin Nebules 2.5 mg ® ve Adrenalin 1 mg/1 ml AMPUL® olarak piyasada bulunmaktadır. Salbutamol nebül kullanımı ile bazı hastalarda iskelet kaslarında özellikle ellerde hafif titreme, nadiren baş ağrısı, adale krampları, çok daha nadiren anjioödem, ürtiker, bronkospazm, hipotansiyon, kollaps gibi aşırı duyarlık reaksiyonları, hipokalemi ve diğer inhalasyon tedavilerinde olduğu gibi inhalasyonu takiben paradoksal bronkospazm görülebilmektedir. Epinefrin subkütan, intravenöz, intrakardiyak, endotrakeal yollar gibi farklı uygulama yolları olan bir ilaçtır. Bu çalışma sırasında epinefrin nebülizatör ile inhalasyon tedavisi olarak uygulanmıştır. Her iki ilaç grubu için de kullanılan dozlar bu konu ile ilgili olarak daha önce yapılan ve literatürde yer alan ilaç dozları aralığında yer almaktadır (124, 145, 146, 195). Epinefrin kullanımı ile ilgili olarak anksiyete, huzursuzluk, baş ağrısı, titreme, baş dönmesi, bulantı, kusma, solukluk, taşikardi ve elektrokardiyografide T dalgasında düzleşme görülebilmektedir. Bu nedenle hastalar çalışma boyunca Çocuk Acil Polikliniği'nde doktor gözetimi altında bulunup özellikle yan etkiler açısından yakın bir şekilde takip edildiler.

3. 4. Tedavi Protokolü

Hastalar randomize, çift kör olarak iki ayrı tedavi protokolüne dahil edildiler. Birinci gruba jet inhaler cihazı ile kısa etkili beta adrenerjik agonist olan salbutamol (Ventolin Nebules 2.5 mg ®), 0.15 mg/kg/doz; ikinci gruba ise aynı marka jet inhaler cihazı ile kombine alfa ve beta adrenerjik agonist olan epinefrin (Adrenalin 1mg/1ml AMPUL®), 2.5 mg/doz, 30 dakika ara ile toplam iki doz olarak kör bir şekilde verildi. Çalışmanın çift kör olabilmesi amacıyla epinefrinin ışığa maruziyeti sonrasında renk değiştirme özelliği nedeniyle salbutamol veya epinefrinin çalışmayı yürüten kişiye 5 mL'lik alüminyum folyoya sarılı enjektörler içinde içeriğini bilmeyen ikinci bir şahıs tarafından verildi. İlaçlar sorumlu araştırma hemşiresi tarafından Tedavi 1 ve Tedavi 2 şeklinde kodlanarak günlük olarak hazırlandı. Hastaların hangi ilaç grubuna dahil edildiği Çocuk Göğüs Hastalıkları Ünitesi'ndeki diğer bir kişi tarafından belirlendi ve çalışmanın sonuna kadar açıklanmadı. Oksijen saturasyon ölçümleri %92'nin altında olan hastalara nemlendirilmiş oksijen tedavisi başlandı. Hastalar uygulanan tedavi sonrasında dört saat süre ile Çocuk Acil Polikliniği'nde izlendiler.

3. 5. İzlem Parametreleri

Çalışmaya dahil edilen hastaların daha önce doktor tanılı akut bronşiyolit geçirip geçirmediği, ilaç, gıda veya böcek alerjisinin veya atopi öyküsünün olup olmadığı, birinci derece akrabalarda astım hastalığının veya atopik bünye öyküsünün olup olmadığı, hastanın anne sütü alıp almadığı, kardeş sayısı, evde kaç kişinin yaşadığı, evde sigara içilip içilmediği, hastanın kreşe gidip gitmediği, evde herhangi bir hayvan beslenip beslenmediği ve hastanın mevcut şikayetlerinin ne kadar zamandır devam ettiği öğrenildi.

Her hastanın tedavi öncesinde tam bir fizik muayenesi yapıldı. Vücut ağırlığı ve boy ölçümü ile vital bulguları kaydedildi. Hastaların başvuru sırasında, uygulanan tedaviden sonra 1'inci ve 4'üncü saatlerde olmak üzere en az üç kez Ciddiyet Skorlaması, vücut sıcaklığı (Koltuk altı, °C), solunum sayısı (/dakika), nabız sayısı (/dakika), kan basıncı (mmHg) ve hasta oda havasında soluk alıp verirken transkütanöz oksijen saturasyon ölçümleri (%) yapılarak elde edilen değerler kaydedildi. Bahsedilen ölçümler gerekli durumlarda daha sık yapıldı. Hastaların

Ciddiyet Skorlamaları gözlemciler arası farklılıklardan kaynaklanacak hataların en aza indirilebilmesi amacıyla çalışma sırasında aynı doktor tarafından gerçekleştirildi.

Hastalar akut bronşiyolit atağı sonrasında üçüncü ayda solunum sistemi şikayetleri açısından sorgulanmak üzere Çocuk Göğüs Hastalıkları Ünitesi'ne kontrole çağrıldılar. Bu kontrol sırasında hastaların son üç ay içinde özellikle solunum yolları ile ilgili herhangi bir şikayetlerinin olup olmadığı (öksürük, hırıltı, nefes darlığı gibi), olduysa ne şekilde ve ne zaman olduğu, ne kadar sürdüğü ve bu durumda ne yaptıkları soruldu. Bunun sonucunda hastalar şikayeti olanlar ve şikayeti olmayanlar şeklinde iki grup halinde değerlendirilip, demografik özellikler ve çalışmamız sırasında uygulanan tedaviye verdikleri klinik cevaplar (oksijen saturasyon ölçümleri, solunum sayısı, nabız sayısı ve klinik skor) bakımından tekrar gözden geçirildiler.

3. 5. 1. Ciddiyet Skorlaması

Çalışmamıza dahil edilen hastaların ciddiyet skorlamaları akut bronşiyolitte bronkodilatör tedavisi ile ilgili olarak daha önceden yapılmış çok merkezli bir çalışmada kullanılan skorlama sistemi ile yapıldı (124). Bu skorlama sistemi Respiratuar Efor Skoru, Oksijen Saturasyon Skoru ve Solunum Hızı Skoru olmak üzere üç skorun aritmetik toplamından oluşan ve solunum için yardımcı kas kullanımını, solunum hızını ve oksijen saturasyon ölçümlerini dikkate alan bir skorlama sistemidir (124).

1. Respiratuar Efor Skoru: Respiratuar efor skorlaması sırasında; interkostal retraksiyon, subkostal retraksiyon, substernal retraksiyon, trakeal retraksiyon, burun kanadı solunumu olup olmadığı ayrı ayrı değerlendirildi. Bu bulguların olmaması durumunda 0, hafif-orta olması durumunda 1, ağır olması durumunda 2 puan verildi. Daha sonra verilen puanlar ağırlık katsayıları ile çarpıldı. Buna göre; interkostal retraksiyon 1, subkostal retraksiyon 1, substernal retraksiyon 1, trakeal retraksiyon 1.5, burun kanadı solunumu ise 1.5 ile çarpıldı. Elde edilen sayılar aritmetik olarak toplandı. Sonuç 0-4.9 arasında ise respiratuar efor skoru 1 (hafif), 5-8.9 arasında respiratuar efor skoru 2 (orta), 9-12 arasında respiratuar efor skoru 3 (ağır) olarak değerlendirildi (Tablo 3.1).

Tablo 3. 1 Respiratuar Efor Skoru.

	0.Saat (Başvuru)			1.Saat			4.Saat		
	Yok (0)	Hafif-orta (1)	Ağır (2)	Yok (0)	Hafif-orta (1)	Ağır (2)	Yok (0)	Hafif-orta (1)	Ağır (2)
İnterkostal retraksiyon(x1)									
Subkostal retraksiyon(x1)									
Substernal retraksiyon(x1)									
Trakeal retraksiyon(x1.5)									
Burun kanadı solunumu (x1.5)									
TOPLAM									

Toplam 0-4.9 = Respiratuar Efor Skoru 1

Toplam 5-8.9 = Respiratuar Efor Skoru 2

Toplam 9-12 = Respiratuar Efor Skoru 3

2. Oksijen Satürasyon Skoru: Oksijen satürasyon skorlamasına göre oda havasını solurken oksijen satürasyon ölçümü %95-100 ise oksijen satürasyon skoru 0, %90-94 ise oksijen satürasyon skoru 1 ve %90'ın altında ise oksijen satürasyon skoru 2 olarak skorlandı (Tablo 3.2). Hastaların oksijen saturasyon ölçümleri sırasında pulse oksimetre cihazı olarak Criticare Systems Inc 503SPO2T kullanıldı. Çalışma sırasında hastalar sedatize edilmediler. Oksijen saturasyon ölçümü ve fizik muayene hastaların sakin olduğu dönemlerde yapıldı. Ölçüm için her hastada ayak baş parmağı kullanıldı.

Tablo 3.2 Oksijen Satürasyon Skoru.

	0.Saat (Başvuru)	1.Saat	4.Saat
Oksijen saturasyon değeri (%)			
Oksijen satürasyon skoru			

Oksijen saturasyon değeri %95-100: Oksijen Satürasyon Skoru 0

Oksijen saturasyon değeri %90-94: Oksijen Satürasyon Skoru 1

Oksijen saturasyon değeri <%90: Oksijen Satürasyon Skoru 2

3. Solunum Hızı Skoru: Solunum hızı skoru aynı yaştaki sağlıklı çocuklardan elde edilen solunum hızı değerleri dikkate alınarak tespit edildi (196).

Buna göre hastanın solunum hızının aynı yaştaki sağlıklı çocukların ortalama solunum hızlarının 2 SD içinde olması durumunda solunum hızı skoru 0, 2 SD-3 SD üzerinde veya altında olması durumunda solunum hızı skoru 1, 3 SD üzerinde olması durumunda ise solunum hızı skoru 2 olacak şekilde skorlandı (Tablo 3.3)

Tablo 3.3 Solunum Hızı Skoru.

	0.Saat (Başvuru)	1.Saat	4.Saat
Solunum hızı (/dakika)			
Solunum hızı skoru			

Solunum hızının ortalamanın 2 SD içinde olması: Solunum Hızı Skoru 0

Solunum hızının 2 SD-3 SD üzerinde veya altında olması: Solunum Hızı Skoru 1

Solunum hızının 3 SD üzerinde olması: Solunum Hızı Skoru 2

4. Toplam Ciddiyet Skoru: Çalışmada kullandığımız skorlama sistemine göre, respiratuar efor skoru, oksijen saturasyon skoru, solunum hızı skoru değerleri aritmetik olarak toplanarak hastanın toplam ciddiyet skoru elde edildi. Bu skor değerinin 2'nin altında olması durumunda ciddiyet skorlaması hafif, 2 veya 3 olması durumunda ciddiyet skorlaması orta ve 3'ten büyük olması durumunda ciddiyet skorlaması ağır olarak saptandı (Tablo 3.4). Çalışmaya Toplam Ciddiyet Skoru **Hafif** veya **Orta** olan hastalar dahil edildiler.

Tablo 3.4 Toplam Ciddiyet Skoru.

	0.Saat (Başvuru)	1.Saat	4.Saat
Respiratuar Efor Skoru			
Oksijen Saturasyon Skoru			
Solunum Hızı Skoru			
TOPLAM CİDDİYET SKORU			

Toplam ciddiyet skoru < 2

Ciddiyet Skoru HAFİF

Toplam ciddiyet skoru 2 veya 3

Ciddiyet Skoru ORTA

Toplam ciddiyet skoru >3

Ciddiyet Skoru AĞIR

3. 5. 2. İzlem Sırasında Klinik Skorları Ağırlaşan Hastalardaki Kurtarma Tedavisi

Hastaların Çocuk Acil Polikliniği'ndeki dört saatlik izlemleri sırasında klinik skorlarında hafif veya orta skordan ağır skora ilerleme olması durumunda kurtarma tedavisi uygulandı. Buna göre salbutamol 0.15 mg/kg/doz jet inhaler cihazı ile 20 dakika ara ile üç kez 6-7 L/dak oksijen eşliğinde verildi. Klinik yanıt olması durumunda salbutamol inhalasyon tedavisine devam edildi. Kurtarma tedavisinde salbutamole verilen klinik cevaba göre tedaviye sistemik kortikosteroid eklendi.

3. 6. Laboratuvar Testleri

Her hasta tam kan sayımı, serum total IgE düzeyi, nazofarengal aspirasyon örneği ve akciğer grafisi olmak üzere laboratuvar ve radyolojik olarak gözden geçirildi.

3. 6. 1. Serum IgE Ölçümü

Serum total IgE düzeyi yaklaşık olarak 5 ml periferik venöz kan örneği ile *ImmunoCAP TM Total IgE Fluoroenzymimmunoassay Pharmacia Diagnostics* adlı ticari kit kullanılarak *fluoroenzymimmunoassay* yöntemi ile çalışıldı. Hastalardan elde edilen serum total IgE düzeyleri yaş gruplarına göre belirlenen normal değerlerle karşılaştırılarak değerlendirildi.

3.6.2.Mikrobiyolojik Etkenin Nazofarengal Aspirasyon Örneğinde Tespit Edilmesi

Nazofarengal Aspirasyon Örneğinin Alınışı ve Laboratuara Ulaştırma
Hastalıktan sorumlu mikrobiyolojik ajanın tespit edilebilmesi için nazofarengal aspirasyon sıvısı örneği klinik değerlendirme sonrasında aşağıda belirtilen şekilde steril olarak alınarak mikrobiyoloji laboratuvarına ulaştırıldı. Nazofarengal aspirat örnekleri *ROMSONS INFANT FEEDING TUBE, 2.7 mm (08 FG)* kullanılarak steril koşullar altında alındı. Nazofarengal tüp sol burun ön deliğinden 5-7cm`lik bir mesafeye kadar ilerletilerek nazofarenkse yerleştirildi. Tüpün ucuna iğnesi çıkarılmış 20 cc`lik enjektör takılıp aspirasyon uygulandı ve yaklaşık olarak 2 cc nazofarengal

aspirasyon sıvısı örneği alınarak boş tüp içerisine konuldu ve derhal mikrobiyoloji laboratuvarına ulaştırıldı.

Direk Floresan Çalışma Protokolü

Direk floresan inceleme için *Bartels Respiratory Kit* kullanıldı. Hastalardan alınan nazofarengeal aspirasyon örneklerinden bu kit ile adenovirus, influenza A, influenza B, parainfluenza tip1, parainfluenza tip 2, parainfluenza tip 3 ve RSV tespit edilmeye çalışıldı. Alınan nazofarengeal aspirasyon örneği üzerine 2 ml *phosphate buffered saline* (PBS), (0.15M sodyum klorür, 0.01M sodyum fosfat, pH 7.4±0.2) eklendi. Epitel hücrelerinin çökmesi için 400X g'de on dakika santrifüj edildi. Süpernatanın tamamı pipet ile alınarak atıldı. Aynı işlem iki kez daha tekrarlandı. Çökeltinin üzerine 2-8 damla PBS eklendi ve hafif bulanık hücre süspansiyonu hazırlandı. 400X büyütmede üç epitel hücresi görülmesi durumunda yeterli materyal olarak kabul edildi. Hücre süspansiyonu aseton ile temizlenmiş iki adet lam üzerine, lamın birine iki damla diğerine sekiz damla olacak şekilde damlatıldı. Her hasta için farklı lam kullanıldı. Örnekler oda ısısında kurutuldu. Tespit için üzerine aseton damlatılarak on dakika 2-8°C'de bekletildi. Tespit edilmiş olan lamlar boyama yapılmadan önce nemden korumak için hava ile temas etmeyecek şekilde ağzı sıkı kapalı kaplara konularak -20°C'de saklandı.

Bütün lamlar (örnek için iki çukurlu tarama lamı ve antijen kontrol lamı) kullanımdan önce oda ısısına getirildi. Örnek lamında bulunan birinci çukura ve antijen kontrol lamında (pozitif kontrol için) bulunan A549 hücreleri üzerine antiviral antikor tarama ayırıcı (adenovirus, influenza A, influenza B, parainfluenza tip1, parainfluenza tip 2, parainfluenza tip 3, RSV monoklonal antikorları), örnek lamında bulunan ikinci çukura ve antijen kontrol lamında bulunan A549 hücre kontrol çukuru üzerine negatif kontrol için non-immün fare antikor ayırıcı damlatıldı. Lamlar 35-37°C'de 30 dakika inkübe edildi. Lamlar önce üzerinden PBS dökülerek yıkandı ve beş dakika PBS içinde bekletildi. Lamların üzerine *flourescein isothiocynate* (FITC) konjugatı eklendi ve 36°C'de nemli ortamda 30 dakika bekletildi. Beş dakika PBS ile yıkandı. Lam üzerine gliserol *mounting medium* damlatıldı ve lamel kapatılarak floresan mikroskopta kontrol lamı ile birlikte karşılaştırılarak 250X ve 400X büyütmede incelendi. Hücre sitoplazması ve/veya

nükleusta yeşil floresan boyanma olanlar pozitif olarak kabul edildi. Tarama lamı pozitif olanların sekiz çukurlu tanımlama lamında bulunan örnek üzerine antiviral antikor tarama ayraçları (adenovirus, influenza A, influenza B, parainfluenza tip1, parainfluenza tip2, parainfluenza tip3, RSV ve negatif kontrol için non-immün fare antikor ayraç) damlatıldı. Lamlar nemli ortamda 35-37°C'de 30 dakika inkübe edildi. PBS ile yıkandı. FITC konjugatı eklendi. Lamlar nemli ortamda 35-37°C'de 30 dakika inkübe edildi. PBS ile beş dakika yıkandı. Lam üzerine gliserol mounting medium damlatıldı ve lamel kapatılarak floresan mikroskopta 250X ve 400X büyütmede incelendi. Hücre sitoplazması ve/veya nükleusta yeşil floresan boyanma olanlar pozitif olarak kabul edildi.

3. 6. 3. Radyolojik Değerlendirme

Hastaların çekilen iki yönlü akciğer grafileri Radyoloji Anabilim Dalı'nda çalışan aynı radyoloji uzmanı tarafından değerlendirildi. Radyolojik bulgular; normal, peribronşiyal kalınlaşma, peribronşiyal infiltrasyon, peribronşiyal kalınlaşma ve peribronşiyal infiltrasyon, havalanma fazlalığı, lobar infiltrasyon, havalanma fazlalığı ve peribronşiyal kalınlaşma, havalanma fazlalığı ve peribronşiyal infiltrasyon veya peribronşiyal kalınlaşma ve lobar infiltrasyon olacak şekilde değerlendirildi.

3. 7. Veri Analizi

Sonuçların değerlendirilmesinde *Statistical Package for Social Sciences- SPSS 12* programı kullanıldı. Kategorik verilerde *Chi-square* bağımlılık testi, normal dağılımı durumunda iki grup karşılaştırmalarda *Student's t-test*, normal dağılmaması durumunda iki gruplu karşılaştırmalarda *Mann-Whitney U* testi kullanıldı. Anlamlılık seviyesi 0,05 olarak alındı. Buna göre $p < 0,05$ olması durumunda anlamlı bağımlılık veya farklılıktan, $p > 0,05$ olması durumunda anlamlı bağımlılık veya farklılığın olmamasından söz edildi.

4. BULGULAR

4. 1. Genel Özellikler

Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Acil Polikliniği'ne başvuran yaşları iki-32 ay arasında değişen, 39'u kız (%33), 78'i erkek (%67), ilk kez veya daha önceden doktor tanılı akut bronşiyolit geçirmiş olan hafif veya orta şiddetli akut bronşiyolit geçirmekte olduğu tespit edilen 117 hasta dahil edildi. İlk kez akut bronşiyolit tanısı alıp çalışmaya dahil edilen hastalar *ilk atak*, daha önceden doktor tanılı akut bronşiyolit geçirmiş olup tekrar akut bronşiyolit nedeniyle başvuran ve çalışmaya dahil edilen hastalar ise *tekrarlayan atak* olarak tanımlandılar.

Çalışmaya dahil edilen 117 hastanın yaş ortalaması 9.2 ± 5.9 ay olarak tespit edildi. Hastaların 89'unu (%76) bir yaş altı, bunun da 46'sını (%51) 2-6 ay yaş grubu hastaların oluşturduğu görüldü. Hastaların hastaneye başvuruları sırasındaki hastalık sürelerinin en az bir en çok 25 gün (ortalama 5.4 ± 4.3 gün) olduğu; 91 hastanın (%78) bir haftanın altında, 26 hastanın ise (%22) bir-dört haftadır devam eden solunum yolu şikayetleriyle başvurduğu; 113'ünün (%97) anne sütü aldığı; 74'ünün (%63) ev içinde sigara dumanına maruz kaldığı; 83'ünün (%71) aynı ev içinde oda başına iki veya daha fazla kişinin düştüğü kalabalık ortamlarda yaşadığı; 24'ünün (%21) anne veya babasında atopi öyküsünün olduğu; 75'inin (%64) ilk atak 42'sinin (%36) ise tekrarlayan atak ile başvurduğu öğrenildi.

Hastaların laboratuvar bulguları olarak değerlendirilmeleri sonucunda; ortalama beyaz küre sayısının $11200 /\text{mm}^3$ ($6100-46000 /\text{mm}^3$), ortalama serum total IgE düzeyinin 6 ku/L (0-465 ku/L), ortalama mutlak eozinofil sayısının $152 /\text{mm}^3$ (0-1736 $/\text{mm}^3$) olduğu; onbir hastada (%9.4) eozinofil yüzdesinin %4'ün üzerinde olduğu, bu hastalardan üçünün ilk atak, sekizinin ise tekrarlayan atak grubunda olduğu, 70 hastada (%60) serum total IgE düzeyinin normal, 47 hastada (%40) ise yüksek olduğu tespit edildi. Hastalardan alınan nazofarengeal aspirasyon örnekleri değerlendirildiğinde 48 hastada (%41) RSV pozitifliği tespit edildi. Çalışmaya katılan hastaların 50'sinde (%42.7) akciğer grafisinde patolojik bulgu tespit edildi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Hastaların genel özellikleri.

Genel özellikler	Hastalar
Yaş (ortalama ± standart sapma), ay	9.2 ± 5.9 ay
Yaş grupları, n (%),	
2-6 ay	46 (%39)
6-12 ay	43 (%37)
12-18 ay	16 (%14)
18-32 ay	12 (%10)
Cinsiyet	
Kız/Erkek, n (%)	39/78 (%33/%67)
Hastalık süresi (ortalama ± standart sapma), gün	5.4 ± 4.3 gün
Hastalık süresi: <1 hafta, n (%)	91 (%78)
1-4 hafta, n (%)	26 (%22)
Anne sütü alan, n (%)	113 (%97)
Sigara dumanına maruz kalan, n (%)	74 (%63)
Kalabalık ortamda yaşayan, n (%)	83 (%71)
Ailede atopi öyküsü olan, n (%)	24 (%21)
Atak sayısı, n (%)	
İlk atak	75 (%64)
Tekrarlayan atak	42 (%36)
Beyaz küre sayısı, /mm ³ *	11200 (6100-46000)
Eozinofil > %4, n (%)	11 (%9.4)
Serum total IgE düzeyi yüksek, n (%)	47 (%40)
RSV pozitif, n (%)	48 (%41)
Akciğer grafisi patolojik, n (%)	50 (%42.7)

* Ortanca ve en düşük-en yüksek değerler olarak gösterildi.

Hastalardan alınan nazofarengeal aspirayon örneklerinin direk floresan inceleme sonucunda; 48 hastada (%41) RSV, beş hastada (%4) influenza A, dört hastada (%3) influenza B, bir hastada (%1) parainfluenza tip 2, bir hastada (%1) parainfluenza tip 3, bir hastada (%1) adenovirüs tespit edildi. Elli yedi hastada (%49) herhangi bir viral etken tespit edilmedi. RSV en sık 2-6 ay yaş grubunda tespit edildi

(Tablo 4.2 ve Tablo 4.3).

Tablo 4.2. Hastaların nazofarengeal aspirasyon örneklerindeki direk floresan inceleme sonuçları.

Virüs	Hasta sayısı (n)	Hasta yüzdesi (%)
RSV	48	41
İnfluenza A	5	4
İnfluenza B	4	3
Parainfluenza tip 2	1	1
Parainfluenza tip 3	1	1
Adenovirüs	1	1
Toplam	60	51

Tablo 4.3. Hastaların yaş gruplarına göre RSV durumu.

Yaş grupları, n (%)	RSV var	RSV yok
2-6 ay	24 (%52.2)	22 (%47.8)
6-12 ay	18 (%41.9)	25 (%58.1)
12-18 ay	5 (%31.3)	11 (%68.8)
18-32 ay	1 (%8.3)	11 (%91.7)
Toplam	48 (%41)	69 (%59)

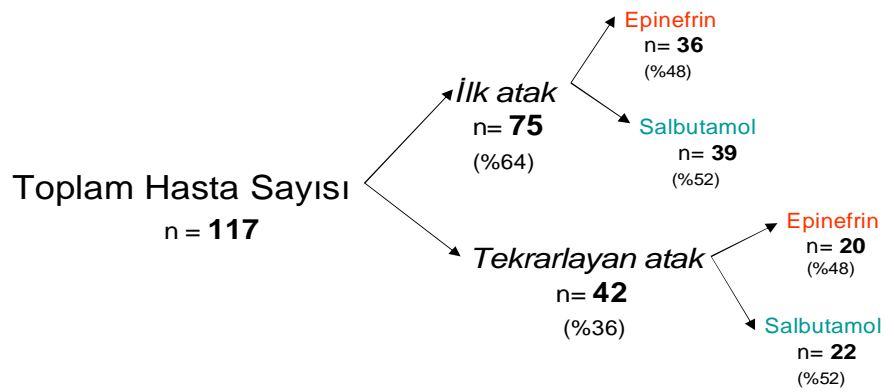
Hastaların akciğer grafilerinin değerlendirilmeleri sonucunda; 67 hastada (%57) normal akciğer grafisi bulguları, 14 hastada (%12) peribronşiyal kalınlaşma, yedi hastada (%6) peribronşiyal infiltrasyon, üç hastada (%3) peribronşiyal kalınlaşma ve peribronşiyal infiltrasyon, 13 hastada (%11) havalanma fazlalığı, üç hastada (%3) lobar infiltrasyon, sekiz hastada (%7) havalanma fazlalığı ve peribronşiyal kalınlaşma, bir hastada (%1) havalanma fazlalığı ve peribronşiyal infiltrasyon, bir hastada (%1) peribronşiyal kalınlaşma ve lobar infiltrasyon tespit edildi (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Hastaların akciğer grafisi bulguları.

Akciğer grafisi bulguları	Hasta sayısı (n)	Hasta yüzdesi (%)
Normal grafi bulguları	67	57.3
Patolojik grafi bulguları	50	42.7
Peribronşiyal kalınlaşma	14	12
Havalanma fazlalığı	13	11.1
Havalanma fazlalığı ve peribronşiyal kalınlaşma	8	6.8
Peribronşiyal infiltrasyon	7	6
Peribronşiyal kalınlaşma ve peribronşiyal infiltrasyon	3	2.6
Lober infiltrasyon	3	2.6
Havalanma fazlalığı ve peribronşiyal infiltrasyon	1	0.9
Peribronşiyal kalınlaşma ve lobar infiltrasyon	1	0.9
Toplam	117	100

Çalışmaya dahil edilen hastalara çift kör, randomize şekilde inhale epinefrin veya salbutamol tedavileri verildi. Çalışmanın sonunda yapılan değerlendirmede ilk atak grubunda yer alan 75 hastadan 36'sına (%48) epinefrin, 39'una (%52) salbutamol; tekrarlayan atak grubunda yer alan 42 hastadan 20'sine (%48) epinefrin, 22'sine (%52) salbutamol tedavisi verildiği tespit edildi (Şekil 4.1).

Şekil 4.1. Hastaların dağılımı.



4. 2. Hastaların Daha Önceden Geçirdikleri Akut Bronşiyolit Atak Sayısına Göre İncelenmesi

Hastalar başvuruları sırasında daha önceden geçirdikleri doktor tanımlı akut bronşiyolit atak sayısına göre *ilk atak* veya *tekrarlayan atak* olmak üzere iki grup halinde incelendiler.

4. 2. 1. İlk Atak Grubu

Çalışmaya dahil edilen 117 hastadan 75'i (%64.1) ilk atak grubunda yer aldı. Bu hastalardan 36'sına (%48) epinefrin, 39'una (%52) salbutamol tedavisi verildiği tespit edildi. Epinefrin tedavi grubunda 11 kız (%31), 25 erkek (%69); salbutamol tedavi grubunda 16 kız (%41), 23 erkek (%59) hasta yer aldı. Tedavi grupları arasında cinsiyet bakımından fark saptanmadı ($p>0.05$). Epinefrin tedavi grubunda yaş ortalaması 7.7 ± 4 ay; salbutamol tedavi grubunda ise 7.6 ± 5.1 ay olarak saptandı. Tedavi grupları arasında yaş ortalaması bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0.05$).

Epinefrin tedavi grubunda hastaların 29'unun (%81) bir haftanın altında, yedisinin (%19) bir-dört haftadır devam eden solunum yolu şikayetleriyle başvurduğu, ortalama hastalık süresinin 4.8 ± 3.4 gün olduğu; salbutamol tedavi grubunda ise hastaların 27'sinin (%69) bir haftanın altında, 12'sinin (%31) bir-dört haftadır devam eden solunum yolu şikayetleriyle başvurduğu ve ortalama hastalık süresinin 6.4 ± 4.9 gün olduğu görüldü.

Epinefrin tedavi grubunda hastaların 34'ünün (%94) anne sütü aldığı, 22'sinin (%61) ev içinde sigara dumanına maruz kaldığı, 24'ünün (%67) kalabalık ortamda yaşadığı, yedisinde (%19) ailede atopi öyküsünün olduğu; salbutamol tedavi grubunda ise hastaların 37'sinin (%95) anne sütü aldığı, 25'inin (%64) ev içinde sigara dumanına maruz kaldığı, 25'inin (%64) kalabalık ortamda yaşadığı, dokuzunda (%23) ailede atopi öyküsünün olduğu tespit edildi. Tedavi grupları arasında ortalama hastalık süresi, anne sütü alma, sigara dumanına maruz kalma, kalabalık ortamda yaşama, ailede atopi öyküsünün olması bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. İlk atak grubu hastaların genel özellikleri.

Genel özellikler	Epinefrin (n=36)	Salbutamol (n=39)	P
Cinsiyet Kız/Erkek, n (%)	11/25 %31/%69	16/23 %41/%59	>0.05
Yaş, (ortalama ± standart sapma), ay	7.7 ± 4	7.6 ± 5.1	>0.05
Hastalık süresi (ortalama ± standart sapma), gün	4.8 ± 3.4	6.4 ± 4.9	>0.05
Hastalık süresi: <1 hafta, n (%)	29 (%81)	27 (%69)	>0.05
1-4 hafta, n (%)	7 (%19)	12 (%31)	
Anne sütü alan, n (%)	34 (%94)	37 (%95)	>0.05
Sigara dumanına maruz kalma, n (%)	22 (%61)	25 (%64)	>0.05
Kalabalık ortamda yaşama, n (%)	24 (%67)	25 (%64)	>0.05
Ailede atopi öyküsü olan, n (%)	7 (%19)	9 (%23)	>0.05

İlk Atak Grubu Laboratuvar Sonuçları

Epinefrin tedavi grubunda ortanca beyaz küre sayısı 10600 /mm³ (6300-26300 /mm³), ortanca mutlak eozinofil sayısı 111.6 /mm³ (9.5-514.8 /mm³), ortanca serum total IgE düzeyi 7 Ku/L (2-465 Ku/L); salbutamol tedavi grubunda ise ortanca beyaz küre sayısı 11400 /mm³ (6700-46000 /mm³), ortanca mutlak eozinofil sayısı 181 /mm³ (0-597 /mm³) ve ortanca serum total IgE düzeyi 6 Ku/L (0-305 Ku/L) olarak saptandı. Serum total IgE düzeyi epinefrin tedavi grubundaki hastaların 22'sinde (%61) normal, 14'ünde (%39) yüksek; salbutamol tedavi grubundaki hastaların 20'sinde (%51) normal, 19'unda (%49) yüksek olarak bulundu. Epinefrin tedavi grubunda hastaların 15'inde (%41,7), salbutamol tedavi grubunda 16'sında (%41) nazofarengeal aspirasyon örneklerinde RSV tespit edildi. Epinefrin tedavi grubunda hastaların sekizinde (%22), salbutamol tedavi grubunda 17'sinde (%44) akciğer grafisi patolojik olarak değerlendirildi. Tedavi grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p<0.05).

Tedavi grupları arasında beyaz küre sayısı, mutlak eozinofil sayısı, serum total IgE düzeyi ve serum total IgE yüksekliği, nazofarengeal aspirasyonda RSV

pozitifliği bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.6)

Tablo 4. 6. İlk atak grubu hastaların tedavi gruplarına göre laboratuvar bulguları.

Laboratuvar bulguları	Epinefrin	Salbutamol	p
Beyaz küre sayısı /mm ³ *	11494 ± 4354 10600 6300-26300	12164 ± 6059 11400 6700-46000	>0.05
Mutlak eozinofil sayısı /mm ³ *	154 ± 123 111.6 9.5-514	194 ± 150 181 0-597	>0.05
Serum total IgE düzeyi yüksek, n (%)	14 (%38.9)	19 (%48.7)	>0.05
RSV pozitif, n(%)	15 (%41.7)	16 (%41)	>0.05
Akciğer grafisi patolojik, n(%)	8 (%22)	17 (%44)	<0.05

*Veriler ortalama ± standart sapma, ortanca ve en düşük-en yüksek değerler şeklinde gösterilmiştir.

Hastalardan alınan nazofarengeal aspirasyon örneklerinden yapılan direk floresan inceleme sonucunda hastaların 31'inde (%41) RSV tespit edildi. RSV 2-6 ay yaş grubunda 18 hastada (%58.1), 6-12 ay yaş grubunda on hastada (%32.3), 12-18 ay yaş grubunda iki hastada (%6.5) ve 18-31 ay yaş grubunda bir hastada (%3.2) olmak üzere en sık 2-6 ay yaş grubu hastalarda saptandı.

Epinefrin tedavi grubunda; 15 hastada (%42) RSV, bir hastada (%3) influenza A, iki hastada (%6) influenza B, bir hastada (%3) parainfluenza tip 3 tespit edilirken; 17 hastada (%46) herhangi bir viral etken tespit edilmedi. Salbutamol tedavi grubunda ise 16 hastada (%41) RSV, bir hastada (%3) influenza A, iki hastada (%5) influenza B, bir hastada (%3) adenovirüs tespit edilirken; 19 (%49) herhangi bir viral etken tespit edilmedi (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. İlk atak grubu hastaların tedavi gruplarına göre nazofarengeal aspirasyon örneklerindeki direk floresan inceleme sonuçları.

Virüs, n (%)	Epinefrin (n=36)	Salbutamol (n=39)
Virüs negatif	17 (%46)	19 (%49)
Virüs pozitif	19 (%54)	20 (%51)
RSV	15 (%42)	16 (%41)
İnfluenza A	1 (%3)	1 (%3)
İnfluenza B	2 (%6)	2 (%5)
Parainfluenza tip 2	-	-
Parainfluenza tip 3	1 (%3)	-
Adenovirüs	-	1 (%3)
Toplam	36 (%100)	39 (%100)

Hastaların 25'inin (%33.3) akciğer grafisinde patolojik bulgu saptandı. Akciğer grafisi bulguları Tablo 4.8'de gösterildi. Salbutamol tedavi grubunda akciğer grafisi bulguları patolojik olanların sayısı epinefrin tedavi grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde fazla saptandı ($p<0.05$, Tablo 4.8).

Tablo 4.8. İlk atak grubu hastaların tedavi gruplarına göre akciğer grafisi bulguları.

Akciğer grafisi bulguları	Epinefrin (n=36)	Salbutamol (n=39)
Normal grafi bulguları	28 (%77.8)	22 (%56.4)
Patolojik grafi bulguları	8 (%22.2)	17 (%43.6)
Peribronşiyal kalınlaşma	3 (%8.2)	4 (%10.3)
Peribronşiyal kalınlaşma ve peribronşiyal infiltrasyon	-	2 (%5.1)
Havalanma fazlalığı	2 (%5.6)	5 (%12.7)
Havalanma fazlalığı ve peribronşiyal kalınlaşma	2 (%5.6)	4 (%10.3)
Peribronşiyal infiltrasyon	1 (%2.8)	1 (%2.6)
Lober infiltrasyon	-	1 (%2.6)
Toplam	36 (%100)	39 (%100)

İlk Atak Grubu İzlem Parametreleri

İlk atak grubunda yer alan hastaların tedavi öncesinde oksijen saturasyonu, solunum sayısı, nabız sayısı ve diastolik kan basıncı değerleri ile klinik skoru hafif veya orta olan hasta sayısı bakımından yapılan değerlendirmelerinde tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Tedavi öncesindeki ortalama sistolik kan basıncı değerleri salbutamol tedavi grubunda epinefrin tedavi grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek saptandı (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. İlk atak grubu hastaların tedavi gruplarına göre başvuru sırasındaki bulguları.

Başvuru Sırasındaki Bulgular	Epinefrin	Salbutamol	p
Oksijen saturasyonu, %*	96.1 ± 2.9	95.7 ± 2.4	>0.05
Solunum sayısı, /dakika*	54.6 ± 11.6	54.6 ± 10.8	>0.05
Nabız sayısı, /dakika*	151.2 ± 21.8	143.7 ± 18.9	>0.05
Sistolik kan basıncı, mmHg*	91.9 ± 6	95 ± 6.4	<0.05
Diastolik kan basıncı, mmHg*	60.4 ± 3.2	60.6 ± 3.8	>0.05
Klinik skor: Hafif, n (%)	13 (%36.1)	11 (%28.2)	>0.05
Orta, n (%)	23 (%63.9)	28 (%71.8)	

*Veriler ortalama ± standart sapma şeklinde gösterilmiştir.

Oksijen saturasyonu

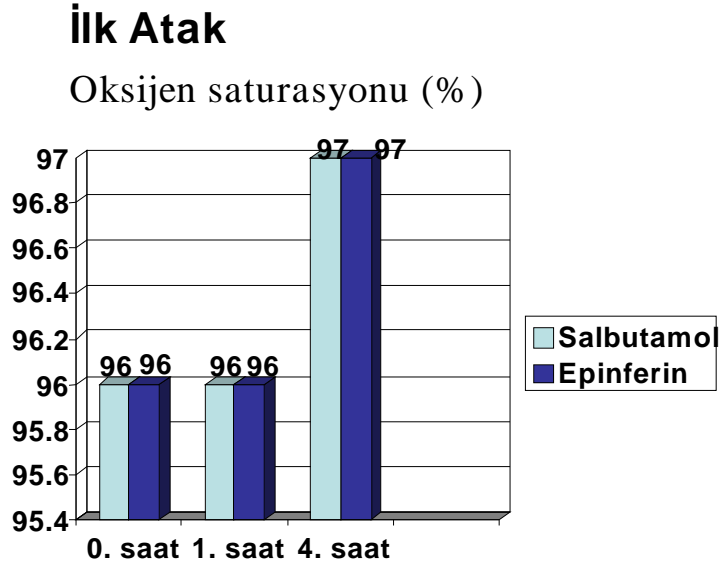
Her iki tedavi grubunda da tedaviden sonra 4'üncü saatte hastaların oda havası solurken transkütanöz ortalama oksijen saturasyon değerlerinde yükselme tespit edilmekle beraber tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 4.10 ve Grafik 4.1).

Tablo 4.10. İlk atak grubu hastaların tedavi gruplarına göre başvuru sırasındaki (0'ncı saat) ile tedaviden sonra 1'inci ve 4'üncü saatlerdeki ortalama oksijen saturasyon değerleri.

Oksijen saturasyonu, %	Epinefrin	Salbutamol	p
0.saat	96.1 ± 2.9	95.7 ± 2.4	>0.05
1.saat	95.8 ± 2.7	95.7 ± 2.4	>0.05
4.saat	97.3 ± 2.1	96.7 ± 2.5	>0.05

*Veriler ortalama ± standart sapma olarak gösterilmiştir.

Grafik 4.1. İlk atak grubu hastaların tedavi gruplarına göre 0'ncı saat ile tedaviden sonra 1'inci ve 4'üncü saatlerdeki ortalama oksijen saturasyon değerleri.



Tedavi grupları ayrı ayrı incelendiğinde Epinefrin tedavi grubunda 0'ncı saat ile 1'inci saatlerdeki ortalama oksijen saturasyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken ($p>0.05$), 0'ncı saat ile 4'üncü saat ve 1'inci saat ile 4'üncü saatlerdeki ortalama oksijen saturasyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$).

Benzer şekilde Salbutamol tedavi grubunda da 0'ncı saat ile 1'inci saatlerdeki ortalama oksijen saturasyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı

fark saptanmazken ($p>0.05$), 0'ncı saat ile 4'üncü saat ve 1'inci saat ile 4'üncü saatlerdeki ortalama oksijen saturasyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$).

Solunum sayısı

Her iki tedavi grubunda da tedaviden sonra 1'inci ve 4'üncü saatlerde hastaların ortalama solunum sayısı değerlerinde azalma tespit edilmekle beraber tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 4.11 ve Grafik 4.2).

Tablo 4.11. İlk atak grubu hastaların tedavi gruplarına göre 0'ncı saat ile tedaviden sonra 1'inci ve 4'üncü saatlerdeki ortalama solunum sayısı değerleri.

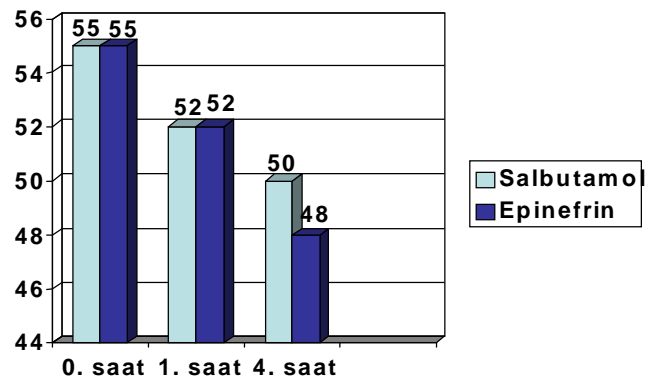
Solunum sayısı, /dakika	Epinefrin	Salbutamol	p
0.saat	54.6 ± 11.6	54.6 ± 10.8	p>0.05
1.saat	52.3 ± 11.8	52.1 ± 10.8	p>0.05
4.saat	48 ± 8	49.7 ± 7.6	p>0.05

**Veriler ortalama ± standart sapma olarak gösterilmiştir.*

Grafik 4.2. İlk atak grubu hastaların tedavi gruplarına göre 0'ncı saat ile tedaviden sonra 1'inci ve 4'üncü saatlerdeki ortalama solunum sayısı değerleri.

İlk Atak

Solunum sayısı (/dakika)



Tedavi grupları ayrı ayrı incelendiğinde Epinefrin tedavi grubunda 0'ncı saat ile 1'inci saatlerdeki ortalama solunum sayısı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken ($p>0.05$), 0'ncı saat ile 4'üncü saat ve 1'inci saat ile 4'üncü saatlerdeki ortalama solunum sayısı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$).

Salbutamol tedavi grubunda ise sadece 0'ncı saat ile 4'üncü saatlerdeki ortalama solunum sayısı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$).

Oniki-18 ay yaş grubu hastaların tedaviden sonra 4'üncü saatteki ortalama solunum sayısı değerlerinin epinefrin tedavi grubunda salbutamol tedavi grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük olduğu görüldü (Tablo 4.12)

Tablo 4.12. Oniki-18 ay yaş grubu hastaların tedavi gruplarına göre 0'ncı saat ile tedaviden sonra 1'inci ve 4'üncü saatlerdeki solunum sayısı değerleri.

Solunum sayısı, /dakika	Epinefrin	Salbutamol	p
0.saat	42 (36-48)	44 (36-52)	>0.05
1.saat	41 (40-48)	44 (38-52)	>0.05
4.saat	39 (38-44)	46 (44-60)	<0.05

*Veriler ortanca ve en düşük-en yüksek değerler olarak gösterilmiştir.

Nabız sayısı

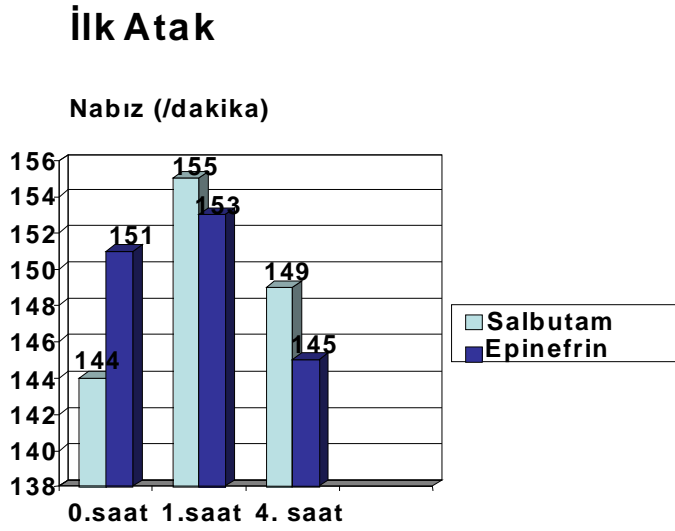
Epinefrin tedavi grubunda tedaviden sonra 4'üncü saatte ortalama nabız sayısı değerlerinde düşme olurken, salbutamol tedavi grubunda yükselme tespit edildi. Bununla beraber tedaviden sonra 1'inci ve 4'üncü saatlerdeki ortalama nabız sayısı değerleri bakımından tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (Tablo 4.13 ve Grafik 4.3).

Tablo 4.13. İlk atak grubu hastaların tedavi gruplarına göre 0'ncı saat ile tedaviden sonra 1'inci ve 4'üncü saatlerdeki ortalama nabız sayısı değerleri.

Nabız sayısı, /dakika	Epinefrin	Salbutamol	p
0.saat	151.2 ± 21.8	143.7 ± 18.9	>0.05
1.saat	152.8 ± 22.5	155 ± 17.9	>0.05
4.saat	145.4 ± 15.3	149.2 ± 17.6	>0.05

*Veriler ortalama ± standart sapma olarak gösterilmiştir.

Grafik 4.3. İlk atak grubu hastaların tedavi gruplarına göre 0'ncı saat ile tedaviden sonra 1'inci ve 4'üncü saatlerdeki ortalama nabız sayısı değerleri.



Tedavi grupları ayrı ayrı incelendiğinde Epinefrin tedavi grubunda 0'ncı saat ile 1'inci saat ve 0'ncı saat ile 4'üncü saatlerdeki ortalama nabız sayısı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken ($p>0.05$), 1'inci saat ile 4'üncü saatlerdeki ortalama nabız sayısı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$).

Salbutamol tedavi grubunda ise 0'ncı saat ile 1'inci saat, 0'ncı saat ile 4'üncü saat ve 1'inci saat ile 4'üncü saatlerdeki ortalama nabız sayısı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$).

Klinik skor

İlk atak epinefrin tedavi grubunda başvuru sırasında klinik skoru hafif olan hasta sayısı 13 (%36), orta olan hasta sayısı 23 (%64) olarak tespit edildi.

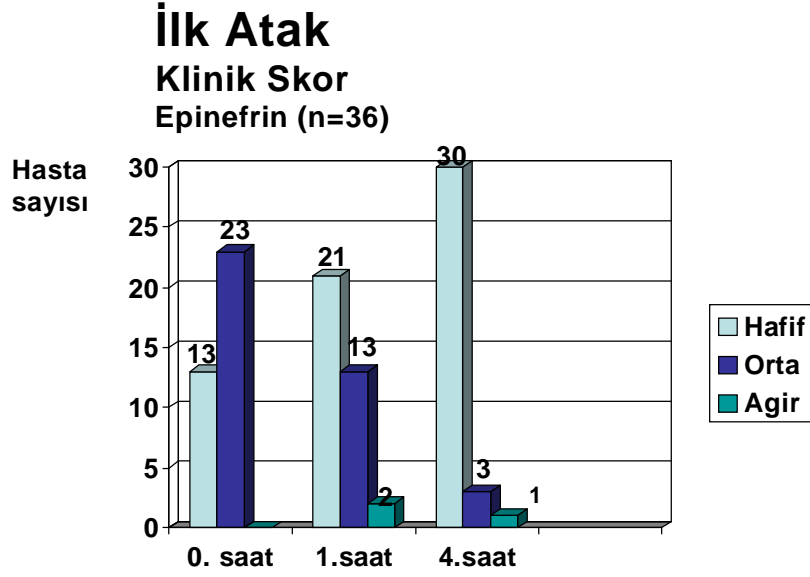
Tedaviden sonra 1'inci saatteki değerlendirmede klinik skoru hafif olan hasta sayısı 21'e (%58) yükselirken, orta klinik skordaki hasta sayısı 13'e (%36) düştü. İki hastanın (%6) klinik skorunun ağırlaşması üzerine kurtarma tedavisine geçilerek hastalar çalışma dışı bırakıldılar. Başvuru sırasında bu iki hastadan biri hafif, diğeri ise orta klinik skorda idi.

Tedaviden sonra 4'üncü saatteki değerlendirmede hafif klinik skordaki hasta sayısı 30'a (%88) yükselirken, orta klinik skordaki hasta sayısı üçe (%9) düştü. Bir hastanın (%3) klinik skorunda ağırlaşma olması nedeniyle kurtarma tedavisine geçilerek hasta çalışma dışı bırakıldı (Tablo 4.14 ve Grafik 4.4). Dördüncü saatte klinik skoru ağırlaşan hastanın başvuru sırasındaki ve tedaviden sonra 1'inci saatteki klinik skoru *orta* olarak tespit edilmişti

Tablo 4.14. İlk atak epinefrin tedavi grubundaki hastaların 0'ıncı saat ile tedaviden sonra 1'inci ve 4'üncü saatlerdeki klinik skorları .

Klinik skor Epinefrin, n (%)	0.saat	1.saat	4.saat
Hafif	13 (%36)	21 (%58)	30 (%88)
Orta	23 (%64)	13 (%36)	3 (%9)
Ağır	-	2 (%6)	1 (%3)
Toplam	36 (%100)	36 (%100)	34 (%100)

Grafik 4.4. İlk atak epinefrin tedavi grubundaki hastaların 0'ıncı saat ile tedaviden sonra 1'inci ve 4'üncü saatlerdeki klinik skorları.



İlk atak salbutamol tedavi grubunda başvuru sırasında klinik skoru hafif olan hasta sayısı 11 (%28), orta olan hasta sayısı 28 (%72) olarak tespit edildi.

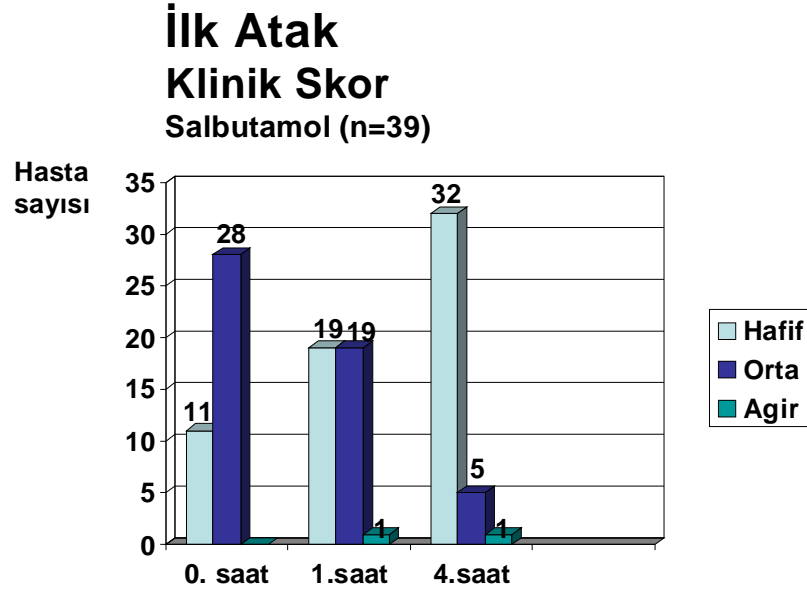
Tedaviden sonra 1'inci saatteki değerlendirmede klinik skoru hafif olan hasta sayısı 19'a (%49) yükselirken, orta klinik skordaki hasta sayısı 19'a (%49) düştü. Bir hastanın (%2) klinik skorunun ağırlaşması üzerine kurtarma tedavisine geçildi. Bu hastanın başvuru sırasındaki klinik skoru orta idi.

Dördüncü saatteki değerlendirmede hafif klinik skordaki hasta sayısı 32'ye (%84) yükselirken, orta klinik skordaki hasta sayısı beşe (%13) düştü. Bir hastanın (%3) daha klinik skorunda ağırlaşma olması nedeniyle kurtarma tedavisine geçilerek hasta çalışma dışı bırakıldı (Tablo 4.15, Grafik 4.5). Dördüncü saatte klinik skoru ağırlaşan hastanın başvuru sırasındaki ve tedaviden sonra 1'inci saatteki klinik skoru *orta* olarak tespit edilmişti

Tablo 4.15. İlk atak salbutamol tedavi grubundaki hastaların 0'ncı saat ile tedaviden sonra 1'inci ve 4'üncü saatlerdeki klinik skorları.

Klinik skor Salbutamol, n (%)	0.saat	1.saat	4.saat
Hafif	11 (%28)	19 (%49)	32 (%84)
Orta	28 (%72)	19 (%49)	5 (%13)
Ağır	-	1 (%2)	1 (%3)
Toplam	39 (%100)	39 (%100)	38 (%100)

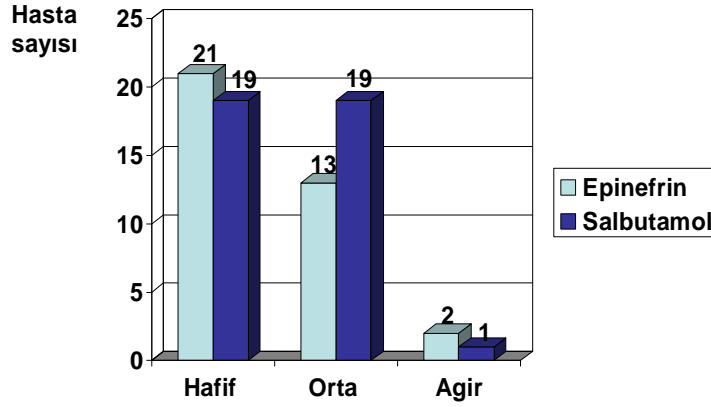
Grafik 4.5. İlk atak salbutamol tedavi grubundaki hastaların 0'ncı saat ile tedaviden sonra 1'inci ve 4'üncü saatlerdeki klinik skorları.



İlk atak grubunda tedaviden sonra 1'inci saatin sonunda hafif ve orta klinik skorlu hasta sayısı bakımından epinefrin ve salbutamol tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Grafik 4.6).

Grafik 4.6. İlk atak grubu hastalarda tedavi gruplarına göre tedaviden sonra 1'inci saatin sonunda klinik skorların dağılımı.

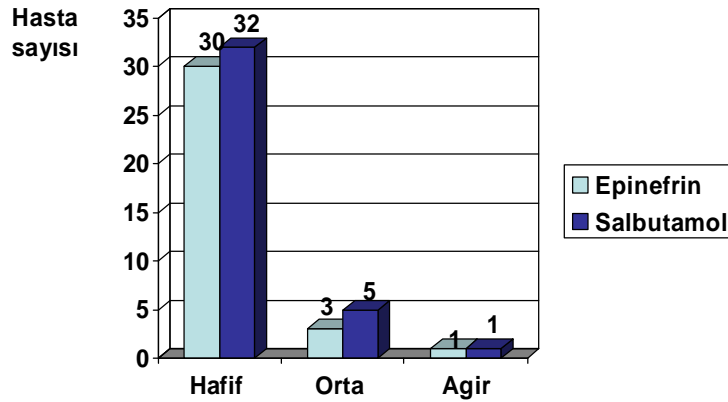
İlk Atak 1. Saat Klinik Skor



İlk atak grubu hastalarda tedaviden sonra 4'üncü saatin sonunda hafif ve orta klinik skorlu hasta sayısı bakımından tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Grafik 4.7).

Grafik 4.7. İlk atak grubu hastalarda tedavi gruplarına göre tedaviden sonra 4'üncü saatin sonunda klinik skorların dağılımı.

İlk Atak 4. Saat Klinik Skor



İlk atak epinefrin tedavi grubunda dokuz hastaya (%25), salbutamol tedavi grubunda on hastaya (%26) izlemleri sırasında oksijen tedavisi başlandı. Tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0.05$, Tablo 4.16).

Tablo 4.16. İlk atak grubunda tedavi gruplarına göre oksijen tedavisi verilen hastalar.

Oksijen tedavisi, n(%)	Epinefrin (n=36)	Salbutamol (n=39)
Başlandı	9 (%25)	10 (%26)
Başlanmadı	27 (%75)	29 (%74)
Toplam	36 (%100)	39 (%100)

İlk atak epinefrin tedavi grubundan üç hastada (%8), salbutamol tedavi grubunda iki hastada (%5) ciddiye skorlamasında ağırlaşma olması nedeniyle kurtarma tedavisi verildi. Kurtarma tedavisi verilmesi bakımından tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$, Tablo 4.17).

Tablo 4.17. İlk atak grubunda tedavi gruplarına göre kurtarma tedavisi verilen hastalar.

Kurtarma tedavisi, n(%)	Epinefrin (n=36)	Salbutamol (n=39)
Verildi	3 (%8)	2 (%5)
Verilmedi	33 (%92)	37 (%95)
Toplam	36 (%100)	39 (%100)

Hastaların Çocuk Acil Polikliniği'ndeki dört saatlik izlemleri sonunda, 4'üncü saatteki klinik skorları başvuruları sırasındaki klinik skorları ile karşılaştırıldığında, epinefrin tedavi grubunda yer alan 36 hastadan 19'unda (%53), salbutamol tedavi grubunda yer alan 39 hastadan 23'ünde (%59) klinik skorda iyileşme görüldü. Klinik skorunda iyileşme olması bakımından tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$, Tablo 4.18).

Tablo 4.18. İlk atak grubunda tedavi gruplarına göre klinik skorda iyileşme durumu.

Klinik skorda iyileşme, n (%)	Epinefrin (n=36)	Salbutamol (n=39)
Var	19 (%53)	23 (%59)
Yok	17 (%47)	16 (%41)
Toplam	36 (%100)	39 (%100)

Kan basıncı

İlk atak grubundaki hastaların başvuruları sırasındaki ortalama sistolik kan basıncı değerleri salbutamol tedavi grubunda istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek tespit edildi. Bununla beraber tedaviden sonra 1'inci ve 4'üncü saatlerde hastaların ortalama sistolik kan basıncı değerlerinde tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 4.19).

Tablo 4.19. İlk atak grubu hastaların tedavi gruplarına göre 0'ıncı saat ile tedaviden sonra 1'inci ve 4'üncü saatlerdeki ortalama sistolik kan basıncı değerleri.

Sistolik kan basıncı, mmHg	Epinefrin	Salbutamol	p
0.saat	91.9 ± 4	95 ± 6.4	<0.05
1.saat	93.3 ± 5.3	95 ± 5,8	>0.05
4.saat	94.1 ± 6.4	94.8 ± 6.4	>0.05

**Veriler ortalama ± standart sapma olarak gösterilmiştir.*

Hastaların izlemlerinde 4'üncü saatin sonunda ortalama diastolik kan basıncı değerlerinde belirgin bir artış gözlenmedi. Tedavi grupları arasında 0'ıncı saat, 1'inci saat ve 4'üncü saat ortalama diastolik kan basıncı değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 4.20).

Tablo 4.20. İlk atak grubu hastaların tedavi gruplarına göre 0'ıncı saat ile tedaviden sonra 1'inci ve 4'üncü saatlerdeki ortalama diastolik kan basıncı değerleri

Diastolik kan basıncı, mmHg	Epinefrin	Salbutamol	p
0.saat	60.4 ± 3.2	60.6 ± 3.8	>0.05
1.saat	60.9 ± 2.8	61.6 ± 4.7	>0.05
4.saat	60.5 ± 2.3	60.8 ± 1.9	>0.05

*Veriler ortalama ± standart sapma olarak gösterilmiştir.

4.2.2. Tekrarlayan Atak Grubu

Tekrarlayan Atak Grubu Genel Özellikler

Çalışmaya dahil edilen 117 hastadan 42'si (%35.8) tekrarlayan atak grubunda yer aldı. Bu hastalardan 20'sine (%47.6) epinefrin; 22'sine (%52.4) salbutamol tedavisi verildiği tespit edildi. Tekrarlayan atak epinefrin tedavi grubunda altı kız (%30), 14 erkek (%70); salbutamol tedavi grubunda altı kız (%27), 16 erkek (%73) hasta yer aldı. Tedavi grupları arasında cinsiyet bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Epinefrin tedavi grubunda yaş ortalaması 10.7 ± 7 ay; salbutamol tedavi grubunda ise 13 ± 7.1 ay olarak tespit edildi. Tedavi grupları arasında yaş ortalaması bakımından fark saptanmadı ($p>0.05$).

Epinefrin tedavi grubunda hastaların 17'sinin (%85) bir haftanın altında, üçünün (%15) bir-dört haftadır devam eden solunum yolu şikayetleriyle başvurduğu, ortalama hastalık süresinin 5.2 ± 4 gün olduğu; salbutamol tedavi grubunda ise hastaların 18'inin (%82) bir haftanın altında, dördünün (%18) bir-dört haftadır devam eden solunum yolu şikayetleriyle başvurduğu, ortalama hastalık süresinin 4.9 ± 4.6 gün olduğu ve tedavi grupları arasında ortalama hastalık süresi bakımından anlamlı fark olmadığı görüldü ($p>0.05$).

Epinefrin tedavi grubunda hastaların 20'sinin (%100) anne sütü aldığı, 14'ünün (%70) ev içinde sigara dumanına maruz kaldığı, 17'sinin (%85) kalabalık ortamda yaşadığı, beşinin (%25) ailesinde atopi öyküsünün olduğu; salbutamol tedavi grubunda ise hastaların 22'sinin (%100) anne sütü aldığı, 13'ünün (%59) ev içinde sigara dumanına maruz kaldığı, 17'sinin (%77) kalabalık ortamda yaşadığı,

üçünün (%14) ailesinde atopi öyküsünün olduğu tespit edildi.

Tekrarlayan atak grubunda tedavi grupları arasında sigara dumanına maruz kalma, kalabalık ortamda yaşama, ailede atopi öyküsünün olması ve anne sütü alma bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 4.21).

Tablo 4.21. Tekrarlayan atak grubunda yer alan hastaların genel özellikleri.

Genel özellikler	Epinefrin (n=20)	Salbutamol (n=22)	p
Cinsiyet; Kız/Erkek, n (%)	6/14 %30/%70	6/16 %27/%73	>0.05
Yaş (ortalama ± standart sapma), ay	10.7 ± 7	13 ± 7.1	>0.05
Hastalık süresi (ortalama ± standart sapma), gün	5.2 ± 4	4.9 ± 4.6	>0.05
Hastalık süresi:< 1 hafta, n (%)	17 (%85)	18 (%81.8)	>0.05
1-4 hafta, n (%)	3 (%15)	4 (%18.2)	
Anne sütü alan, n (%)	20 (%100)	22 (%100)	-
Sigara dumanına maruz kalma, n (%)	14 (%70)	13 (%59)	>0.05
Kalabalık ortamda yaşama, n (%)	17 (%85)	17 (%77)	>0.05
Ailede atopi öyküsü olan, n (%)	5 (%25)	3 (%14)	>0.05

Tekrarlayan Atak Grubu Laboratuvar Sonuçları

Tekrarlayan atak epinefrin tedavi grubunda ortanca beyaz küre sayısı 10750 /mm³ (6100-16000 /mm³), ortanca mutlak eozinofil sayısı 214 /mm³ (11-634 /mm³), ortanca serum total IgE düzeyi 5,5 kU/l (2-80 kU/l); salbutamol tedavi grubunda ortanca beyaz küre sayısı 12050 /mm³ (6500-21700 /mm³), ortanca mutlak eozinofil sayısı 148 /mm³ (11-1736 /mm³) ve ortanca serum total IgE düzeyi 6 kU/l (2-439 kU/l) olarak saptandı. Serum total IgE düzeyi epinefrin tedavi grubunda hastaların 14'ünde (%70) normal, altısında (%30) yüksek; salbutamol tedavi grubunda hastaların 14'ünde (%64) normal, sekizinde (%36) yüksek olarak tespit edildi.

Epinefrin tedavi grubunda hastaların onunda (%50), salbutamol tedavi grubunda yedisinde (%31.8) nazofarengeal aspirasyon örneklerinde RSV tespit

edildi. Epinefrin tedavi grubunda hastaların onunda (%50), salbutamol tedavi grubunda 15'inde (%68.2) akciğer grafisi patolojik olarak değerlendirildi.

Beyaz küre sayısı, mutlak eozinofil sayısı, serum total IgE düzeyi ve serum total IgE yüksekliği, RSV pozitifliği ve akciğer grafisinde patolojik bulgu olma bakımından tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.22)

Tablo 4.22. Tekrarlayan atak grubu hastaların tedavi gruplarına göre laboratuvar bulguları.

Laboratuvar bulguları	Epinefrin (n=20)	Salbutamol (n=22)	p
Beyaz küre sayısı* /mm ³	10790 ± 2744 10750 6100-16000	12050 ± 3645 12050 6500-21700	>0.05
Mutlak eozinofil sayısı* /mm ³	254 ± 185 214 11-634	279 ± 379 148 11-1736	>0.05
Serum total IgE düzeyi yüksek, n (%)	6 (%30)	8 (%36)	>0.05
RSV pozitif, n (%)	10 (%50)	7 (%31.8)	>0.05
Akciğer grafisi patolojik, n (%)	10 (%50)	15 (%68.2)	>0.05

* Veriler ortalama ± standart sapma, ortanca ve en düşük-en yüksek değerler şeklinde gösterilmiştir.

Tekrarlayan atak grubunda hastalardan alınan nazofarengeal aspirasyon örneklerinden yapılan direk floresan inceleme sonucunda 17 hastada (%40.4) RSV tespit edilirken 21 hastada (%50) herhangi bir viral ajan tespit edilmedi. RSV tespit edilen hastaların sekizinin (%47.1) 6-12 ay, altısının (%35.3) 2-6 ay ve üçünün (%17.6) 12-18 ay yaş grubunda bulunduğu saptandı.

Epinefrin tedavi grubunda; on hastada (%50) RSV, iki hastada (%10) influenza A, bir hastada (%5) parainfluenza tip 2 tespit edilirken yedi hastada (%35) herhangi bir viral etken tespit edilmedi. Salbutamol tedavi grubunda ise yedi hastada (%32) RSV, bir hastada (%5) influenza A tespit edildi. Ondört hastada (%64)

herhangi bir viral etken tespit edilmedi (Tablo 4.23).

Tablo 4.23. Tekrarlayan atak grubu hastaların tedavi gruplarına göre nazofarengeal aspirasyon örneklerindeki direk floresan inceleme sonuçları.

Virüs, n (%)	Epinefrin (n=20)	Salbutamol (n=22)
Virüs negatif	7 (%35)	14 (%64)
Virüs pozitif	13 (%65)	8 (%36)
RSV	10 (%50)	7 (%32)
İnfluenza A	2 (%10)	1 (%5)
İnfluenza B	-	-
Parainfluenza tip 2	1 (%5)	-
Parainfluenza tip 3	-	-
Adenovirüs	-	-
Toplam	20 (%100)	22 (%100)

Akciğer grafisi bulguları bakımından hastaların 17'sinde (%40.4) normal akciğer grafi bulguları; 25'inde (%59.6) patolojik akciğer grafi bulguları tespit edildi. Tedavi gruplarına göre değerlendirildiğinde epinefrin tedavi grubundaki hastaların yarısında normal akciğer grafisi bulguları, yarısında patolojik akciğer grafisi bulguları; salbutamol tedavi grubunda ise hastaların yedisinde (%32) normal, 15'inde (%68) patolojik bulgular tespit edildi (Tablo 4.24).

Tablo 4.24. Tekrarlayan atak grubu hastaların tedavi gruplarına göre akciğer grafisi bulguları.

Akciğer grafisi bulguları, n (%)	Epinefrin (n=20)	Salbutamol (n=22)
Normal grafi bulguları	10 (%50)	7 (%31.8)
Patolojik grafi bulguları	10 (%50)	15 (%68.2)
Peribronşiyal kalınlaşma	3 (%15)	4 (%18.2)
Havalanma fazlalığı	3 (%15)	3 (%13.6)
Peribronşiyal infiltrasyon	-	5 (%22.7)
Peribronşiyal kalınlaşma ve peribronşiyal infiltrasyon	1 (%5)	-
Lober infiltrasyon	-	2 (%9.1)
Havalanma fazlalığı ve peribronşiyal kalınlaşma	1 (%5)	1 (%4.5)
Havalanma fazlalığı ve peribronşiyal infiltrasyon	1 (%5)	-
Peribronşiyal kalınlaşma ve lobar infiltrasyon	1 (%5)	-
Toplam	20 (%100)	22 (%100)

Tekrarlayan Atak Grubu İzlem Parametreleri

Tekrarlayan atak grubunda yer alan hastaların tedavi öncesinde oksijen saturasyonu, nabız sayısı, sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri ile klinik skoru hafif veya orta olan hasta sayısı bakımından yapılan değerlendirmelerinde tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Başvuru sırasında salbutamol tedavi grubunda ortalama solunum sayısı değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek olduğu görüldü (Tablo 4.25).

Tablo 4.25. Tekrarlayan atak grubu hastaların tedavi gruplarına göre başvuru sırasındaki oksijen saturasyonu, solunum sayısı, nabız sayısı, klinik skor ve kan basıncı değerleri.

Başvuru Sırasındaki Bulgular	Epinefrin	Salbutamol	p
Oksijen saturasyonu, % *	96.4 ± 2.2	94.8 ± 2.6	>0.05
Solunum sayısı, /dakika *	48.4 ± 10	55.6 ± 11	<0.05
Nabız sayısı, /dakika*	145.4 ± 14.2	148.5 ± 13.6	>0.05
Sistolik kan basıncı, mmHg *	96.7 ± 8.1	97.2 ± 7	>0.05
Diastolik kan basıncı, mmHg*	61.7 ± 3.3	64 ± 5.1	>0.05
Klinik skor: Hafif, n (%)	12 (%60)	6 (%27.2)	>0.05
Orta, n (%)	8 (%40)	16 (%72.8)	

*Veriler ortalama ± standart sapma olarak gösterilmiştir.

Oksijen saturasyonu

Her iki tedavi grubunda da ortalama oksijen saturasyon değerlerinde tedaviden sonra 1'inci ve 4'üncü saatlerde başvuru sırasındaki değerlere göre artış olmakla beraber tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 4.26, Grafik 4.8).

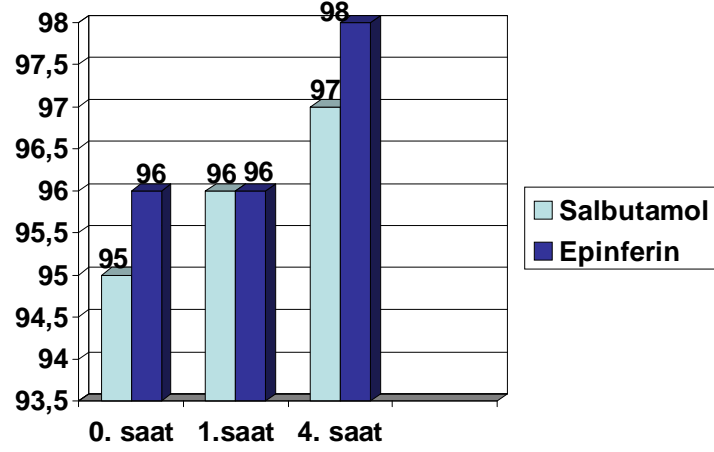
Tablo 4.26. Tekrarlayan atak grubunda yer alan hastaların tedavi gruplarına göre 0'ıncı saat ile tedaviden sonra 1'inci ve 4'üncü saatlerdeki ortalama oksijen saturasyon değerleri

Oksijen saturasyonu, %	Epinefrin	Salbutamol	p
0.saat	96.4 ± 2.2	94.8 ± 2.6	>0.05
1.saat	96.3 ± 2.07	95.6 ± 2.7	>0.05
4.saat	97.9 ± 1.4	97 ± 2.3	>0.05

*Veriler ortalama ± standart sapma olarak gösterilmiştir.

Grafik 4.8. Tekrarlayan atak grubunda yer alan hastaların tedavi gruplarına göre 0'ncı saat ile tedaviden sonra 1'inci ve 4'üncü saatlerdeki ortalama oksijen saturasyon değerleri

Tekrarlayan Atak Oksijen saturasyonu (%)



Tekrarlayan atak epinefrin tedavi grubunda 0'ncı saat ile 1'inci saatlerdeki ortalama oksijen saturasyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken ($p>0.05$), 0'ncı saat ile 4'üncü saat ve 1'inci saat ile 4'üncü saatlerdeki ortalama oksijen saturasyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$).

Salbutamol tedavi grubunda da benzer şekilde 0'ncı saat ile 1'inci saatlerdeki ortalama oksijen saturasyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken ($p>0.05$), 0'ncı saat ile 4'üncü saat ve 1'inci saat ile 4'üncü saatlerdeki ortalama oksijen saturasyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$).

Solunum sayısı

Tekrarlayan atak salbutamol tedavi grubunda yer alan hastaların başvuru sırasındaki solunum sayıları epinefrin tedavi grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksekti. Bununla beraber tedaviden sonra hastaların solunum sayılarında düşme gözlemlendi. Her iki tedavi grubunda da tedaviden sonra 1'inci ve

4'üncü saatlerdeki ortalama solunum sayısı değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 4.27 ve Grafik 4.9).

Tablo 4.27. Tekrarlayan atak grubunda yer alan hastaların 0'ıncı saat ile tedaviden sonra 1'inci ve 4'üncü saatlerdeki ortalama solunum sayıları.

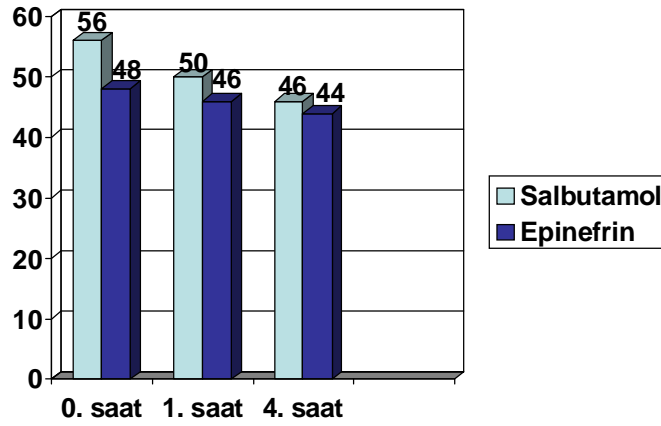
Solunum sayısı, /dakika	Epinefrin	Salbutamol	p
0.saat	48.4 ±10	55.6 ± 11	<0.05
1.saat	46.1 ± 7.7	50.5 ± 12.1	>0.05
4.saat	43.8 ± 6.2	45.6 ± 13.7	>0.05

*Veriler ortalama ± standart sapma olarak gösterilmiştir.

Grafik 4.9. Tekrarlayan atak grubunda yer alan hastaların 0'ıncı saat ile tedaviden sonra 1'inci ve 4'üncü saatlerdeki ortalama solunum sayısı değerleri.

Tekrarlayan Atak

Solunum sayısı (/dakika)



Bununla beraber tekrarlayan atak epinefrin tedavi grubunda 0'ıncı saat ile 1'inci saat; 0'ıncı saat ile 4'üncü saat ve 1'inci saat ile 4'üncü saatlerdeki ortalama solunum sayısı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken ($p>0,05$); salbutamol tedavi grubunda 0'ıncı saat ile 1'inci saat; 0'ıncı saat ile 4'üncü saat ve 1'inci saat ile 4'üncü saatlerdeki ortalama solunum sayısı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$).

Nabız sayısı

Tekrarlayan atak grubunda yer alan hastaların başvuruları sırasında nabız sayıları bakımından tedavi grupları arasında anlamlı fark yokken, tedaviden sonra 1'inci saatin sonunda salbutamol tedavi grubunda epinefrin tedavi grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde nabız sayısında artış saptandı. Bununla beraber tedaviden sonra 4'üncü saatin sonundaki ölçümlerde hastaların ortalama nabız sayıları bakımından tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 4.28 ve Grafik 4.10)

Tablo 4.28. Tekrarlayan atak grubunda yer alan hastaların tedavi gruplarına göre 0'ıncı saat ile tedaviden sonra 1'inci ve 4'üncü saatlerdeki ortalama nabız sayısı değerleri.

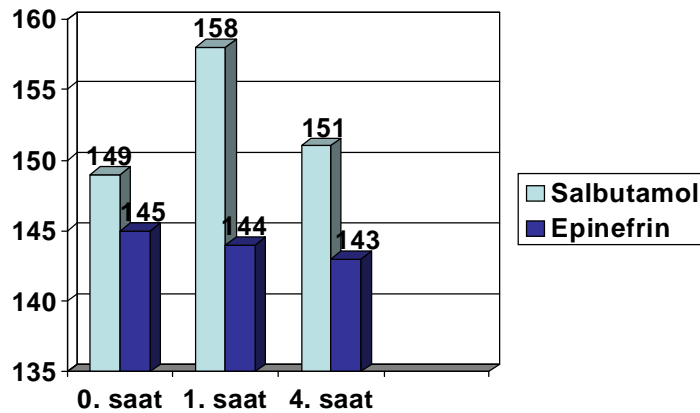
Nabız sayısı, /dakika	Epinefrin	Salbutamol	p
0.saat	145.4 ± 14.2	148.5 ± 13.6	>0.05
1.saat	144.2 ± 11.6	157.5 ± 11.8	<0.05
4.saat	143.1 ± 15.9	150.7 ± 17.7	>0.05

*Veriler ortalama ± standart sapma olarak gösterilmiştir.

Grafik 4.10. Tekrarlayan atak grubunda yer alan hastaların tedavi gruplarına göre 0'ıncı saat ile tedaviden sonra 1'inci ve 4'üncü saatlerdeki ortalama nabız sayısı değerleri.

Tekrarlayan Atak

Nabız (/dakika)



Bununla beraber tekrarlayan atak epinefrin tedavi grubunda 0'ıncı saat ile 1'inci saat, 0'ıncı saat ile 4'üncü saat ve 1'inci saat ile 4'üncü saatlerdeki ortalama nabız sayısı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken ($p>0.05$), salbutamol tedavi grubunda 0'ıncı saat ile 1'inci saat ve 1'inci saat ile 4'üncü saatlerdeki ortalama nabız sayısı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$).

Hastalar yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde salbutamol tedavi grubunda 2-6 ay yaş grubu hastalarında tedaviden sonra 4'üncü saatin sonunda, 12-18 ay yaş grubu hastalarında ise tedaviden sonra 1'inci saatin sonunda istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde ortalama nabız sayısının yüksek olduğu saptanırken diğer yaş gruplarında başvuru sırasında ve tedaviden sonra 1'inci ve 4'üncü saatlerin sonunda tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 4.29 ve Tablo 4.30).

Tablo 4.29. İki-6 ay yaş grubu hastaların nabız sayısı değerleri.

Nabız sayısı, /dakika	Epinefrin	Salbutamol	p
0.saat	148 (140-152)	152 (130-160)	>0.05
1.saat	140 (128-168)	168 (148-170)	>0.05
4.saat	144 (120-160)	170 (168-186)	<0.05

**Veriler ortanca ve en düşük-en yüksek değerler olarak gösterilmiştir.*

Tablo 4.30. Oniki-18 ay yaş grubu hastaların nabız sayısı değerleri.

Nabız sayısı, /dakika	Epinefrin	Salbutamol	p
0.saat	164 (152-164)	162 (137-172)	>0.05
1.saat	138 (132-148)	154 (148-187)	0.050
4.saat	148 (126-168)	144 (124-176)	>0.05

**Veriler ortanca ve en düşük-en yüksek değerler olarak gösterilmiştir.*

Tekrarlayan atak grubunda yer alan ve nazofarengeal aspirasyon örneklerinde RSV tespit edilen hastaların başvuru sırasındaki ortalama nabız sayısı değerleri bakımından tedavi grupları arasında anlamlı bir fark saptanmazken, tedaviden sonra 1'inci ve 4'üncü saatlerin sonunda ortalama nabız sayısının salbutamol tedavi grubunda istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek olduğu tespit edildi (Tablo 4.31).

Tablo 4.31. Tekrarlayan atak grubu RSV pozitif hastaların tedavi gruplarına göre nabız sayısı değerleri.

Nabız sayısı, /dakika	Epinefrin	Salbutamol	p
0.saat	146.3 ± 15.5 144 124-168	153.7 ± 9.5 152 144-172	>0.05
1.saat	144.1 ± 12.1 144 132-168	161.8 ± 12.9 158 148-187	<0.05
4.saat	146.6 ± 9.4 148 130-160	162 ± 17.4 160 134-186	<0.05

**Değerler ortalama ± standart sapma, ortanca, en düşük-en yüksek değerler olarak gösterilmiştir.*

Tekrarlayan atak RSV negatif hastaların tedaviden sonra 1'inci saatte salbutamol tedavi grubunda ortalama nabız sayısı değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yükselme olduğu, fakat tedaviden sonra 4'üncü saatte tedavi grupları arasında anlamlı bir fark olmadığı ve salbutamol tedavi grubunda gözlenen nabız sayısındaki yükselmenin devam etmediği tespit edildi (Tablo 4.32).

Tablo 4.32. Tekrarlayan atak grubu RSV negatif hastaların tedavi gruplarına göre nabız sayısı değerleri.

Nabız sayısı, /dakika	Epinefrin	Salbutamol	p
0.saat	144.6 ± 13.5 146 112-164	146.1 ± 14.8 144 116-172	>0.05
1.saat	144.3 ± 11.8 144,5 126-160	155.4 ± 11.1 158 132-170	<0.05
4.saat	139.6 ± 20.4 143 108-168	145.5 ± 15.7 145 124-168	>0.05

*Değerler ortalama ± standart sapma, ortanca, en düşük-en yüksek değerler olarak gösterilmiştir.

Klinik skor

Tekrarlayan atak epinefrin tedavi grubunda başvuru sırasında hafif klinik skorda 12 (%60), orta klinik skorda sekiz (%40) hasta bulunuyordu.

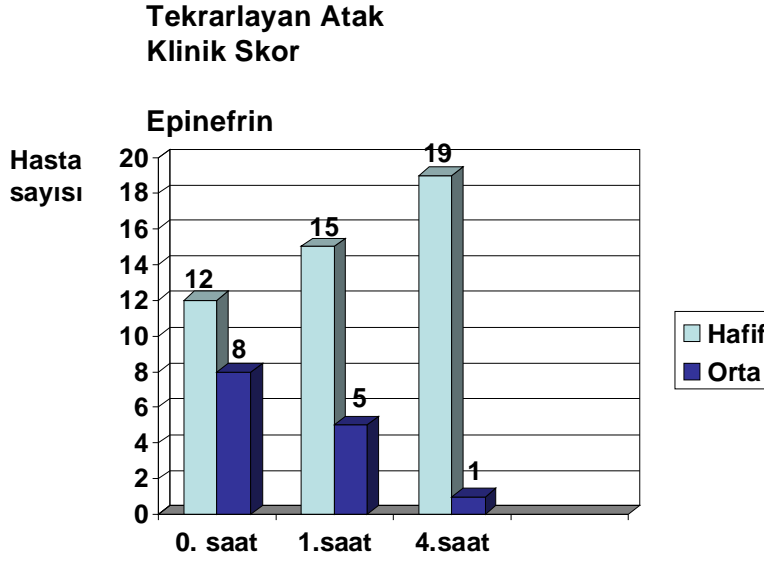
Tedaviden sonra 1'inci saatteki değerlendirmede hafif klinik skorda 15 (%75), orta klinik skorda beş (%25) hasta tespit edildi.

Tedaviden sonra 4'üncü saatin sonunda hafif klinik skordaki hasta sayısı 19'a (%95) yükselirken, orta klinik skordaki hasta sayısı bire (%5) düştü. İzlem sırasında herhangi bir hastanın klinik skoru ağırlaşmadı (Tablo 4.33 ve Grafik 4.11).

Tablo 4.33. Tekrarlayan atak epinefrin tedavi grubundaki hastaların 0'ıncı saat ile tedaviden sonra 1'inci ve 4'üncü saatlerdeki klinik skorları.

Klinik skor Epinefrin, n (%)	0.saat	1.saat	4.saat
Hafif	12 (%60)	15 (%75)	19 (%95)
Orta	8 (%40)	5 (%25)	1 (%5)
Ağır	-	-	-
Toplam	20 (%100)	20 (%100)	20 (%100)

Grafik 4.11. Tekrarlayan atak epinefrin tedavi grubunda 0'ıncı saat ile tedaviden sonra 1'inci ve 4'üncü saatlerdeki klinik skorlar.



Tekrarlayan atak Salbutamol tedavi grubunda başvuru sırasında hafif klinik skorda altı (%27), orta klinik skorda 16 (%73) hasta bulunuyordu.

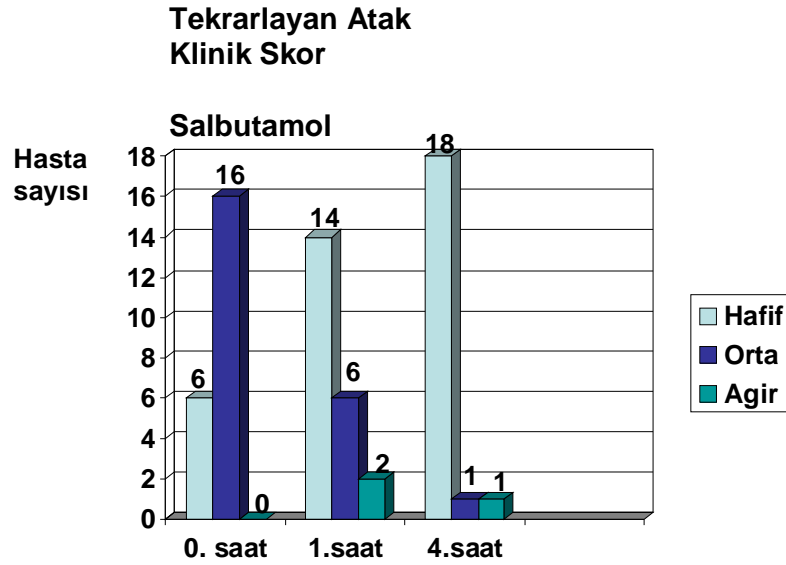
Tedaviden sonra 1'inci saatteki değerlendirmede hafif klinik skorda 14 (%64), orta klinik skorda altı (%27) hasta tespit edildi. İki hastanın (%9) klinik skorunun ağırlaşması üzerine kurtarma tedavisine geçilerek çalışma dışı bırakıldılar. Bu iki hastanın başvuru sırasındaki klinik skorları orta idi.

Dördüncü saatin sonundaki değerlendirmede hafif klinik skordaki hasta sayısı 18'e (%90) yükselirken, orta klinik skordaki hasta sayısı bire (%5) düştü. Bir hastanın (%5) klinik skorunda ağırlaşma olması nedeniyle kurtarma tedavisine geçildi (Tablo 4.34 ve Grafik 4.12). Klinik skoru ağırlaşan hastanın başvuru sırasındaki ve tedaviden sonraki 1'inci saatteki klinik skoru orta idi.

Tablo 4.34. Tekrarlayan atak salbutamol tedavi grubundaki hastaların 0'ncı saat ile tedaviden sonra 1'inci ve 4'üncü saatlerdeki klinik skorları.

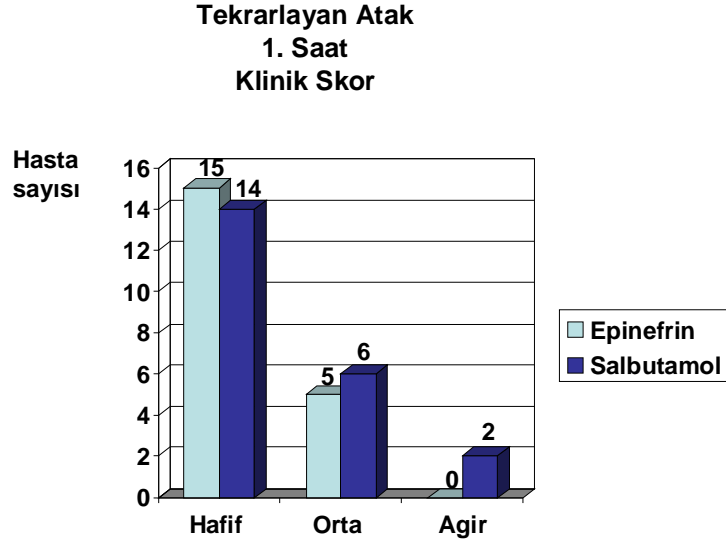
Klinik skor Salbutamol, n (%)	0.saat	1.saat	4.saat
Hafif	6 (%27)	14 (%64)	18 (%90)
Orta	16 (%73)	6 (%27)	1 (%5)
Ağır	-	2 (%9)	1 (%5)
Toplam	22 (%100)	20 (%100)	20 (%100)

Grafik 4.12. Tekrarlayan atak salbutamol tedavi grubundaki hastaların 0'ncı saat ile tedaviden sonra 1'inci ve 4'üncü saatlerdeki klinik skorları.



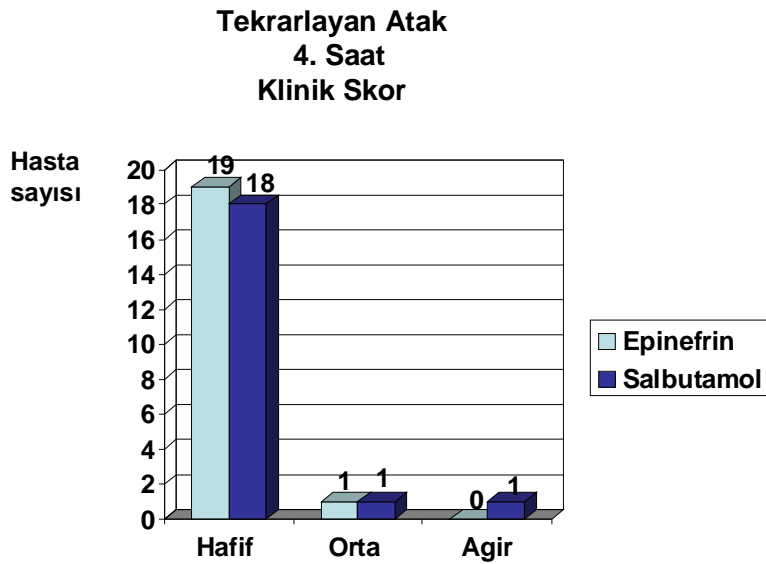
Epinefrin ve salbutamol tedavi grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında tedaviden sonra 1'inci saatin sonunda hafif ve orta klinik skorlu hasta sayısı bakımından tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$, Grafik 4.13).

Grafik 4.13. Tekrarlayan atak grubundaki hastaların tedavi gruplarına göre tedaviden sonra 1'inci saatin sonundaki klinik skorları.



Epinefrin ve salbutamol tedavi grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında tedaviden sonra 4'üncü saatin sonunda hafif ve orta klinik skorlu hasta sayısı bakımından tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$, Grafik 4.14).

Grafik 4.14. Tekrarlayan atak grubundaki hastaların tedavi gruplarına göre tedaviden sonra 4'üncü saatin sonundaki klinik skorları.



Tekrarlayan atak epinefrin tedavi grubunda üç hastaya (%15), salbutamol tedavi grubunda sekiz hastaya (%36) izlemleri sırasında oksijen tedavisi başlandı. Tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$, Tablo 4.35).

Tablo 4.35. Tekrarlayan atak grubunda tedavi gruplarına göre oksijen tedavisi verilen hastalar.

Oksijen tedavisi, n (%)	Epinefrin (n=20)	Salbutamol (n=22)
Başlandı	3 (%15)	8 (%36)
Başlanmadı	17 (%85)	14 (%64)
Toplam	20 (%100)	22 (%100)

Tekrarlayan atak salbutamol tedavi grubunda üç hastaya (%7) klinik skorunda ağırlaşma olması nedeniyle kurtarma tedavisine başvuruldu. Epinefrin tedavi grubunda ise herhangi bir hastanın klinik skorunda ağırlaşma görülmedi. Kurtarma tedavisine başvurma bakımından tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$, Tablo 4.36).

Tablo 4.36. Tekrarlayan atak grubunda tedavi gruplarına göre kurtarma tedavisi verilen hastalar.

Kurtarma tedavisi, n (%)	Epinefrin (n=20)	Salbutamol (n=22)
Verildi	-	3 (%7)
Verilmedi	20 (%100)	19 (%93)
Toplam	20 (%100)	22 (%100)

Hastaların Çocuk Acil Polikliniği'ndeki dört saatlik izlemleri sonunda, 4'üncü saatteki klinik skorları başvuruları sırasındaki klinik skorları ile karşılaştırıldığında, epinefrin tedavi grubunda yer alan 20 hastadan sekizinde (%40), salbutamol tedavi grubunda yer alan 22 hastadan 13'ünde (%59) klinik skorda iyileşme olduğu, klinik skorda iyileşme olması bakımından tedavi grupları arasında

istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi ($p>0.05$, Tablo 4.37).

Tablo 4.37. Tekrarlayan atak grubunda tedavi gruplarına göre klinik skorda iyileşme durumu.

Klinik skorda iyileşme, n (%)	Epinefrin (n=20)	Salbutamol (n=22)
Var	8 (%40)	13 (%59)
Yok	12 (%60)	9 (%41)
Toplam	20 (%100)	22 (%100)

Kan basıncı

Tekrarlayan atak grubunda yer alan hastaların 0'ncı saat, 1'inci saat ve 4'üncü saat ortalama sistolik kan basıncı değerleri bakımından tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.38).

Tablo 4.38. Tekrarlayan atak grubunda yer alan hastaların tedavi gruplarına göre 0'ncı saat ile tedaviden sonra 1'inci ve 4'üncü saatlerdeki ortalama sistolik kan basıncı değerleri.

Sistolik kan basıncı, mmHg	Epinefrin	Salbutamol	p
0.saat	96.7 ± 8.1	97.2 ± 7	>0.05
1.saat	97.2 ± 5.9	98.8 ± 5.9	>0.05
4.saat	97.5 ± 5.9	98.1 ± 6.2	>0.05

**Veriler ortalama ± standart sapma olarak gösterilmiştir.*

Tekrarlayan atak RSV negatif grupta başvuru sırasında hastaların sistolik kan basıncı değerleri bakımından tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken epinefrin tedavisi alan hastalarda tedaviden sonra 1'inci saatin sonunda ortalama sistolik kan basıncında bir artış olmadığı gibi, salbutamol tedavi grubu ile karşılaştırıldığında sistolik kan basıncı değerleri istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşük tespit edildi (Tablo 4.39).

Tablo 4.39. Tekrarlayan atak grubu RSV negatif hastaların tedavi gruplarına göre 0'ıncı saat ile tedaviden sonra 1'inci ve 4'üncü saatlerdeki sistolik kan basıncı değerleri.

Sistolik kan basıncı, mmHg	Epinefrin	Salbutamol	p
0.saat	99 ± 7.3 90 90-110	99 ± 7.1 100 80-110	>0.05
1.saat	95.5 ± 5.9 85 85-105	100.6 ± 4.1 100 90-110	<0.05
4.saat	97.5 ± 6.3 90 90-110	98.3 ± 6.1 100 90-110	>0.05

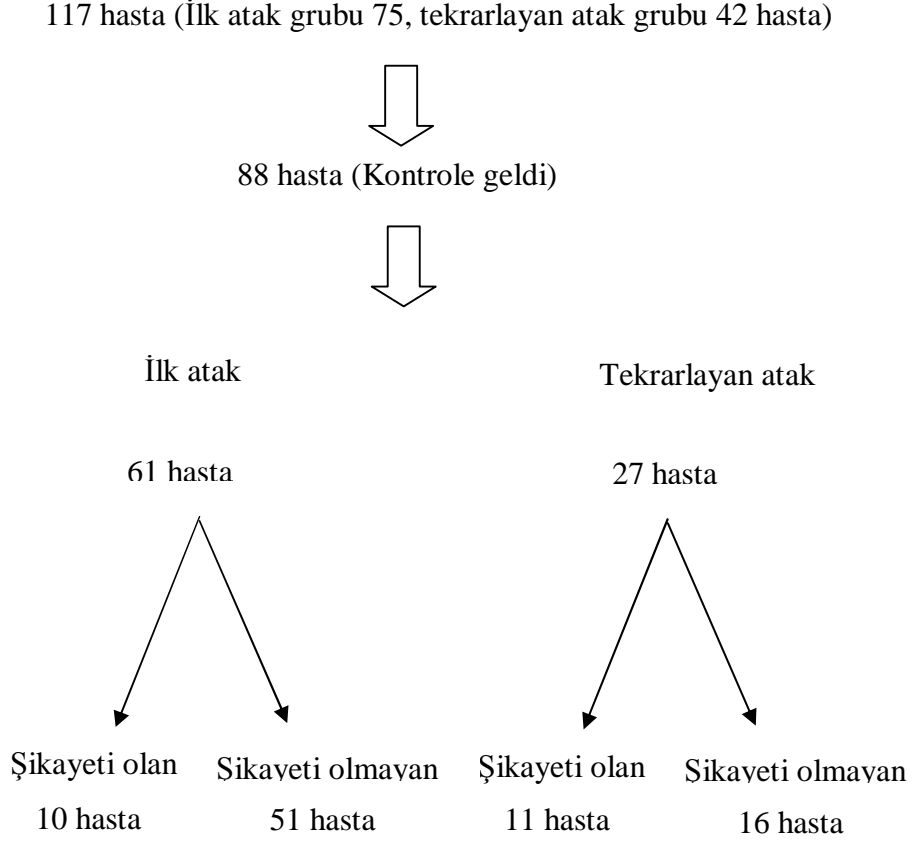
*Değerler ortalama ± standart sapma, ortanca, en düşük-en yüksek değerler olarak gösterilmiştir.

Çocuk Acil Polikliniği'nde uygulanan tedavi sırasında ve tedavi sonrasındaki dört saatlik izlemleri sırasında gerek ilk atak gerek tekrarlayan atak grubunda yer alan hastalarda titreme, solukluk, taşikardi, hipertansiyon, kusma veya huzusuzluk gibi belirgin bir yan etki görülmedi.

4.3. Hastaların Akut Bronşiyolitten Üç Ay Sonra Kontrol Değerlendirmesi

Çalışmaya dahil edilen 117 hastadan 88'i (%75,2) kontole gelirken, 29 hasta (%24,8) kontrole gelmedi. Kontrole gelen hastalardan 61'inin çalışma sırasında ilk atak grubuna, 27'sinin ise tekrarlayan atak grubuna dahil olduğu; 67'sinin son üç ay içinde solunum yolları ile ilgili herhangi bir şikayetinin olmadığı, fakat 21 hastanın aralıklı hırıltı, *wheezing* ve öksürük şikayetlerinin olduğu öğrenildi. Şikayeti olan 21 hastadan onunun ilk atak, 11'inin tekrarlayan atak grubunda yer aldığı buna göre ilk atak grubu hastalarının %16,3'ünün, tekrarlayan atak grubu hastalarının ise %40,7'sinin solunum yolları ile ilgili şikayetlerinin olduğu tespit edildi (Şekil 4.2).

Şekil 4.2. Kontrolde değerlendirilen hastalar.



İlk Atak Grubu Hastaların Üç Ay Sonra Kontrol Değerlendirmesi

Çalışmamız sırasında ilk atak grubunda yer alan 75 hastadan 61'i (%81.3) akut hastalıktan üç ay sonra gerçekleştirilen kontrolde değerlendirildi. Bu hastalardan onunun (%16.3) son üç ay içinde solunum yolları ile ilgili şikayetlerinin olduğu öğrenildi. Kontrolde değerlendirilen hastalardan son üç ay içinde solunum yolları ile ilgili *şikayeti olan* ve *şikayeti olmayan* hastaların özellikleri Tablo 4.40'ta gösterildi. Buna göre hastalar son üç ay içinde solunum yolları ile ilgili ***şikayeti olanlar*** ve ***şikayeti olmayanlar*** olmak üzere iki grup halinde değerlendirildiler.

Tablo 4.40. İlk atak grubu kontrolde değerlendirilen hastalar.

Genel özellikler	Şikayeti olanlar (n=10)	Şikayeti olmayanlar (n=51)	p
Yaş* , ay	7.4 ± 4.2 6.5 3-16	7.3 ± 4.6 7 2-21	>0.05
Cinsiyet K/E, n (%)	2/8 (%20/%80)	17/34 (%33/%67)	>0.05
RSV pozitif, n (%)	6 (%60)	16 (%31.3)	>0.05
Akciğer grafisi patolojik, n (%)	-	19 (%37.2)	<0.05
Beyaz küre sayısı* /mm ³	11550 ± 2575 11950 7800-16200	12311 ± 6221 11400 6300-46000	>0.05
Serum total IgE düzeyi yüksek, n (%)	5 (%50)	23 (%45)	>0.05
Çalışmada aldığı tedavi; n (%)			
Epinefrin	8 (%80)	22 (%43.2)	<0.05
Salbutamol	2 (%20)	29 (%56.8)	
Sigara dumanına maruz kalan, n (%)	7 (%70)	34 (%66.6)	>0.05
Ailede atopi öyküsü olan, n (%)	3 (%30)	13 (%25.4)	>0.05
Kalabalık ortamda yaşayan, n (%)	6 (%60)	31 (%60.7)	>0.05

* Ortalama ± standart sapma, ortanca ve en düşük-en yüksek değerler olarak gösterildi.

Klinik olarak çok anlamlı olmasa da **şikayeti olmayanlar** grubunda patolojik akciğer grafisi sıklığının daha fazla olduğu tespit edildi. Çalışmamız sırasında uygulanan tedaviye verilen klinik cevaplar tekrar gözden geçirildiğinde; tedavi sonrasında 1'inci saat ve 4'üncü saatlerdeki değerlendirmelerde ortalama oksijen saturasyonu, ortalama solunum sayısı ve ortalama nabız sayısı değerleri bakımından **şikayeti olanlar** ve **şikayeti olmayanlar** arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05).

Klinik skorlar bakımından yapılan değerlendirmede ise **şikayeti olanlar**

grubunda; başvuru sırasında hafif skorda dört, orta skorda altı hasta; tedaviden sonra 1'inci saatin sonunda hafif skorda üç, orta skorda altı, ağır skorda bir hasta; tedaviden sonra 4'üncü saatin sonunda ise hafif skorda yedi, orta skorda bir ve ağır skorda bir hasta olduğu saptandı (Tablo 4.41)

Tablo 4.41. İlk atak grubu kontrole gelen ve *şikayeti olanlar* grubunda değerlendirilen hastaların çalışmamız sırasındaki klinik skorları.

Klinik skor, n (%)	0.saat	1.saat	4.saat
Hafif	4 (%40)	3 (%30)	7 (%78)
Orta	6 (%60)	6 (%60)	1 (%11)
Ağır	-	1 (%10)	1 (%11)
Toplam	10	10	9

Şikayeti olmayanlar grubunda ise başvuru sırasında hafif skorda 18, orta skorda 33 hasta; tedaviden sonra 1'inci saatin sonunda hafif skorda 29, orta skorda 20, ağır skorda iki hasta; tedaviden sonra 4'üncü saatin sonunda ise hafif skorda 42, orta skorda yedi hasta olduğu saptandı (Tablo 4.42).

Tablo 4.42. İlk atak grubu kontrole gelen ve *şikayeti olmayanlar* grubunda değerlendirilen hastaların çalışmamız sırasındaki klinik skorları.

Klinik skor, n (%)	0.saat	1.saat	4.saat
Hafif	18 (%35.3)	29 (%56.8)	42 (%85.7)
Orta	33 (%64.7)	20 (%39.2)	7 (%14.3)
Ağır	-	2 (%4)	-
Toplam	51	51	49

Tekrarlayan Atak Grubu Hastaların Üç Ay Sonra Kontrol Değerlendirmesi

Çalışmamız sırasında tekrarlayan atak grubunu oluşturan 42 hastadan 27'si (%64.2) akut hastalıktan üç ay sonra gerçekleştirilen kontrolde değerlendirildi. Bu hastalardan 11'inin (%40.7) son üç ay içinde solunum yolları ile ilgili şikayetlerinin olduğu öğrenildi. Kontrolde değerlendirilen hastalardan son üç ay içinde solunum yolları ile ilgili *şikayeti olan* ve *şikayeti olmayan* hastaların özellikleri Tablo 4.43'te gösterildi.

Tablo 4.43. Tekrarlayan atak grubu kontrolde değerlendirilen hastalar

Genel özellikler	Şikayeti olanlar (n=11)	Şikayeti olmayanlar (n=16)	p
Yaş*, ay	10.4 ± 5 10 5-22	15.4 ± 8.2 13 4-32	>0.05
Cinsiyet, Kız/Erkek, n (%)	1/10 %9.1/%90.9	7/9 %43.8/%56.2	>0.05
RSV pozitif, n (%)	3 (%27.3)	7 (%43.8)	>0.05
Akciğer grafisi patolojik, n (%)	3 (%27.3)	12 (%75)	<0.05
Beyaz küre sayısı*, /mm ³	13854 ± 3246 13800 9800-21700	11012 ± 3253 11200 6100-16900	>0.05
Serum total IgE düzeyi yüksek,(n %)	6 (%54.5)	3 (%18.8)	>0.05
Çalışmada aldığı tedavi: n (%)			
Epinefrin	6	8	>0.05
Salbutamol	5	8	
Sigara dumanına maruziyet olması, n (%)	7 (%63.6)	7 (%43.8)	>0.05
Ailede atopi öyküsü, n (%)	6 (%54.5)	2 (%12.5)	<0.05
Kalabalık ortamda yaşamak, n (%)	9 (%81.8)	13 (%81.3)	>0.05

*Ortalama ± standart sapma, ortanca ve en düşük-en yüksek değerler olarak gösterildi.

Şikayeti olanlar grubunda ailede atopi öyküsünün olması durumunun anlamlı

olacak şekilde daha sık olduğu, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber *şikayeti olanlar* grubunda beyaz küre sayısının daha yüksek olduğu ve klinik olarak çok anlamlı olmasa da *şikayeti olmayanlar* grubunda patolojik akciğer grafisi sıklığının daha fazla olduğu tespit edildi. Çalışmamız sırasında uygulanan tedaviye verilen klinik cevaplar; oksijen saturasyonu, solunum sayısı, nabız sayısı ve klinik skordaki değişiklikler şeklinde tekrar gözden geçirildiğinde, tedaviden sonra 1'inci ve 4'üncü saatlerdeki ortalama oksijen saturasyonu, ortalama solunum sayısı ve ortalama nabız sayısı bakımından *şikayeti olanlar* ve *şikayeti olmayanlar* arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

Şikayeti olanlar grubunda yer alan hastaların çalışmamız sırasındaki klinik skorları gözden geçirildiğinde; başvuru sırasında hafif klinik skorda yedi, orta klinik skorda dört hasta; tedaviden sonra 1'inci saatin sonunda hafif klinik skorda on, orta klinik skorda bir hasta; tedaviden sonra 4'üncü saatin sonunda ise hastaların hepsinin hafif klinik skorda olarak değerlendirildikleri tespit edildi (Tablo 4.44).

Tablo 4.44. Tekrarlayan atak grubu kontrole gelen ve *şikayeti olanlar* grubunda değerlendirilen hastaların çalışmamız sırasındaki klinik skorları

Klinik skor, n (%)	0.saat	1.saat	4.saat
Hafif	7 (%63.6)	10 (%90.9)	11 (%100)
Orta	4 (%36.3)	1 (%9)	-
Ağır	-	-	-
Toplam	11	11	11

Şikayeti olmayanlar hasta grubunda ise başvuru sırasında hafif klinik skorda dokuz, orta klinik skorda yedi hasta; tedaviden sonra 1'inci saatin sonunda hafif klinik skorda sekiz, orta klinik skorda yedi, ağır klinik skorda bir hasta; tedaviden sonra 4'üncü saatin sonunda hafif klinik skorda 13, orta klinik skorda iki hasta olduğu tespit edildi (Tablo 4.45).

Tablo 4.45. Tekrarlayan atak grubu kontrole gelen ve *şikayeti olmayanlar* grubunda

değerlendirilen hastaların çalışmamız sırasındaki klinik skorları

Klinik skor, n (%)	0.saat	1.saat	4.saat
Hafif	9 (%56.2)	8 (%50)	13 (%86.6)
Orta	7 (%43.8)	7 (%43.8)	2 (%13.4)
Ağır	-	1 (%6.2)	-
Toplam	16	16	15

İlk atak ile tekrarlayan atak grubunda yer alan hastalar cinsiyet, RSV pozitifliği, sigara dumanına maruz kalma, anne sütü alma, ailede atopi öyküsünün olması ve kalabalık ortamda yaşama bakımından değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 4.46).

Tablo 4.46. İlk atak ve tekrarlayan atak grupları arasında olası risk faktörleri açısından fark olup olmadığının değerlendirilmesi

Risk faktörleri	İlk atak (n=75)	Tekrarlayan atak (n=42)	p
Cinsiyet, n (%)			
Kız	27 (%36)	12 (%28.6)	>0.05
Erkek	48 (%64)	30 (%71.4)	
RSV pozitifliği, n (%)	31 (%41.3)	17 (%40.5)	>0.05
Sigara dumanına maruziyet, n (%)	47 (%62.7)	27 (%64.3)	>0.05
Anne sütü alma, n (%)	71 (%94.7)	42 (%100)	>0.05
Ailede atopi öyküsü, n (%)	16 (%21.3)	8 (%19)	>0.05
Kalabalık ortamda yaşama, n (%)	49 (%41.9)	34 (%29.1)	>0.05
IgE yüksekliği, n (%)	33 (%44)	14 (%33)	>0.05

Çalışma sırasında klinik skorlarında ağırlaşma olup kurtarma tedavisi verilen hastalar klinik skorlarında ağırlaşma olmayan hastalarla cinsiyet, sigara dumanına olan maruziyet, anne sütü alma, ailede atopi öyküsünün olması ve kalabalık ortamda yaşama bakımından karşılaştırıldıklarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Bununla beraber kurtarma tedavisi verilen hastalarda RSV

pozitifliğinin %75, kurtarma tedavisi almayan hastalardaki RSV pozitifliğinin ise %38.5 olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi (Tablo 4.47).

Tablo 4.47. Çalışmamız sırasında kurtarma tedavisi alan ve almayan hastaların karşılaştırılması.

Risk faktörleri	Kurtarma tedavisi alan (n=8)	Kurtarma tedavisi almayan (n=109)	p
Cinsiyet, n (%)			
Kız	4 (%50)	35 (%32.1)	>0.05
Erkek	4 (%50)	74 (%67.9)	
RSV pozitifliği, n (%)	6 (%75)	42 (%38.5)	<0.05
Sigara dumanına maruziyet, n (%)	5 (%62.5)	69 (%63.3)	>0.05
Anne sütü alma, n (%)	8 (%100)	105 (%96.3)	>0.05
Ailede atopi öyküsü, n (%)	1 (%12.5)	23 (%21.1)	>0.05
Kalabalık ortamda yaşama, n (%)	7 (%87.5)	76 (%69.7)	>0.05

5. TARTIŞMA

Prospektif, randomize, çift kör şekilde gerçekleştirilen bu çalışmanın sonucunda akut bronşiyolit hastalarında en sık viral etiyolojinin RSV olduğu; hafif veya orta şiddetli akut bronşiyolit hastalarında gerek salbutamol gerek epinefrinin bronkodilatör olarak kullanılabilmesi; bu iki tedavinin hastalar üzerinde benzer erken dönem klinik etkilere sahip olduğu; bu ilaçların kullanımı sonrasında hastaların ortalama yüzde oksijen saturasyon değerlerinde yükselme, ortalama solunum sayısı değerlerinde azalma ve klinik skorlarında iyileşme olduğu; bahsedilen izlem parametreleri bakımından epinefrin ve salbutamol tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bu sebeple akut bronşiyolit tedavisinde inhale epinefrinin de en az inhale salbutamol kadar güvenli ve etkili bir şekilde kullanılabilmesi gösterilmiştir.

Akut bronşiyolit tanısının tipik öykü ve fizik muayene bulgularına dayanan klinik bir tanı olması ve bu konuda tanısız olan altın standart bir testin olmaması nedeniyle çalışmalarda özellikle vakaların tanımlanmasında güçlükler yaşanmaktadır. Tanı aşamasında bazı çalışmalarda takipne, wheezing ve retraksiyon gibi fizik muayene bulguları ile oksijen saturasyon değerleri kullanılırken bazı çalışmalarda sadece hastaların akut bronşiyolit ile uyumlu belirti ve bulgularının olması yeterli kabul edilmiştir (112). Biz çalışmamızda akut bronşiyolit tanısını tipik öykü ve fizik muayene bulguları ışığında koyduk. Tanı aşamasında herhangi bir laboratuvar testi kullanmadık.

Akut bronşiyolit ile ilgili yapılan klinik denemelerin bir çoğunda dahil edilme kriterleri arasında; yaş, semptomların süresi, konjenital kalp hastalığı ve kronik akciğer hastalığı gibi eşlik eden diğer hastalık durumları, daha önceden bronşiyolit atağı geçirip geçirmediği, hastalık şiddeti ve RSV ile enfekte olmak gibi faktörler dikkate alınmıştır (112). Biz çalışmamıza daha önceden doktor tanılı akut bronşiyolit geçirmiş ya da geçirmemiş, yaşı iki-otuz iki ay arasında olan, eşlik eden kronik bir hastalığı olmayan, gestasyonel yaşı 34 haftanın üzerinde olan, başvuru sırasında antibiyotik, bronkodilatör veya kortikosteroid tedavilerinden herhangi birini kullanmayan, hafif veya orta şiddetli akut bronşiyolit hastalarını dahil ettik.

Akut bronşiyolit ile ilgili yapılmış olan pek çok çalışmaya sadece RSV ile

enfekte çocuklar dahil edilse de (112), bizim çalışmamızda RSV ile enfekte olma durumu çalışmaya dahil edilme kriterleri arasında yer almadı. Çalışmanın birincil hedeflerinden biri olarak akut bronşiyolit klinik tablosunda başvuran hastalardaki RSV sıklığının tespit edilmesi planlandı. Bunun dışında çalışmamızın diğer hedefleri arasında akut bronşiyolit tedavisinde artık neredeyse rutin bir şekilde uygulanan salbutamolün dışında hem daha ucuz hem de daha kolay ulaşılabilir bir ilaç olan epinefrinin de kullanılıp kullanılmayacağını test etmek yer aldı.

Yapılan diğer çalışmalarda plasebo olarak kullanılan serum fizyolojinin pulmoner iritandan özellikte olduğu ve kullanımını durumunda hastalarda hipoksiye veya bronkokonstriksiyona yol açabileceği belirtilmiştir (141). Bu durumun diğer tedavi gruplarında söz konusu olan klinik etkilerin ve iyileşmenin daha belirgin bir şekilde ortaya çıkması ile sonuçlanacağını göz önünde bulundurarak çalışmamız sırasında herhangi bir gruba plasebo olarak serum fizyolojik vermedik.

Pek çok çalışmada klinik skor şeklinde değerlendirilen hastalık şiddeti hem çalışmanın başında ölçülen bağımsız bir değişken olarak hem de uygulanan tedavinin neden olduğu değişikliklerin belirlenmesinde kullanılan bağımlı bir parametre olarak kullanılmaktadır. Bu amaçla değişik skorlama sistemlerinden yararlanılmaktadır (138, 142, 150). Biz çalışmamızda oksijen saturasyon değeri, solunum sayısı değeri ve yardımcı kasların solunuma katılım derecesini dikkate alan ve daha önce çok merkezli ve geniş kapsamlı bir çalışmada kullanılan klinik skorlama sistemini kullandık (124).

Akut bronşiyolitinin en sık yaşamın ilk iki-altı ayları arasında (62, 63) ve sıklıkla da erkek çocuklarda (1, 6, 7, 37, 106) görüldüğü bildirilmektedir. Wheezing insidansının ilk iki ay içinde ve iki yaşından sonra belirgin olarak azaldığı, bu durumun solunum yolu çapı ile ilgili olduğu fakat esas olarak birtakım immünolojik faktörlerin etkili olduğu (106); erkek cinsiyetin yaşamın ilk bir yılı içinde maksimum ekspiratuar akımda azalmaya yatkınlık oluşturduğu bunun sonucunda da wheezing gelişimi açısından bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Bizim çalışmamızda da hastaların %39'unun iki-altı ay arasında olduğu ve %67'sini erkek, %33'ünü kız çocukların oluşturduğu görüldü.

Akut bronşiyolit gelişimi ve ağır klinik seyir için yoksulluk, kalabalık ortamda yaşama ve sigara dumanına maruz kalmak gibi birtakım çevresel faktörlerin

etkili olduğu (4, 74, 106), özellikle aile içinde veya gebelik sırasında sigara içiciliğinin maksimum ekspiratuar akımda azalmaya yol açarak wheezing gelişimi için risk faktörü oluşturduğu bilinmektedir (186). Pasif sigara içiciliği ile akut bronşiyolit arasındaki ilişki ilk kez Reese tarafından pasif sigara inhalasyonunun objektif bir göstergesi olan cotinine'nin idrardaki düzeyleri kullanılarak gösterilmiştir (197). Ailede sigara içilmesiyle çocukta akut bronşiyolit gelişmesi arasında kuvvetli bir ilişki bulunmuştur (4). Bizim çalışmamızda yer alan hastaların %63'ünün (n=74) ev içinde sigara dumanına maruz kaldığı, bunlardan %40,1'inin (n=47) ilk atak grubunda, %59,9'unun (n=70) ise tekrarlayan atak grubunda yer aldığı öğrenildi. Tekrarlayan atak grubunda sigara dumanına maruz kalma oranının ilk atak grubuna göre daha yüksek oranda tespit edilmesi istatistiksel olarak anlamlı bir fark yaratmasa da sigara dumanı maruziyetinin bu çocuklardaki wheezing ataklarının tekrarlaması ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Akut bronşiyolitin en sık etkeni oldukça bulaşıcı bir virüs olan RSV'dir. Yapılan bir çalışmada RSV'ye bağlı alt solunum yolu enfeksiyonu geçirme riski ile ev içinde oda başına iki veya daha fazla kişi düşmesi arasında önemli bir ilişki saptanmıştır (34). Buna göre oda başına düşen kişi sayısının kalabalıklık göstergesi olarak kabul edilmesi durumunda, çalışmamıza katılan hastaların %71'inin (n=83) oda başına iki veya daha fazla kişinin düştüğü ortamlarda yaşadığı, bunlardan %59'unun (n=49) ilk atak grubunda, %41'inin (n=34) tekrarlayan atak grubunda yer aldığı saptandı. Tekrarlayan atak grubunda kalabalıklık oranının ilk atak grubuna göre daha yüksek oluşu bu çocuklardaki akut bronşiyolit ataklarının tekrarlamasında kalabalık ortamda yaşamının etkili bir faktör olabileceğini düşündürmektedir.

Anne sütü ile beslenmenin özellikle RSV'nin sebep olduğu wheezing ve alt solunum yolu enfeksiyonlarında koruyucu özellikte olduğu; bu koruyucu etkinin enfeksiyonun gelişimini önlemek şeklinde değil, gelişen enfeksiyonun daha hafif seyretmesini sağlamak şeklinde olduğu bilinmektedir (106). Kolostrumda çoğunluğunu sekretuar IgA'nın sağladığı RSV nötralize edici aktivitenin olduğu, anne sütü ile beslenen bebeklerde RSV'ye özgül lenfoproliferatif cevabın baskılanabileceği, bu durumun da niye bu bebeklerin bu enfeksiyonlardan daha az etkilendiklerini açıklayabileceği ileri sürülmektedir (106). Yapılan bir çalışmada hayatın ilk iki ayında hiç anne sütü almayanlarda RSV bronşiyoliti geçirme riskinin

%5.1, anne sütü ile beraber formula mama alanlarda ise bu oranın %2.9 olduğu saptanmıştır (34). Bizim çalışmamızda ilk atak grubu hastalarının % 94.6'sının, tekrarlayan atak grubu hastalarının ise %100'ünün anne sütü aldığı tespit edildi. Çalışmamızda hastaneye akut bronşiyolit dışındaki nedenlerle başvuran hastalardan oluşan bir kontrol grubu yer almadığı için anne sütü almanın akut bronşiyolit gelişmesinde bir risk faktörü olup olmadığı konusunda herhangi bir karşılaştırma yapılamadı.

Atopi ve viral wheezing arasındaki ilişkiye yönelik yapılan çalışmaların sonuçları çelişkili olsa da (106), RSV bronşiyoliti ile kişisel atopi öyküsü arasında veya ailede atopi veya astım hastalığı öyküsü arasında tam olarak bir ilişki olmadığını ileri süren görüşler vardır (192). Bu durumun muhtemel sebepleri arasında çok küçük çocuklarda atopinin tanımlanmasının ve teşhis edilmesinin güçlüğü yer almaktadır. İlk bir yıl içinde wheezing gelişimi ile kord kanındaki IgE düzeyleri arasında ters bir korelasyon olduğu, yaşamın ikinci yılında böyle bir ilişkinin olmadığı, üçüncü yıl ise ilişkinin tamamen tersine döndüğü ve atopi riskinin doğrudan serum IgE düzeyleri ile ilişkilendirildiği bildirilmektedir (106). İlginç bir şekilde son zamanlarda yapılan çalışmalar erken dönemde geçirilen viral enfeksiyonların ilerleyen yaşlarda atopi gelişimi üzerinde birtakım koruyucu etkilerinin olduğunu gösterir şekilde sonuçlanmıştır (198). Erken çocukluk döneminde geçirilen herpetik stomatit, su çiçeği ve exanthema subitum gibi komplike olmamış viral enfeksiyonların ve wheezing'in eşlik etmediği soğuk algınlıklarının wheezing gelişime karşı koruyucu olduğu ileri sürülmektedir (199).

Atopi öyküsü gıda, ilaç veya inhalasyon antijenine karşı gelişen alerjik rinit ve/veya akut ürtiker ve/veya döküntü, serum IgE düzeylerinde yükseklik, eozinofili, ailede atopi veya astım hastalığı öyküsü olması doğrultusunda tespit edilebilmektedir. Çalışmamızda yer alan hastaların %21'inde (n=24) birinci derece akrabalarda atopi öyküsü saptanırken hastaların hiç birisinde kişisel atopi öyküsü saptanmadı. İlk atak grubunda hastaların %21.3'ünde (n=16); tekrarlayan atak grubunda ise hastaların %19'unda (n=8) ailede atopi öyküsü pozitif olarak bulundu. Gerek ilk atak gerek tekrarlayan atak gruplarında ailede atopi öyküsü olması bakımından epinefrin ve salbutamol tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

İlk atak grubu hastalarının %44'ünde(n=33); tekrarlayan atak grubu hastalarının ise %33'ünde (n=14) serum total IgE düzeylerinin normalin üzerinde olduğu saptandı. Her iki atak grubunda da tedavi grupları arasında anlamlı fark saptanmamakla beraber serum total IgE düzey yüksekliğinin ilk atak grubu hastaları arasında daha sık olduğu görüldü.

Akut bronşiyolit ile ilgili yapılan çalışmalarda tam kan sayımı tetkikinin daha sıklıkla tedavi ve kontrol gruplarının başlangıç aşamasında benzer özellikte olup olmadığını göstermek amacıyla yapıldığı, bu çalışmaların bir çoğunda tam kan sayımı sonuçlarının rapor bile edilmedikleri bildirilmiştir (112). Bununla beraber genel olarak tam kan sayımı tetkiki daha çok hastaların bakteriyel bir enfeksiyon açısından değerlendirilmeleri sırasında yapılmaktadır. Literatürde özellikle vücut sıcaklığı yüksek olan çocuklarda yapılan çalışmaların sonuçları doğrultusunda; hastaların tam kan sayımı sonuçlarının kullanılan cut-off değerlere göre değişkenlik gösterdiği ve beyaz küre sayısının yüksek oluşunun tek başına bakteriyel bir enfeksiyonu göstermekte oldukça düşük özgünlüğünün olduğu bildirilmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda beyaz küre sayısı ile radyolojik bulgular arasında bir korelasyon kurulmaya çalışılmış, buna göre beyaz küre sayısı 10000-15000/mm³ olan hastalarda akut bronşiyolitten çok lobar ya da bronkopnömoni tespit edildiği belirtilmiştir (112). Bizim çalışmamızda ise hastaların ortanca beyaz küre sayısı 11200 /mm³ olarak tespit edildi. Hastaların %64'ünde (n=75) beyaz küre sayısı >10000/mm³ olsa da bu hastalardan sadece üçünde lobar infiltrasyon saptandı.

Akut bronşiyolit sırasında direk akciğer grafi çekmek için kesin endikasyonlar olmayıp genel olarak radyoloji bulgularının hastalığın klinik şiddetini yansıtmadığı (114, 116), akciğer grafisi çekilen akut bronşiyolit hastalarının daha sık bir şekilde antibiyotik ile tedavi edilmeye çalışıldığı yönünde bir takım gözlemler vardır (115).

Akut bronşiyolitte tanısal laboratuvar testlerinin değerlendirildiği sistematik bir derlemede akciğer grafilerinin hastaların bazal değerlendirilmeleri sırasında elde edildiği ve bu grafilerin çalışmaların çoğunluğunda rapor bile edilmedikleri ve genel olarak hastalık derecesiyle ilişkilendirilmedikleri tespit edilmiştir (112). Bununla beraber özellikle ilk kez wheezing ile başvuran hastalarda alt solunum yollarında kısmi bir obstrüksiyona yol açabilecek pnömoni, yabancı cisim aspirasyonu,

konjenital kalp hastalığı, gastroöfageal reflü, kistik fibrozis gibi hastalıkların dışlanabilmesi için akciğer grafisinin gerektiğini savunan görüşler de mevcuttur (111, 114). Yardımcı solunum tekniklerinin kullanıldığı hastalarda veya tanıda şüphe olması durumunda da akciğer grafisinden faydalanılabilir (17, 18). Direk akciğer grafilerinde normal görünüm veya diyaframda düzleşme, peribronşiyol kalınlaşma, yama şeklinde veya yaygın atelettazi, segmental kollaps veya havalanma fazlalığı olabilir. Havalanma fazlalığı sık karşılaşılan bir radyoloji bulgusudur. Akciğer grafisinde atelettazi olan hastaların klinik seyirlerinin daha ağır olduğu yönünde çalışmalar olsa da (200), radyolojik bulgular ile klinik skor arasında herhangi bir korelasyonun olmadığını ileri süren çalışmalar da vardır (201). Bizim çalışmamızda radyolojik olarak iki yönlü akciğer grafisi ile değerlendirilen hastaların %57'sinde (n=67) normal akciğer grafisi bulguları; %43'ünde (n=50) patolojik bulgular tespit edildi. Patolojik bulgular arasında en sık olarak ilk atak grubunda peribronşiyal kalınlaşma (n=15) ve havalanma fazlalığı (n=13), tekrarlayan atak grubunda da benzer şekilde peribronşiyal kalınlaşma (n=11) ve havalanma fazlalığı bulguları (n=9) tespit edildi.

Çalışmamız sırasında klinik skorları ağırlaşmış kurtarma tedavisi verilen hastalar da dahil olmak üzere hastaların hiçbirinde atelettazi tespit edilmedi. Kurtarma tedavisi verilen hastaların akciğer grafilerinde ilk atak grubunda bir hastada havalanma fazlalığı ve peribronşiyal kalınlaşma tespit edilirken, tekrarlayan atak grubunda bir hastada peribronşiyal kalınlaşma ve bir hastada da peribronşiyal infiltrasyon saptandı. Bu sonuçlar doğrultusunda biz de çalışmamızda klinik skorda ağırlaşma ile akciğer grafisinde patolojik bulgular arasında herhangi bir ilişki tespit etmedik.

Daha önce de belirtildiği gibi akut bronşiyolit de dahil olmak üzere alt solunum yolu enfeksiyonu etkenleri arasında en önemli viral patojen RSV'dir (1-3, 6-11, 36, 37-39). Akut viral bronşiyolit vakalarının yaklaşık olarak %40-90'ından RSV sorumludur (11). RSV dışında PIV, hMPV, influenza virüs, RV, adenovirüs, Mycoplasma pneumoniae, Herpes simplex ve kabakulak virüsleri de akut bronşiyolite neden olabilmektedir. RSV'nin etken olarak gösterilmesi durumunda klinik yönetimde veya sonuçlarda belirgin bir farklılık olmasa da pek çok sağlık kurumunda hastaneye yatan hastalarda özellikle nazokomiyel bulaşın önlenmesi

ve RSV pozitif hastaların izole edilebilmesi için RSV'nin tespit edilmeye çalışıldığı testler yapılmaktadır (112).

RSV'nin tespit edilebilmesi amacıyla virüs kültürü, direk immünofloresan, polimeraz zincir reaksiyonu ve antikor titreleri kullanılmaktadır. Bu testlerin duyarlılığı %80-90 arasında değişmektedir (202). Pek çok laboratuvar için immünofloresan altın standart test olarak kabul edilse de virüs hücre kültürünün, enzim immüno-assay ve immünofloresan yöntemi ile karşılaştırıldığında altın standart test olduğu bildirilmiştir (203). Virüs kültürleri, enzim immüno-assayleri ve direk immünofloresan yöntemleri için örneklerin nazofarengeal sürüntü yerine nazofarengeal aspirasyon şeklinde alınmasının daha fazla pozitif sonuçla sonuçlandığı bildirilmektedir.

Biz çalışmamızda hastalardan RSV, adenovirüs, influenza A, influenza B, parainfluenza tip 1, parainfluenza tip 2 ve parainfluenza tip 3'ü tespit edebilmek amacıyla hastalardan alınan nazofarengeal aspirasyon örneklerini direk immünofloresan yöntemi ile inceledik. Buna göre hastaların %41'inde (n=48) RSV tespit edilirken, %49'unda (n=57) herhangi bir viral etken tespit edilmedi.

ABD de dahil olmak üzere pek çok ülkede klinik olarak akut bronşiyolit geçirmekte olduğu düşünülen çocuklarda diğer bakteriyel enfeksiyonların araştırılıp araştırılmaması gerektiği yönünde farklı görüşler olsa da özellikle RSV'nin hızlı bir şekilde tespit edilemediği durumlarda bu durum önem kazanmaktadır. Akut bronşiyolit ile ilgili çalışmaların değerlendirildiği bir meta-analizde ilk kez bronşiyolit atağı ile başvuran hastalarda rutin bir şekilde nazofarengeal yıkama suyunda RSV antijeninin tespit edilmeye çalışılmasının gereksiz bir uygulama olduğu savunulsa da etkenin saptanabildiği vakalarda hastaların gereksiz yere sepsis değerlendirmesine maruz kalmayacakları, hastalık yönetiminin daha öngörülür bir şekilde yapılabileceği ve nazokomiyel bulaşın önlenmesi için hastaların izole edilebilecekleri bildirilmektedir (117).

Akut bronşiyolit tedavisi ile ilgili yapılan çalışmaların bir kısmında tekrarlayan akut bronşiyolit geçiren hastalar ile ilk kez akut bronşiyolit geçiren hastalar beraber değerlendirilmektedir. Bununla beraber tekrarlayan akut bronşiyolit atağı ile başvuran ve fizik muayenesinde wheezing tespit edilen hastaların bir kısmı geleceğin astım hastaları oldukları için ve bu hastaların genel olarak bronkodilatör

tedaviye yanıtlarının iyi olduğu bilindiği için çalışma sonuçları zaman zaman yanıltıcı olabilmektedir. Bizim çalışmamızda çalışmaya dahil edilen hastalar ilk atak ve tekrarlayan atak hasta grupları olmak üzere ilaç cevapları bakımından daha doğru değerlendirilebilmeleri amacıyla ayrı gruplar halinde incelendiler.

Acil serviste gerçekleştirilen çalışmalarda genel olarak hastaların uygulanan tedavi sonrasında çok kısa bir süre izlendikleri, hastaların erken dönemdeki bir takım klinik yanıtlarının değerlendirildiği ve acil servisten taburculuk sonrasında olan acil servise tekrar başvuru sıklığının pek incelenmediği bilinmektedir. Biz çalışmamızda hastaları uygulanan tedavi sonrasında dört saat süresince Çocuk Acil Polikliniği'nde izledik ve bu süre boyunca hastaların klinik skorlarını ve vital bulgularını kaydettik. Bununla beraber hastaları akut bronşiyolit atağından üç ay sonra tekrar aynı hekim tarafından değerlendirilmek üzere Çocuk Göğüs Hastalıkları Ünitesi'ne kontrole çağırdık.

Akut bronşiyolitte bazı hasta alt gruplarının uygulanan beta2 agonist tedavisine yanıtlarının farklı olabileceği bildirilmiştir. Bu konu ile ilgili olarak hastaların yaşının, virüs tipinin, başvuru sırasındaki klinik skorun ve başvuru öncesindeki ortalama hastalık süresinin bilinmesinin anlamlı olabileceği düşünülmektedir. Özellikle hastalığın erken dönemlerinde başvuran hastaların beta2 agonist tedavisine daha iyi yanıt verebileceği ileri sürülmektedir (131).

Akut bronşiyolitte klinik bulguların tipik olarak üç-beş gün öncesinden başladığı, genel olarak belirtilerin burun akıntısı, öksürük ve düşük dereceli ateş gibi üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları şeklinde olduğu, bu belirtileri ise bir kaç gün içinde solunum sayısında artma, göğüste retraksiyonlar ve wheezing gibi alt solunum yolu enfeksiyonu bulgularının izlediği bilinmektedir (1, 59, 108). Bizim çalışmamızda yer alan hastaların hastaneye başvuruları sırasında hastalık sürelerinin ortalama 5.4 ± 4.3 gün olduğunu; hastaların %78'inin (n=91) bir haftanın altında, %22'sinin (n=26) ise bir-dört haftadır devam eden solunum yolu şikayetleriyle başvurduğunu öğrendik.

Akut bronşiyolit tedavisinde destek tedavisi esastır (1, 8, 17-20, 24, 108, 119-122, 139). Bununla beraber başta bronkodilatör tedavisi olmak üzere farklı tedavi seçenekleri üzerinde durulmaktadır. Yine de değişik medikal tedavilerin denendiği çalışmaların sonuçları çelişkili ve değişken olup konu ile ilgili kesin bir görüş

birliğine varılamamıştır (1, 2, 7, 16, 19, 20, 22, 65, 119, 122, 124, 138, 195, 204).

Akut bronşiyolit ve astım hastalığı semptom ve bulguları arasındaki benzerlik nedeniyle tedavide bronkodilatör ilaçlar kanıta dayalı kesin veriler olmasa da hekimler tarafından yaygın olarak kullanılmaktadır (83). Astım hastalığındaki solunum yolu obstrüksiyonunun nedeninin enflamasyon, bronkospazm ve havayolu aşırı duyarlılığı; akut bronşiyolitteki nedenin ise terminal bronşiyol ve alveollerdeki enflamasyon, havayollarındaki ödem ve intraluminal debris birikimi olduğu bilinmekte; astım hastalarının bronkodilatör ilaçlara olan cevapları oldukça dramatik olurken, akut bronşiyolitteki bronkodilatör yanıtı çelişkili ve daha az istikrarlı olabilmektedir (7, 65, 83, 122). Bununla birlikte 18 aydan küçük çocuklarda solunum yolu düz kaslarının henüz tam olarak gelişmediği bu nedenle bronkokonstriksiyon kapasitelerinin olmadığı veya kısıtlı olduğu, bu nedenle de kullanılacak olan bronkodilatör ilaçların solunum fonksiyonları üzerine etkili olmayabileceği ileri sürülmüştür (12, 125, 138).

Akut bronşiyolit tedavisinde bronkodilatör kullanımı ile ilgili yapılan randomize, kontrol gruplu çalışmalar sonucunda, acil serviste izlenen veya hastaneye yatırılan hastalar arasında genel olarak çok belirgin ve kalıcı bir klinik etki tespit edilmezken (27, 83, 126, 130, 139); bazı sistematik gözden geçirmelerde bronkodilatör kullanımı ile hastaların klinik skorlarında erken dönemde orta derecede iyileşmeler olduğu tespit edilmiştir (27, 83, 131). Ancak yine de bronkodilatör kullanımı ile klinik skorda orta derecede ve kısa süreli iyileşmeler olabilmektedir. Bu ilaçların kullanımı sırasında ilaç maliyeti ve olası faydalarının gözden geçirilmesi gerektiği ve klinik olarak yanıt alınması durumunda tedaviye devam edilmesi gerektiği önerilmektedir (17).

Literatürde akut bronşiyolit tedavisinde bronkodilatör kullanımı ile ilgili mevcut meta-analizlerden Flores ve arkadaşlarının değerlendirmesinde, akut bronşiyolit tedavisinde beta2 agonist kullanımının hastaların klinik bulguları üzerinde orta derecede bir etkisinin olduğu, fakat bu tedavinin etkin bir şekilde kullanımı ile ilgili kanıta dayalı verilerin yeterli olmadığı, bu konuda gerek hastanede yatan hastalar gerekse de acil serviste izlenen hastaların değerlendirildiği geniş kapsamlı ve iyi tasarlanmış çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (131). Bu meta-analizde yatan hastalar arasında yapılan çalışmaların değerlendirilmesi sonucunda

akut bronşiyolit tedavisinde rutin beta2 agonist kullanımını destekleyecek kanıtın olmadığı belirtilmiş, bunun altında yatan nedenin de bu konu ile ilgili iyi planlanmış çalışmaların sayısının çok yetersiz oluşu gösterilmiş ve yeni tasarlanacak olan çalışmalarda özellikle hasta seçimi, çalışmaya dahil edilme ve çalışmadan çıkarılma kriterlerinin çalışma öncesinde net bir şekilde belirlenmesi, çalışma sırasında bu kriterlere uyulması ve daha istikrarlı olunması gerektiği vurgulanmıştır. Bununla beraber çalışmada kullanılacak olan ilaç ve dozların pratik yaşamda kullanılan uygulamalara paralel olması gerektiği, hastaların klinik durumlarının, hastanede kalış sürelerinin, fizyolojik bulgularının, klinik skorlarının ve başvuru öncesindeki hastalık süresinin de mutlaka değerlendirmeye alınması gerektiği belirtilmiştir. Bu meta-analizde hastaneye yatırılmadan acil serviste tedavi edilen hastaların dahil edildiği çalışmaların değerlendirilmesi sonucunda da benzer şekilde akut bronşiyolit tedavisinde beta2 agonist kullanımı destekleyecek yeterli kanıtın olmadığı, beta2 agonist tedavisinin hastaların hastaneye yatırılması üzerinde veya birtakım fizyolojik ölçümler üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı, bununla beraber hastaların ortalama yüzde oksijen saturasyon ve ortalama nabız sayısı değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı olan fakat klinik olarak çok anlamlı olmayan bir takım iyileşmelerin olduğu belirtilmiştir (131). Aynı meta-analizde beta2 agonist etkinliğinin gösterilemeyişinin nedeninin tedavi rejimlerindeki bir takım kısıtlamalar ve göz önünde bulundurulup değerlendirmeye alınan hedef sonuçlarla ilgili olabileceği düşünülmüştür (131).

Bizim çalışmamızda ise ilk atak ve tekrarlayan atak gruplarında epinefrin ve salbutamol tedavi gruplarında tedaviden sonra 4'üncü saatte hastaların ortalama oksijen saturasyon değerlerinde başvuru değerlerine göre yükselme tespit edilmekle beraber tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. İlk atak grubunda gerek epinefrin gerek salbutamol tedavi gruplarında başvuru sırasındaki ve tedaviden sonra 1'inci saatteki ortalama oksijen saturasyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken, başvuru sırasındaki ile tedaviden sonra 4'üncü saatteki ve tedaviden sonra 1'inci saatteki ile tedaviden sonra 4'üncü saatteki ortalama oksijen saturasyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Benzer şekilde tekrarlayan atak grubunda gerek epinefrin gerek salbutamol tedavi gruplarında başvuru sırasındaki ve tedaviden sonra 1'inci saatteki ortalama oksijen saturasyon değerleri arasında istatistiksel olarak

anlamli fark saptanmazken, basvuru sirasindaki ile tedaviden sonra 4'uncu saatteki ve tedaviden sonra 1'inci saatteki ile tedaviden sonra 4'uncu saatteki ortalama oksijen saturasyon degerleri arasinda istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

Bronkodilatör tedavisinin özellikle hafif-orta şiddetli akut bronşiyolit vakalarında kısa süreli iyileşmelere neden olduğu çalışmalar olsa da (83) rutin kullanımını destekleyecek kanıta dayalı veriler mevcut değildir. Benzer şekilde akut bronşiyolit tedavisinde epinefrin kullanımı ile ilgili yapılan çalışmalar sonucunda plasebo veya beta agonist tedaviye tercih edilebileceği, özellikle poliklinik koşullarında takip edilen hastalarda kısa süreli olumlu klinik etkilerinin olduğu, fakat hastanede yatan hastalarda kullanımını destekleyecek yeterli verinin mevcut olmadığı yönünde görüşler vardır (138). Bizim çalışmamızın sonuçları doğrultusunda acil servise hafif-orta şiddetli akut bronşiyolit ile başvuran hastalarda inhale epinefrinin inhale salbutamol kadar güvenli ve etkili bir şekilde kullanılabilceği tespit edildi.

Kellner ve arkadaşlarının yayınladığı bir meta-analizde; akut bronşiyolit tedavisinde albuterol, ipratropium bromide, epinefrin, rasemik epinefrin, metaproterenol sulfat ve fenoterol gibi farklı bronkodilatör ilaçları kendi aralarında karşılaştırmaksızın plasebo ile karşılaştırmışlar ve bunun sonucunda bronkodilatör kullanımı ile hafif veya orta şiddetli akut bronşiyolit hastalarının klinik skorlarında erken dönemde bir iyileşmenin olduğunu, fakat buna hastanede kalış süresinde belirgin bir azalmanın eşlik etmediğini tespit etmişlerdir. İncelenen çalışmalardan elde edilen verilerin çok heterojen olması nedeniyle hastaların oksijen saturasyon değerlerinde çok belirgin bir yükselmenin olup olmadığının değerlendirilemediği, klinik skorda gözlenen iyileşmenin akut bronşiyolit tedavisinde rutin bronkodilatör kullanımını önerebilecek düzeyde yeterli kanıt sağlamadığı ve bu konu ile ilgili daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir. Bununla beraber bu meta-analizde değerlendirilen çalışmaların bir kısmında ilk atak wheezing, bir kısmında tekrarlayan atak wheezing hastalarının dahil edildiği, hastaların klinik durumlarının farklı zamanlarda değerlendirildiği, klinik iyileşmenin değerlendirilmesinde farklı parametrelerin ve farklı klinik skorlama sistemlerinin kullanıldığı belirtilmiş bu nedenle saptanan etkilerin ve sonuçların ne kadar anlamlı olup olmadığının veya nasıl yorumlanması gerektiğinin tam olarak bilinmediği belirtilmiştir (83). Bizim

çalışmamızda ise hastaların tedavilere verdikleri klinik yanıtların değerlendirilmesinde herhangi bir karışıklığa neden olmamak için ilk atak ve tekrarlayan atak grubu hastalar ayrı ayrı değerlendirildiler. Buna göre genel olarak epinefrin tedavi grubunda yer alan 56 hastadan 27'sinde (%48), salbutamol tedavi grubunda yer alan 61 hastadan 36'sında (%59) klinik skorda tedaviden sonra 4'üncü saatte iyileşme görülmekle birlikte tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Hastalar atak sayılarına göre değerlendirildiklerinde; ilk atak epinefrin tedavi grubunda 36 hastadan 19'ünde (%53), salbutamol tedavi grubunda 39 hastadan 23'ünde (%59), 4'üncü saatin sonunda klinik skorda iyileşme görüldü. Tekrarlayan atak grubunda ise epinefrin tedavi grubunda 20 hastadan sekizinde (%40), salbutamol tedavi grubunda 22 hastadan 13'ünde (%59) klinik skorda iyileşme görüldü. Gerek ilk atak gerek tekrarlayan atak grubunda tedavi grupları arasında klinik skorda iyileşme olması bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Hastaların oksijen saturasyon değerlerinde ise gerek ilk atak gerek tekrarlayan atak gruplarında tedaviden sonra 4'üncü saatte yükselme tespit edilmekle beraber tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

Akut bronşiyolitte beta2 agonist tedavisi ile ilgili pek çok dağınık veri olmasına rağmen alfa adrenerjik ilaçlarla özellikle epinefrin ile ilgili yapılan çalışmalarda daha tutarlı sonuçlar elde edilmiştir (16). Epinefrinin hem alfa hem beta agonist aktivitesi olması nedeniyle diğer bronkodilatör ilaçlara göre daha üstün bir tedavi olduğu ilk kez Wohl ve Chernick tarafından ileri sürülmüş, solunum yolu obstrüksiyonunun oluşmasında mukozal ödemin önemli bir rolünün olması nedeniyle akut bronşiyolit tedavisinde selektif beta2 agonist yerine kombine alfa ve beta-adrenerjik agonist kullanımının daha akılcı bir yaklaşım olacağı düşünülmüş ve bu yönde çalışmalara ağırlık verilmiştir (24). Özellikle sadece obstruktif havayolu hastalığı bulunan ve hafif-orta şiddetli hastalığı olan hastaların; obstruktif ve restriktif havayolu hastalığının beraber bulunabildiği ağır şiddetli akut bronşiyolit hastalarından daha iyi yanıt verebileceği ileri sürülmektedir (139). Bu sebeple özellikle ilk kez akut bronşiyolit geçiren hastalarda salbutamole göre daha kolay ulaşılabilir ve ucuz oluşu nedenleriyle epinefrin tercih edilebilir.

Epinefrin kullanımı ile ilgili olarak ideal doz bilinmemektedir. İnhalasyon

epinefrin dozunun salbutamol dozundan farklı olarak her hastanın vücut ağırlığı değişkenine göre değişkenlik göstermemesi ve bağımsız olması gerektiği, dozun her hasta için aynı olması gerektiği savunulmaktadır (146). Biz de çalışmamızda hastalara vücut ağırlıklarından bağımsız olarak bir inhalasyon sırasında 2,5 mg olacak şekilde epinefrin verdik. Bu dozu literatürde bulunan diğer çalışmalarda kullanılan doz aralıklarını göz önünde bulundurarak tespit ettik (124, 146, 195).

Salbutamol gibi diğer beta agonistlerle karşılaştırıldığında inhale epinefrinin klinik skorlarda iyileşme ve solunum yolu direncinde azalmaya ve bazı hastaların tidal-akım halkalarında bir takım iyileşmelere (143), bazı hastaların inspiratuar ve ekspiratuar dinamik akciğer direncinde azalmalara yol açtığı ve enfeksiyon sırasında bozulan solunum fonksiyonlarında düzelmeye neden olduğu bildirilmiştir (144). Bununla beraber bir başka çalışmada inhale epinefrin kullanımı sonrasında hastaların solunum sistemi direncinde azalma ve iyileşme tespit edilirken buna oksijenizasyon veya ventilasyon indekslerinde bir düzelmeye eşlik etmediği gösterilmiştir (139). İn hale epinefrin kullanımı ile hastaların havayolu dirençlerinde azalma olmasına rağmen oksijenizasyonlarında her zaman beklenen düzelmeye olmayabilir. Bunun sebebinin epinefrinin havayolu obstrüksiyonunu giderirken aynı zamanda pulmoner vasküler yatakta vasokonstrüksiyon yaparak neden olduğu ventilasyon perfüzyon uyumsuzluğu olduğu düşünülmektedir (139). Bizim çalışmamızda ise hastanemizde beş yaş altı çocuklardaki solunum fonksiyonlarını değerlendirebilmek için gerekli olan nesnel ölçütler mevcut olmadığı için hastaların bronkodilatör tedaviye verdikleri yanıt ve solunum fonksiyonlarındaki düzelmeye nesnel olarak gösterilememiştir.

Daha önce yapılan bazı çalışmalarda akut bronşiyolitte salbutamol kullanımı ile hastalarda desaturasyon geliştiği bildirilmiştir (135). Epinefrin tedavisinde de hem alfa hem beta adrenerjik agonist aktivitesi nedeniyle benzer ya da daha abartılı bir cevap beklenebilir. Bizim çalışmamızda çalışmaya dahil edilen hastalarda tedavi süresince herhangi bir desaturasyon atağı gözlenmedi.

Epinefrin kullanımı ile hastaların ortalama oksijen saturasyon değerlerinde çok etkileyici bir yükselmenin olmadığı, bu durumun epinefrin kullanımı ile hastalardaki oksijen tüketiminde, karbondioksit üretiminde ve metabolik hızlarında olan artış ile açıklanabileceği düşünülmektedir (139). Literatürde epinefrin ve oksijen tüketimi bakımından doz-cevap ile ilgili net veri olmasa da Newth ve arkadaşları

maymunlarda epinefrin 1 mg jet nebulizatör ile 10 dakika uygulama sonrasında oksijen tüketimlerinde %13.2'lik bir artış göstermişlerdir. Benzer durumun insanlar için de geçerli olması mümkün gözükmemektedir (139).

Biz çalışmamızda hastalara 2,5 mg/doz olacak şekilde iki doz epinefrini jet nebulizatör ile uyguladık. Bu durumda bizim hastalarımızda epinefrin tedavisi sırasında oksijen tüketiminde artış olmuş olabilir. Bu sebeple hastaların ortalama oksijen saturasyon değerlerinde çok etkileyici değerler görülmemiş olabilir. Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre hem ilk atak hem tekrarlayan atak grubunda yer alan hastaların ortalama oksijen saturasyon değerlerinde tedaviden sonra 4'üncü saatin sonunda yükselme tespit edilirken tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

Hartling ve arkadaşları akut bronşiyolit tedavisinde inhale epinefrin kullanımı ile ilgili yapılan randomize kontrollü çalışmaları bir meta-analizde değerlendirmişler ve bunun sonucunda acil serviste izlenen hastaların klinik skorlarında ve oksijenizasyonda bronkodilatör kullanımı ile iyileşme olduğu; fakat hastanede akut bronşiyolit nedeniyle yatan hastalarda ise benzer sonuçların elde edilemediği, epinefrin tedavisinin akut bronşiyolit yönetimindeki faydalarının tam olarak anlaşılabilmesi için geniş, çok merkezli, randomize ve kontrol gruplu çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu belirtmişlerdir (138).

Mull ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın sonuçları doğrultusunda ise acil servis koşullarında orta şiddetli akut bronşiyolit hastalarında inhale epinefrin kullanımının inhale albuterol kullanımı kadar güvenli olduğu, inhale epinefrin alan hastaların eve daha erken gönderildikleri, epinefrinin albuterole göre klinik olarak daha etkili olmadığı fakat albuterole yeterli yanıt vermediği düşünülen hastalarda epinefrinin denenebileceği belirtilmiştir (142). Bu durumda epinefrin kullanımı ile ilgili olarak hastanın eve gönderildiği ve epinefrinin etkisinin geçip belirtiler tekrar başladığında evde verilebilecek formunun olmaması bir dezavantaj oluşturmaktadır (142).

Bizim çalışmamızda ise ilk atak grubunda yer alan hastaların tedaviden sonraki dört saatlik izlemlerinde ortalama solunum sayılarında düşme tespit edilirken epinefrin ve salbutamol tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Bununla birlikte ilk atak salbutamol tedavi grubunda sadece

başvuru sırasındaki ve tedaviden sonraki 4'üncü saatlerdeki ortalama solunum sayısı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken, epinefrin tedavi grubunda hem başvuru sırasındaki ortalama solunum sayısı değerleri ile tedaviden sonraki 4'üncü saatteki ortalama solunum sayısı değerlerinde hem de tedaviden sonraki 1'inci saatteki ortalama solunum sayısı değerleri ile tedaviden sonraki 4'üncü saatteki ortalama solunum sayısı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Tekrarlayan atak grubunda ise salbutamol tedavi grubunda yer alan hastaların başvuru sırasındaki solunum sayıları epinefrin tedavi grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek olmasına rağmen tedaviden sonra hastaların solunum sayılarında her iki tedavi grubunda da düşme gözlemlendi. Tedaviden sonra 1'inci ve 4'üncü saatlerdeki ortalama solunum sayısı değerleri bakımından tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Bununla beraber epinefrin tedavi grubunda başvuru sırasındaki ortalama solunum sayısı değerleri ile tedaviden sonraki 1'inci ve 4'üncü saatlerdeki ortalama solunum sayısı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmazken salbutamol grubunda başvuru sırasındaki ortalama solunum sayısı değerleri ile tedaviden sonraki 1'inci ve 4'üncü saatlerdeki ortalama solunum sayısı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Buradan tekrarlayan atak grubunda yer alan hastaların bir kısmının geleceğin astım hastaları olduğu ve bu nedenle bu hastaların salbutamole verdikleri yanıtın daha belirgin olduğu sonucu çıkarılabilir.

Menon ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada acil servise ilk atak akut bronşiyolit ile başvuran ve inhale epinefrin kullanılan hastaların salbutamol tedavisi verilenlere göre daha az oranda hastaneye yatırıldıklarını ve epinefrinin salbutamole göre daha etkili olduğunu bildirmişlerdir (145). Bu çalışmada epinefrin tedavi grubunda bulunan hastaların %33'ü hastaneye yatırılırken, salbutamol tedavi grubundaki hastaların %81'i hastaneye yatırılmıştır. Tedavi grupları arasında hastaneye yatırılma veya acil servisten taburcu edilme oranlarında belirgin, nabız sayısı ve oksijen saturasyon değerleri gibi vital bulgular bakımından daha az belirgin bir farklılık saptanırken, klinik skorlar bakımından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (145). Bizim çalışmamızda hastaları atak gruplarına göre değerlendirdiğimizde ilk atak epinefrin tedavi grubundan üç (%8.3), salbutamol tedavi grubunda iki (%5.1); tekrarlayan atak salbutamol tedavi grubundan üç (%7)

hastanın klinik skorunda ağırlaşma olması nedeniyle kurtarma tedavisi verilirken epinefrin tedavi grubunda herhangi bir hastanın klinik skorunda ağırlaşma olmadığı için kurtarma tedavisi verilmedi. Kurtarma tedavisine başvuru hastalardan ikisinin hastaneye yatırıldığı; bunlardan birinin epinefrin, diğerinin ise salbutamol tedavi grubunda yer aldığı tespit edildi.

Akut bronşiyolit tedavisinde inhale epinefrin ve plasebonun karşılaştırıldığı çalışmalarda akut bronşiyolit tedavisinde epinefrinin plaseboya göre daha üstün olduğu yönünde sonuçlar mevcut olup bu çalışmalarda salbutamol kullanımı ile herhangi bir karşılaştırma yapılmamıştır (140, 205, 206). Genel olarak epinefrin ile ilgili yapılan bazı çalışmalarda akut bronşiyolit hastalarında epinefrin kullanımı ile erken dönemde solunum sayısında, oksijen saturasyonunda ve klinik skorda kısa süreli bir takım iyileşmeler üzerinde durulsa da (140, 143, 146, 205, 206), orta şiddetli akut bronşiyolit hastalarında epinefrinin salbutamol tedavisinden daha etkili olmadığını savunan çalışmalar (142) ve epinefrin kullanımının hastaların hastanede kalış süreleri üzerinde herhangi olumlu bir etkisinin olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (124). Bizim çalışmamızda ilk atak epinefrin tedavi grubunda hastaların 0'incisaat ile tedaviden sonra 4'üncüsaat ve tedaviden sonra 1'inci saat ile tedaviden sonra 4'üncüsaatlerdeki ortalama solunum sayısı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandığı ve epinefrinin solunum sayısı üzerine olan olumlu etkisinin en az 4 saat devam ettiği; 12-18 ay yaş grubunda hastaların tedaviden sonra 4'üncü saatteki ortalama solunum sayıları incelendiğinde bu değerlerin epinefrin tedavi grubunda istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük olduğu görüldü.

Bertrand ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ilk atak akut bronşiyolit nedeniyle hastanede yatan hastalarda nebül epinefrin kullanımının salbutamole göre daha etkili ve güvenli olduğu, tedavi grupları arasında ortalama hastanede kalış süresi bakımından anlamlı bir farklılık saptanmasa da hastaneye yatırıldıktan sonra dört ve beşinci günlerde hastanede yatmakta olan hasta sayısı bakımından tedavi grupları arasında anlamlı bir farklılığın olduğu, özellikle 1'inci günde epinefrin tedavi grubunda klinik skorda belirgin bir düşme olduğu ve bunun da epinefrin tedavi grubunda hastanede kalış süresinde azalma ile kendini gösterdiği belirtilmiştir (146). Bununla beraber epinefrin ve plasebonun karşılaştırıldığı çift kör, randomize

ve kontrol gruplu bir çalışmada Wainwright ve arkadaşları, akut bronşiyolit nedeniyle hastanede yatan hastalarda nebül epinefrin kullanımının plaseboya göre hastaların hastanede kalış süreleri üzerinde anlamlı bir farklılığa yol açmadığını göstermişlerdir (124).

Özellikle hastanede yatan orta-ağır şiddetli akut bronşiyolit vakalarında epinefrin kullanımını destekleyecek yeterli veri yoktur. Plasebo ile karşılaştırıldığında solunum yolu semptomlarındaki iyileşme genel olarak kısa ömürlü olup çalışmalar arasında tutarlılık göstermemektedir. Acil serviste ayaktan izlenen hastalarda epinefrinin salbutamol ve plaseboya tercih edilebileceği yönünde az da olsa bir kanıt olsa da (147), yatan ve acil serviste izlenen hastalarda epinefrin kullanımı ile ilgili yapılmış olan çalışmalardan elde edilen veriler oldukça sınırlıdır. Bununla beraber özellikle ilk kez akut bronşiyolit geçirmekte olan ve şiddeti orta-ağır derecede olan hastalarda nebülizatör ile bronkodilatör tedavisi planlanıyorsa epinefrinin denenebileceği bildirilmiştir (22).

Yapılan çalışmaların büyük çoğunluğunda epinefrin güvenilir bir ilaç profili içinde yer alıp önemli bir yan etkiye sebep olmadıysa da (120, 124, 140, 146, 195) yayınlanan bir raporda krup ile başvuran bir hastada tekrarlayan kereler epinefrin uygulaması fatal olmayan miyokard enfarktüsü ile sonuçlanmıştır (17). Bunun dışında asemptomatik, geçici taşikardi, hafif hipertansiyon ve tremor epinefrin ve albuterol kullanımında (141), solukluk ise özellikle epinefrin kullanımı ile ilgili olarak bildirilmiştir (145, 142).

Salbutamol kullanımı ile ilgili olarak özellikle taşikardi üzerinde durulmaktadır (146). Bizim çalışmamızda da ilk atak epinefrin tedavi grubunda yer alan hastaların tedaviden sonra 4'üncü saatteki ortalama nabız sayısı değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşme tespit edilirken salbutamol tedavi grubunda tedaviden sonra 4'üncü saatteki ortalama nabız sayısı değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artış tespit edildi. Benzer şekilde tekrarlayan atak epinefrin tedavi grubunda hastaların tedaviden sonra 1'inci ve 4'üncü saatlerdeki ortalama nabız sayısı değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da hafif bir düşme olurken, salbutamol tedavi grubunda hastaların tedaviden sonra 1'inci saatteki ortalama nabız sayısı değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış tespit edildi. Çalışmamız sırasında gerek epinefrin gerek salbutamol tedavi gruplarında istatistiksel olarak

anamlı olacak bir kan basıncı yüksekliği saptanmadı.

Yapılan çalışmaların bir kısmında hastaların hastaneye başvuruları sırasındaki bazı bulgularının hastalık şiddetini öngörebileceği ve hastalığın komplike seyretmesi ile ilişkilendirilebileceği bildirilmiştir. Buna göre genel durumun kötü olması ve toksik görünüm, oksijen saturasyon değerinin %95'in altında olması, gestasyonel yaşın 34 haftanın altında olması, solunum sayısının 70/dakika'nın üzerinde olması ve hastanın yaşının üç ayın altında olması hastalık seyrinin ağır olabileceğinin işaretleri olarak kabul edilebilir (200). Bizim alışmamızda ilk atak grubunda tedaviden sonra 1'inci saatin sonunda , 4'üncü saatin sonunda iki hastanın; tekrarlayan atak grubunda ise tedaviden sonra 1'inci saatin sonunda iki, 4'nc saatin sonunda bir hastanın klinik skorunda ağırlaşma olması nedeniyle sekiz hastada kurtarma tedavisine geçildi. Kurtarma tedavisine geçilen hastalardan  epinefrin beşi salbutamol tedavi grubunda bulunuyordu. Kurtarma tedavisi verilen hastaların altısında (%75), kurtarma tedavisi verilmeyen hastaların ise 42'sinde (%38.5) nazofarengeal aspirasyon örneklerinde RSV tespit edildi ($p<0.05$). Bu durumda RSV'nin klinik skorda ağırlaşma ile ilgili olduğu düşünülebilir.

Genel olarak değerlendirildiğinde çalışmamızda gerek ilk atak gerek tekrarlayan atak grubundaki hafif-orta şiddetli akut bronşiyolit hastalarının epinefrin ve salbutamol tedavileri sonrasında dört saatlik izlemleri süresince ortalama oksijen saturasyon değerlerinde yükselme, ortalama solunum sayılarında azalma ve klinik skorlarında iyileşme tespit edilmiştir.

RSV bronşiyoliti ve izlemde gelişen bronşiyal obstrüktif semptomları arasındaki ilişi uzun zamandır bilinmektedir (184). Akut bronşiyolit geçiren çocukların %50'sinde ilerleyen zamanlarda wheezing ve öksürük gibi tekrarlayan alt solunum yolu bulguları ile solunum fonksiyonlarında bozukluklar gelişebilmekte ve bu durumun azalmış solunum yolu fonksiyonlarıyla ilgili olduğu düşünülmektedir (3, 5). Bizim alışmamızda ilk atak grubunda yer alan 75 hastadan 61'i, tekrarlayan atak grubunda yer alan 42 hastadan 27'si akut bronşiyolit atağı sonrasında üçüncü ayda tekrar değerlendirildi. Buna göre ilk atak grubunda 61 hastadan onunda (%16.3), tekrarlayan atak grubunda ise 27 hastadan 11'inde (%40.7) son üç ay içinde solunum yolları ile ilgili şikayet olduğu tespit edildi. şikayet oranının tekrarlayan atak grubunda ilk atak grubuna göre daha ykek olduğu görüldü. Bu durumda tekrarlayan

atak grubundaki şikayet sıklığının fazla oluşu bu hastalardaki azalmış solunum yolu fonksiyonlarıyla ilgili olabilir.

Hayatın ilk bir yılı içinde tekrarlayan wheezing atakları için en kuvvetli yatkınlık yaratan faktörler arasında enfeksiyöz olan ve enfeksiyöz olmayan, non-alerjik enflamasyonlar ile ilişkili olduğu bilinen faktörlere maruz kalmanın olduğu kabul edilmektedir. Bu faktörler arasında en sık olanları doktor tanılı krup, bronşiyolit, bronşit veya pnömoni gibi alt solunum yolu enfeksiyonlarıdır. Bu enfeksiyonların büyük çoğunluğu ise başta RSV olmak üzere virüslerle ilgilidir (207).

RSV bronşiyoliti sonrasında tekrarlayan wheezing ataklarının altında yatan mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir. RSV enfeksiyonunun kendisinin mi astım hastalığına yol açtığı yoksa astım hastalığı gelişim seyrini mi hızlandırdığı veya bu enfeksiyonun bronşiyal obstrüktif hastalığına yatkınlığı olan çocukları mı seçtiği konularında çeşitli spekülasyonlar söz konusudur (191). Bebeklik döneminde geçirilen RSV bronşiyoliti ile ilerleyen zamanlarda ortaya çıkan klinik alerji veya alerjik duyarlanma arasında bir bağlantı olduğunu ileri süren araştırmacılar mevcuttur (184, 186, 190, 191). Bizim çalışmamızda hastaların %41'inde RSV tespit edilmiş olup akut bronşiyolit atağı sonrasında üçüncü ayda yapılan kontrol değerlendirmede ilk atak grubunda şikayeti olanlar arasında RSV pozitifliğinin %60, tekrarlayan atak grubunda ise %27.3 olduğu tespit edilmiştir.

Bebek ve çocuklarda RSV bronşiyolitinin uzun dönem etkileri ile ilgili yapılan bir derlemede RSV bronşiyoliti sonrasında tekrarlayan akut bronşiyolit ataklarının görülebileceği, özellikle ilk beş yıl içinde bu atakların RSV pozitif olan çocuklarda, kişisel atopi öyküsü, ailede atopi veya astım hastalığı öyküsü de göz önünde bulundurularak oluşturulan kontrol gruplarında yer alan RSV negatif çocuklara göre anlamlı olacak şekilde yüksek olduğu, fakat beş yılın sonunda bu farkın ortadan kalktığı görülmüştür. Bununla beraber RSV bronşiyoliti ile kişisel atopi öyküsü arasında ve bronşiyolit ve kontrol grupları arasında ailede atopi veya astım hastalığı öyküsü bakımından net bir ilişki saptanmamıştır. Bu sebeple RSV bronşiyoliti ile hayatın daha sonraki yıllarında ortaya çıkan astım hastalığı arasında muhtemel bir ilişki olmadığı düşünülmüştür (192).

Çocuklarda görülen wheezing'in farklı fenotipleri söz konusudur. Bazı

çocuklarda bebeklik döneminde gelişen wheezing erken okul çağı döneminde ortadan kalkmaktadır. Bu fenotip artmış serum IgE düzeyleri ile ilgili gözükmemektedir. Persistan wheezing'i olan veya solunum yolu semptomları ilk kez beş yaş civarında ortaya çıkan çocuklarda ise bu belirtiler çoğu zaman IgE aracılı reaksiyonlara bağlıdır ve astım hastalığı belirtileri olabilmektedirler (192). Klasik astım hastalığı gelişimine aday olan çocuklarda egzema öyküsü, artmış serum IgE düzeyleri, eozinofili ve/veya pozitif cilt testi gibi atopi bulguları ve genetik bir yatkınlık söz konusudur (208, 209). RSV enfeksiyonu sonrasında yiyecek veya inhale allerjenlere karşı alerjik bir duyarlanma gelişebilmekte ve bu durum da deri testi ile ölçülebilmektedir. Bu alerjik duyarlanmanın yüksek anti-RSV IgA antikorları ile ilişkili olabileceği ve RSV enfeksiyonu sonrasında lenfositlerde allerjene özgül IL-2 cevabının indüklenmesi ile kısmen açıklanabileceği ileri sürülmüştür (190). Yapılan bir çalışmada RSV bronşiyoliti sonrasında gıdalara karşı alerjik duyarlanmada artış saptanırken inhale edilen allerjenlere karşı benzer artış saptanmamıştır. Gıdalara karşı geliştirilen reaksiyonun sistemik olabileceği veya solunum yollarından çok mide ve barsaklarda sınırlı kalabileceği tahmin edilmektedir (186). Sadece ağır şiddetli RSV bronşiyolitinde söz konusu alerjik duyarlanmanın geliştiği, hafif bronşiyolitlerde benzer bir durumun söz konusu olmadığı belirtilmiştir. Ağır şiddetli bronşiyolitlerde RSV'nin solunum sistemi dışında diğer sistemlere yayıldığı bununla beraber sistemik immün cevaplarda bir takım modülasyonlara yol açtığı gösterilmiştir. Bu modülasyonun sadece solunum sistemi ile sınırlı kalmadığı ve diğer sistemlerde söz konusu olan immün cevaplarda birtakım değişikliklere yol açtığı tahmin edilmektedir. Bahsedilen immün modülasyon en sık olarak enfeksiyonun akut dönemini takiben gelişmektedir (186).

Literatürde RSV enfeksiyonu ve sonrasında gelişen wheezing ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda birtakım immünolojik ve virolojik mekanizmalar ile genetik yatkınlık yaratan faktörler ve polimorfizmler üzerinde durulmaktadır (35, 77). Akut bronşiyolit geçiren çocukların prognozu ile ilgili verilerin değişkenliği göz önünde bulundurulduğunda bahsedilen genetik faktörlerin ve polimorfizmin etkili olabileceği açıktır. RSV bronşiyoliti geçiren ve wheezing geliştiren çocuklarda immün sistemi modüle eden genlerden olan IL-4 ve IL-8 ile ilişkili polimorfizmlerin RSV bronşiyolitininin daha ağır seyretmesi ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (35). Viral

enfeksiyonlarla ilişkili wheezing'de solunum yollarında nötrofil aracılı enflamasyon söz konusu olmaktadır. IL-8 bilindiği gibi güçlü bir nötrofil kemoatraktanı ve aktivatörüdür. IL-251 varyantının IL-8 fonksiyonu üzerinde doğrudan bir etkisinin olduğu henüz gösterilmemişse de bu varyantın bir çok hastalık ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu durumda IL-251 varyantının fonksiyonel değişkenlikte etkili olabileceği düşünülebilir. IL-8-251A ilişkisi özellikle RSV bronşiyoliti geçirip wheezing geliştiren çocuklarda belirgindir (77).

Biz gerçekleştirdiğimiz bu prospektif, randomize, çift kör çalışmada hafif-orta şiddetli akut bronşiyolit hastalarındaki en sık viral etkeni tespit etmeyi ve tedavide uygulanan bronkodilatör tedavinin etkinliğini incelemeyi hedefledik. Bu amaçla günümüzde akut bronşiyolit tedavisinde oldukça sık bir şekilde kullanılan fakat yüksek maliyeti nedeniyle her zaman ulaşılabilir olmayabilen salbutamol ile salbutamole göre daha ucuz ve çok daha kolay ulaşılabilir olan epinefrin tedavilerini karşılaştırdık. Bu çalışmanın sonucunda akut bronşiyolit hastalarında en sık viral etiolojinin RSV olduğunu; hafif veya orta şiddetli akut bronşiyolit hastalarında gerek salbutamol gerek epinefrinin belirgin bir klinik yan etki görülmeden bronkodilatör olarak kullanılabileceğini, özellikle ilk atak akut bronşiyolit ile başvuran hastalarda hem kolay ulaşılabilir oluşu hem de salbutamole göre maliyetinin daha ucuz oluşu nedenleriyle epinefrinin tercih edilebileceğini gösterdik.

Hafif veya orta şiddetli akut bronşiyolitte bronkodilatör tedavisinin klinik bulgular üzerine olan etkilerinin değerlendirildiği bu çalışmanın sonuçlarının, akut bronşiyolitte uzun dönem prognoz üzerinde etkili olabilecek immünolojik ve virolojik mekanizmalar ile genetik yatkınlık yaratan birtakım faktörler ve polimorfizmleri içeren daha kapsamlı çalışmalara ışık tutacağı görüşündeyiz.

6. SONUÇLAR

1. Hafif veya orta şiddetli akut bronşiyolit hastalarında gerek inhale salbutamolün gerekse de inhale epinefrinin belirgin bir klinik yan etki görülmeden bronkodilatör olarak kullanılabilceği, özellikle ilk kez akut bronşiyolit ile başvuran hastalarda hem kolay ulaşılabilir oluşu hem de salbutamole göre maliyetinin daha ucuz oluşu nedenleriyle epinefrinin tercih edilebileceği görüldü.
2. Akut bronşiyolit hastalarında kız erkek oranının 1:2 olduğu, çalışmaya dahil edilen hastaların 39'unun kız (%33), 78'inin erkek (%67) olduğu tespit edildi. Hastaların 89'unu (%76) bir yaş altı, bunun da 46'sını (%51) 2-6 ay yaş grubu hastalar oluşturuyordu.
3. Akut bronşiyolit hastalarının %71'inin kalabalık ortamlarda yaşadığı, %63'ünün ev içinde sigara dumanına maruz kaldığı ve %21'inin anne veya babasında atopi öyküsünün olduğu tespit edildi.
4. Hastalardan alınan nazofarengeal aspirasyon örnekleri direk floresan yöntemiyle incelendiğinde 48 hastada (%41) RSV pozitifliği saptandı. Elliye yedi hastada (%49) herhangi bir viral etken tespit edilmedi. RSV en sık 2-6 ay yaş grubunda tespit edildi. İki-altı ay yaş grubunda yer alan 46 hastanın 24'ünde (%52.2) RSV saptandı. Kurtarma tedavisi verilen hastalarda RSV pozitifliğinin %75, kurtarma tedavisi almayan hastalardaki RSV pozitifliğinin ise %38.5 tespit edildi ($p<0.05$).
5. Gerek ilk atak gerek tekrarlayan atak grubunda tedaviden sonra 4'üncü saatte hastaların ortalama oksijen saturasyon değerlerinde yükselme ve ortalama solunum sayısı değerlerinde azalma tespit edilmekle beraber tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).
6. İlk atak epinefrin tedavi grubunda 0'ıncı saat ile tedaviden sonra 4'üncü saat sonundaki ortalama solunum sayısı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Benzer şekilde ilk atak 12-18 ay yaş grubu hastalarının tedaviden sonra 4'üncü saatteki ortalama solunum sayısı değerlerinin epinefrin tedavi grubunda istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük olduğu görüldü. Bu durumda epinefrinin akut bronşiyolitte solunum

sayısı üzerine olan olumlu etkisinin en az dört saat devam ettiği düşünülebilir.

7. Tekrarlayan atak salbutamol tedavi grubunda yer alan hastaların ortalama solunum sayısı değerleri başvuru sırasında epinefrin tedavi grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek olmasına rağmen ($p<0.05$), tedaviden sonra 4'üncü saatin sonunda ortalama solunum sayısı değerleri bakımından tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$). Bu durum tekrarlayan atak grubunda yer alan hastaların bir kısmının geleceğin astım hastaları olmaları ve bu hastaların salbutamole verdikleri yanıtın daha iyi olması ile ilgili olabilir.
8. Çalışmamız sırasında epinefrin tedavisi sonrasında taşikardi veya kan basıncı yüksekliği gözlenmedi. Bunun aksine ilk atak epinefrin tedavi grubunda tedaviden sonra 4'üncü saatteki ortalama nabız sayısı değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşme salbutamol tedavi grubunda ise artış tespit edildi ($p<0.05$). Benzer şekilde tekrarlayan atak epinefrin tedavi grubunda tedaviden sonra ortalama nabız sayısı değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ($p>0.05$) hafif bir düşme olurken, salbutamol tedavi grubunda tedaviden sonra 1'inci saatte istatistiksel olarak anlamlı artış tespit edildi ($p<0.05$).
9. Gerek ilk atak gerek tekrarlayan atak grubunda tedaviden sonra 1'inci ve 4'üncü saatlerin sonunda hafif veya orta klinik skorlu hasta sayısı bakımından tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).
10. Akut bronşiyolit atağından üç ay sonra yapılan değerlendirmede ilk atak grubunda kontrole gelen hastalardan %16.3'ünün, tekrarlayan atak grubunda ise %40.7'sinin solunum yolları ile ilgili şikayetlerinin aralıklı devam ettiği, bu durumun tekrarlayan atak grubunda daha sık olduğu tespit edildi.

7. KAYNAKLAR

1. Wohl MEB, Boat T, Chernick V. Bronchiolitis. In: Kendig`s EL (eds). Disorders of the Respiratory Tract in Children. W.B. Saunders, Co. Philadelphia. 1998; 473-484.
2. Panitch HB. Bronchiolitis in infants. *Curr Opin Pediatr* 2001; 13: 256-260.
3. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med* 1995; 332: 133-138.
4. Young S, O`Keeffe P, Arnott J, et al. Lung function, airway reponsiveness, and respiratory symptoms before and after bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1995; 72: 16-24.
5. Martinez FD, Morgan WJ, Wright AL, et al. Initial airway function is a risk factor for recurrent wheezing respiratory illnesses during the first three years of life: the Group Health Medical Associates. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 312-316.
6. Handforth J, Friedland JS, Sharland M. Basic epidemiology and immunopathology of RSV in children. *Ped Resp Rev* 2000; 1: 210-214.
7. Welliver J, Welliver R. Brochiolitis. *Pediatrics in Review* 1993; 14: 134-139.
8. Davison C, Ventre KM, Luchetti M, Randolph AG. Efficacy of interventions for bronchiolitis in critically ill infants: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Crit Care Med* 2004; 5: 482-489.
9. Anderson LJ, Heilman CA. Protective and and disease-enhancing immune responses to respiratory syncytial virus. *J Infect Dis* 1995; 171: 1-7.
10. Kim HW, Arrabio JO, Brandt CD, Jeffries BC, Pyles G, Reid JL, Chanock RM, Parrott RH. Epidemiology of respiratory syncytial virus infection in Washington, D.C: I. Importance of the virus in different respiratory tract disease syndromes and temporal distribution of infection. *Am J Epidemiol* 1973; 98 (3): 216-225.
11. Hall CB, McCarthy CA: Respiratory syncytial virus. In: Mandell, Douglas, and Bennett`s Principles and Practice of Infectious Diseases, 5th ed, vol. 2. Edited by Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000: 1782-1801.

12. Welliver R. Respiratory syncytial virus infection: therapy and prevention. *Ped Resp Rev* 2004; 5 (Suppl A): S127-S133.
13. Law BJ, De Carvalho V: Respiratory syncytial virus infections in hospitalized Canadian children: Regional differences in patient populations and management practices. The Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada. *Pediatric Infect Dis J* 1993; 12: 659-663.
14. Shay DK, Holman RC, Newman RD, Liu LL, Stout JW, Anderson LJ. Bronchiolitis-associated hospitalizations among US children, 1980-1996. *JAMA*. 1999; 282: 1440-1446.
15. Rodriguez WJ. Management strategies for respiratory syncytial virus infections in infants. *J Pediatr* 1999; 135: 45-50.
16. Ngai P, Bye M. Bronchiolitis. *Pediatric Annals* 2002; 31: 90-96.
17. Dennis MM. Bronchiolitis. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2005; 90: 81-86.
18. Steiner RWP. Treating acute bronchiolitis associated with RSV. *Am Fam Physician* 2004; 69: 325-330.
19. Wright RB, Pomerantz W, Luria JW. New approaches to respiratory infections in children. Bronchiolitis and Croup. *Emerg Med Clin of North America* 2002; 20(1): 88-99.
20. Hodge D, Chetcuti P. RSV: Management of the acute episode. *Ped Resp Rev* 2000; 215-220.
21. Chavasse R, Lee B, Seddon P. How do we treat wheezing infants? Evidence or anecdote. *Arch of Dis Child* 2002; 87: 546-547.
22. Dayan P, Roskind C, Levine D, Kuppermann N. Controversies in the management of children with bronchiolitis. *Clin Ped Emerg Med* 2004; 5: 41-53.
23. McKenzie S. Respiratory tract infections. In: Campbell AGM, McIntosh N, eds. *Forfar and Arneil's Textbook of Paediatrics*. Edinburgh: Churchill Livingstone 1992; 638-640.
24. Wohl MEB, Chernick V. State of art: bronchiolitis. *Am Rew Respir Dis* 1978; 118: 759-781.
25. Mc Connachie KM. Bronchiolitis, What's in name? *Am J Dis Child* 1983; 137: 11-13.

26. Church NR, Anas NG, Hall CB. Respiratory syncytial virus related apnea in infants. *Am J Dis Child*. 1984; 138: 247-250.
27. Lozano JM, Wang E. Bronchiolitis. *Clin Evid* 2002; 8: 291-303.
28. Ng YT, Cox C, Atkins J, Butler IJ. Encephalopathy associated with respiratory syncytial virus. *J Child Neurol* 2001; 16: 105-108.
29. Sweetman L, Ng YT, Butler IJ, Bodensteiner J. Neurologic complications associated with Respiratory syncytial virus. *Ped Neurol* 2005; 32: 307-310.
30. Asher MI, Anderson HR, Stewart AW. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms the International Study of Asthma and Allergies in childhood (ISAAC). *Eur Respir J* 1998; 12: 315-335.
31. Gern EJ, Brooks GD, Meyer P, Chang A, Shen K, Evans MD, Tisler C, DaSilva D, Roberg KA, Mikus LD, Rosenthal LA, Kirk CJ, Shult PA, Bhattacharya A, Li Z, Gangnon R, Lemanske RF. Bidirectional interactions between viral respiratory illnesses and cytokine responses in the first year of life. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 88: 45-53.
32. Glezen WP, Taber LH, Frank AL, Kasel JA. Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. *AJDC* 1986; 140: 543-546.
33. Boyce TG, Mellen BG, Mitchel EF Jr, Wright PF, Griffin MR. Rates of hospitalization for respiratory syncytial virus infection among children in Medicaid. *J Pediatr* 2000; 137: 865-870.
34. Holberg CJ, Wright AL, Martinez FA et al. Risk factors for respiratory syncytial virus associated lower respiratory illnesses in the first year of life. *Am J Epidemiol* 1991; 133: 1135-1151.
35. Crowe JE, Williams JV. Immunology of viral respiratory tract infection in infancy. *Ped Resp Rev* 2003; 4: 112-119.
36. Welliver R. Review of epidemiology and clinical risk factors for severe respiratory syncytial virus (RSV) infection. *J Pediatr* 2003; 143: 112-117.
37. Williver RC. Respiratory syncytial virus and other respiratory viruses. *Pediatr Infect Dis J*. 2003; 22: 6-12.
38. Meissner HC. Selected populations at increased risk from respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2003; 22: 40-45.
39. Simoes EA. Respiratory syncytial virus infection. *Lancet* 1999; 354: 847-852.

40. Ebihara T, Endo R, Ma X, Ishiguro N, Kikuta H. Detection of human coronavirus NL63 in young children with bronchiolitis. *J Med Virol* 2005; 75: 463-465.
41. Jartti T, Lehtinen P, Vuorinen T, Osterback R, van den Hoogen B, Osterhaus AD, et al. Respiratory picornaviruses and respiratory syncytial virus as causative agents of acute expiratory wheezing in children. *Emerg Infect Dis.* 2004; 10: 1095-1101.
42. Greensill J, McNamara PS, Dove W, Flanagan B, Smyth RL, Hart CA. Human metapneumovirus in severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Emerg Infect Dis.* 2003; 3: 372-375.
43. Andreoletti L, Lesay M, Deschildre A, Lambert V, Dewilde A, Wattré P. Differential detection of rhinovirus and enteroviruses RNA sequences associated with classical immunofluorescence assay detection of respiratory virus antigens in nasopharyngeal swabs from infants with bronchiolitis. *J Med Virol* 2000; 61: 341-346.
44. Papadopoulos NG, Moustaki M, Tsofia M, Bossios A, Astra E, Prezerakou A, Gourgiotis D, Kafetzis D. Association of Rhinovirus Infection with Increased Disease Severity in Acute Bronchiolitis. *Am J Resp and Crit Care Med* 2002; 165: 1285-1289.
45. Hall CB. Respiratory syncytial virus. In: Feigin RD, Cherry JD, eds. *Textbook of pediatric infectious diseases*. 4. baskı. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 1998: 2084-2111.
46. Psarras S, Papadopoulos NG, Johnston SL. Pathogenesis of respiratory syncytial virus bronchiolitis-related wheezing. *Pediatric respiratory reviews* 2004; 5(Suppl A): S179-S184.
47. Hall CB, Walsh EE, Schnabel KC, et al. Occurrence of groups A and B of respiratory syncytial virus over 15 years: associated epidemiologic and clinical characteristics in hospitalized and ambulatory children. *J Infect Dis* 1990; 162: 1283-1290.
48. Mufson MA, Belshe RB, Orvell C, et al. Subgroup characteristics of respiratory syncytial virus strains recovered from children with two consecutive infections. *J Clin Microbiol* 1987; 25: 1535-1539.
49. Peret TC, Hall CB, Schnabel KC, Golub JA, Anderson LJ. Circulation patterns of

- genetically distinct group A and B strains of human respiratory syncytial virus in a community. *J Gen Virol* 1998; 79: 2221-2229.
50. McIntosh EDG, Desilva LM, Oates RK. Clinical severity of respiratory syncytial virus Group A and B infection in Sydney, Australia. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 815-819.
 51. Bont L, Kimpen JL. Immunological mechanisms of severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Int Care Med* 2002; 28: 616-621.
 52. Kafetzis DA. Prophylaxis, therapy and prevention of viral respiratory infections. *Ped Resp Rev* 2004; 5(Suppl A): S185-S189.
 53. Souza LS, Ramos EA, Carvalho FM, Guedes VM et al. Viral respiratory infections in young children attending day care in urban Northeast Brazil. *Pediatr Pulmonol* 2003; 35: 184-191.
 54. Papadopoulos NG, Bates PJ, Bardin PG, Papi A, Leir SH, Fraenkel DJ, et al. Rhinovirus infect the lower airways. *J Infect Dis* 2000; 181: 1875-1884.
 55. Korppi M, Kotaniemi-Syrjanen A, Waris M, Vainionpaa R, Reljonen TM. Rhinovirus-associated wheezing in infancy: comparison with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 995-999.
 56. Camara AA, Silva JM, Ferriani VP, Tobias KR, Macedo IS, Padovani MA, et al. Risk factors for wheezing in an subtropical environment role of respiratory viruses and allergen sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 551-557.
 57. Pattemore PK, Johnston SL, Bardin PG. Viruses as precipitants of asthma symptoms. *Clin Exp Allergy* 1992; 22: 325-336.
 58. van den Hoogen BG, deJong JC, Groen J, et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med* 2001; 7: 719-724.
 59. Jartti T, van den Hoogen Crowe JE, Williams JV. Immunology of viral respiratory tract infection in infancy. *Paed Resp Rev* 2003; 4: 112-119.
 60. Van der Hoek L, Pyrc K, Jebbink MF et al. Identification of a new human coronavirus. *Nat Med* 2004; 10: 368-373.
 61. Fischer GB, Teper A, Colom A. Acute viral bronchiolitis and its sequelae in developing countries. *Paed Resp Rev* 2002; 3: 298-302.
 62. Glezen WP, Denny FW. Epidemiology of acute lower respiratory disease in

- children. *N Engl J Med* 1973; 288: 498-505.
63. Parrott RH, Kim HW, Arrobio JO, Hodges DS, Murphy BR, Brandt CD, et al. Epidemiology of respiratory syncytial virus infection in Washington, D.C. II. Infection and disease with respect to age, immunologic status, race and sex. *Am J Epidemiol* 1973; 98: 289-300.
 64. Glezen WP, Paredes A, Allison JE, Taber LH, Frank AL. Risk of respiratory syncytial virus infection for infants from low-income families in relation to age, sex, ethnic group, and maternal antibody level. *J Pediatr* 1981; 98: 708-715.
 65. Schlesinger C, Koss M. Bronchiolitis: update 2001. *Curr Opin Pulm Med* 2002;8 (2):112-116.
 66. Navas L, Wang E, de Carvalho V, et al: Improved outcome of respiratory syncytial virus infection in a high-risk hospitalized population of Canadian children: Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada. *J Pediatr* 1992; 121: 348-354.
 67. Black Rayne C. Bronchiolitis. In: Hilman BC (ed). *Pediatric Respiratory Disease Diagnosis and Treatment*. WB Saunders, Philadelphia. 1993; 205-218.
 68. Hall CB, Douglas RG, German JM, Messner MK. Nosocomial respiratory syncytial virus infection. *N Engl J Med* 1975; 293: 1343-1436.
 69. Meissner HC, Groothuis JR. Immunoprophylaxis and the control of RSV disease. *Pediatrics* 1997; 100: 260-263.
 70. Kimpen JLL. Prevention and treatment of respiratory syncytial virus bronchiolitis and postbronchiolitic wheezing. *Respir Res* 2002; 3(suppl 1): S40-S45.
 71. Fischer GB. Prognostic factors in acute viral bronchiolitis in Porto Alegre, Brazil. PhD thesis, Fundação Faculdade Federale Ciencias Medicas: Porto Alegre, 1996.
 72. Law BJ, Carbonell-Estrany X, Simoes EAF. An update on respiratory syncytial virus epidemiology: a developed country perspective. *Respir Med* 2002; 96: 1-7.
 73. Bradley JP, Bacharier LB, Bonfiglio J, et al. Severity of respiratory syncytial virus bronchiolitis is affected by cigarette smoke exposure and atopy. *Pediatrics* 2005; 115: 7-14.
 74. DiFranza JR, Lew RA. Morbidity and mortality in children associated with the use of tobacco products by other people. *Pediatrics* 1996; 97(4): 560-568.
 75. Gurkan F, Kiral A, Dağlı E, et al. The effect of passive smoking on the

- development of respiratory virus bronchiolitis. *Eur J Epidemiol* 2000; 16: 465-468.
76. Lahti M, Lofgren J, Marttila R. Surfactant protein D gene polymorphism associated with severe respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Res* 2002; 51: 696-699.
 77. Goetghebuer T, Isles K, Moore C, Genetic predisposition to wheeze following respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 801-803.
 78. Hall CB, Powell KR, MacDonald NE, Gala CL, Menegus ME, Suffin SC, et al. Respiratory syncytial virus infection in children with immunocompromised immune function. *N Engl J Med* 1986; 315: 77-81.
 79. King JC Jr, Burke AR, Clemens JD, Nai P, Farley JJ, Vink PE, et al. Respiratory syncytial virus illnesses in human immunodeficiency virus and noninfected children. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 733-739.
 80. Fishaut M, Tubergen D, McIntosh K. Cellular response to respiratory viruses with particular reference to children with disorders of cell-mediated immunity. *J Pediatr* 1980; 96: 179-186.
 81. Wang EE, Prober CG, Manson B, et al. Association of respiratory viral infections with pulmonary deterioration in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1984; 311: 1653-1658.
 82. Van Woensel JMB, Kimpen JLL, Sprikkelmen AB et al. Long term effects of prednisolone in the acute phase of bronchiolitis caused by respiratory syncytial virus. *Ped Pulmonol* 2000;30:92-96.
 83. Kellner JD, Ohlsson A, Gadomski AM, Wang EE. Efficacy of bronchodilator therapy in bronchiolitis, A meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996; 150: 1166-1172.
 84. Stokes GM, Millner AD, Hotges IG, et al. Lung function abnormalities after acute bronchiolitis. *J Pediatr* 1981; 98: 871-874.
 85. Seidenberg J, Masters JB, Hudson I, et al. Disturbance in respiratory mechanics in infants with bronchiolitis. *Thorax* 1989; 44: 660-667.
 86. Krieger I. Mechanics of respiration in bronchiolitis. *Pediatrics* 1964; 33: 45-51.
 87. Colasurda GN, Hemming VG, Prince GA, et al. Human respiratory syncytial virus produces prolonged alterations of neural control in airways of developing ferrets.

- Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 1506-1511.
88. Larsen GL, Colasurdo GN. Neural control mechanisms within airways: disruption by respiratory syncytial virus. *J Pediatr* 1999; 135: 21-27.
 89. Heaney LG, Stevenson EC, Turner G, Cadden IS, Taylor R, Shields MD, Ennis M. Investigating paediatric airways by non-bronchoscopic lavage: normal cellular data. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 799-806.
 90. Reijonen TM, Korppi M, Kuikka L, Savolainen K, Kleemola M, Mononen I, Remes K: Serum eosinophil cationic protein as a predictor of wheezing after bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 1997; 23: 397-403.
 91. Garofalo JR, Kimpel JL, Welliver RC, Ogra PL. Eosinophil degranulation in the respiratory tract during naturally acquired syncytial virus infection. *J Pediatr* 1992; 120: 28-32.
 92. Warner JO, Pohunek P, Marguet C, Roche WR, Clough JB. Issues in understanding childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 473-476.
 93. Montefort S, Roche WR, Howarth PH, Djukanovic R, Gratziau C, Carrol M, Smith L, Britten KM, Haskard D, Lee TH, et al. Intercellular adhesion molecule (ICAM-1) and endothelial leukocyte adhesion molecule 1 (ELAM-1) expression in the bronchial mucosa of normal and asthmatic subjects. *Eur Respir J* 1992; 5: 815-823.
 94. Wang SZ, Hallsworth PG, Dowling KD, Alpers JH, Bowden JJ, Forsyth KD. Adhesion molecule expression on epithelial cells infected with respiratory syncytial virus. *Eur Respir J* 2000; 15: 358-366.
 95. Tosi M, Stark J, Hamedani A, Smith CW, Gruenert D, Huang YT. Neutrophil adhesion to human airway epithelium: role of epithelial ICAM-1 in cells infected with respiratory viruses or treated with IL-1 or TNF. *Ped Pulmonol* 1991; 6: 301-302.
 96. Martinez FD. Respiratory syncytial virus bronchiolitis and the pathogenesis of childhood asthma. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22 (2 Suppl): S76-S82.
 97. Van Bleek GM, Poelen MC, van der Most R, et al. Identification of Immunodominant epitopes derived from the respiratory syncytial virus fusion protein that are recognized by human CD₄ cells. *J Virol* 2003; 77: 980-988.
 98. Tibby SM, Hatherill M, Wright SM, Wilson P, Postle AD, Murdoch IA.

- Exogenous surfactant supplementation in infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1251-1256.
99. Silvestri M, Sabatini F, Defilippi AC, Rossi GA. The wheezy infant-immunological and molecular considerations. *Paed Resp Rev* 2004; 5(Suppl A): S81-S87.
 100. Schwarze J, Hamelmann E, Bradley K, Takeda K, Gelfand E. Respiratory syncytial virus infection results in airway hyperresponsiveness and enhanced airway sensitization to allergen. *J. Clin. Invest.* 1997; 100: 226-233.
 101. Ogilvie MM, Vathenen AS, Radford M, Codd J, Key S. Maternal antibody and respiratory syncytial virus infection in infancy. *J Med Virol* 1981; 7: 263-271.
 102. Stark JM, Buse WW. Respiratory virus infection and airway hyperreactivity in children. *Pediatr Allergy Immunol* 1991; 2: 95-110.
 103. Welliver RC, Sun M, Rinaldo D, Ogra PL. Predictive value of respiratory syncytial virus-specific IgE responses for recurrent wheezing following bronchiolitis. *J Pediatr* 1986; 109: 776-780.
 104. Bont L, Heijnen CJ, Kavelaars A, Van Aalderen WM, Brus F, Draaisma JM, Geelen SM, Kimpen JLL. Monocyte IL-10 production during respiratory syncytial virus bronchiolitis is associated with recurrent wheezing in a one-year follow up study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1518-1523.
 105. Kimpen JLL. Respiratory syncytial and asthma: the role of monocytes. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: S1-3.
 106. Balfour –Lynn IM. Why do viruses make infants wheeze? *Arch Dis Child* 1996; 74: 251-259.
 107. Kim CK, Kim SW, Park CS, Kim B, Kang H, Koh YY. Bronchoalveolar lavage cytokine profiles in acute asthma and acute bronchiolitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 64-71.
 108. Fitzgerald DA, Kilham HA. Bronchiolitis: assessment and evidence-based management. *MJA* 2004; 180 (8): 399-404.
 109. Kafetzis DA, Astra H, Tsolia M, et al. Otitis and respiratory distress episodes following a respiratory syncytial virus infection. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9: 1006-1010.
 110. Levine DA, Platt SL, Dayan PS, et al. Risk of serious bacterial infection in

- young febrile infants with respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics* 2004; 113: 1728-1734.
- 111.** Krawiec M, Lemanske RF. Wheezing in infants In: Nelson textbook of pediatrics, 17th ed. Behrman, Kliegman, Jenson, United States of America, 2004; 1417-1419.
 - 112.** Bordley WC, Viswanathan M, King VJ, Sutton S, Jackman AM, Sterling L, Lohr KN. Diagnosis and Testing in Bronchiolitis, A Systematic Review. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158: 119-126.
 - 113.** Fleisher GR. Infectious disease emergencies. In Fleisher GR, Ludwig S, eds. *Textbook of Pediatric Emergency Medicine*. 4th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2000: 725-794.
 - 114.** Farah MMM, Padgett LBM, McLario DJDM, et al. First time wheezing in infants during respiratory syncytial virus season: chest radiograph findings. *Ped Emerg Care* 2002; 18: 333-336.
 - 115.** Roosevelt G, Sheehan K, Grup-Phelan J, Tanz RR, Listernick R. Dexamethasone in bronchiolitis: a randomised controlled trial. *Lancet* 1996; 348: 292-295.
 - 116.** Swingler GH, Hussey GD, Zwarenstein M. Randomized controlled trial of clinical outcome after chest radiograph in ambulatory acute lower-respiratory infection in children. *Lancet* 1998; 351: 404-408.
 - 117.** Antonow JA, Byington CL. Use Of respiratory syncytial virus testing could safely eliminate many sepsis evaluations. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999; 153: 1310-1311.
 - 118.** Martinez FD. What have we learned from the Tucson Children's Respiratory Study? *Pediatr Respir Rev* 2002; 3: 193-197.
 - 119.** Yalçın E, Kiper N. Sık görülen alt solunum yolu enfeksiyonlarına yaklaşım. *Katkı Pediatri Dergisi* 2003; 25: 649-663.
 - 120.** Abul-Ainine A, Luyt D. Short term effects of adrenaline in bronchiolitis, a randomised controlled trial. *Arch Dis Child* 2002; 86: 276-279.
 - 121.** Solunum sistemi enfeksiyonları ve pediatrik akciğer hastalıkları çalışma grubu, erişkin ve çocuklarda toplum kökenli pnömoniler ve akut bronşiyolit tanı ve tedavi rehberleri. *Toraks Dergisi* 2002; 17-35.

122. King V, Viswanathan M, Bordley C, Jackman A, Sutton S, Lohr K, Carey T. Pharmacologic treatment of Bronchiolitis in infants and children. Systematic Review, Arch Ped Adoles Med 2004; 158: 127-137.
123. Muething S, Schoettker PJ, Gerhardt WE, Atherton HD, Britto MT, Kotagal UR. Decreasing overuse of therapies in the treatment of bronchiolitis by incorporating evidence at the point of care. J Pediatr 2004; 144: 703-710.
124. Wainwright C, Altamirano L, Cheney M, Cheney J, Barber S, Price D, et al. A multicenter, randomized, double-blind, controlled trial of nebulized epinephrine in infants with acute bronchiolitis. N Engl J Med 2003; 349: 27-35.
125. Wang E, Milner R, Allen U, Maj H. Bronchodilators for treatment of mild bronchiolitis, a factorial randomised trial. Arch Dis Child 1992; 67: 289-293.
126. Black CP. Systematic review of the biology and medical management of respiratory syncytial virus infection. Respir Care Med 2003; 48: 209-233.
127. Ventre K, Randolph AG. Ribavirin for respiratory syncytial virus infection of the lower respiratory tract in infants and young children. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005; Issue 4.
128. Pinnington LL, Smith CM, Ellis RE, Morton RE. Feeding efficiency and respiratory integration in infants with acute viral bronchiolitis. J Pediatr 2000; 137: 523-526.
129. Turner MO, Noertjojo K, Vedal S, et al. Risk factors for near-fatal asthma. A case control study in hospitalized patients with asthma. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 1804-1807.
130. Kellner JD, Ohlsson A, Gadomski AM, Wang EE. Bronchodilators for bronchiolitis. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005; Issue 4.
131. Flores G, Horwitz RI. Efficacy of beta2 agonists in bronchiolitis: a reappraisal and meta-analysis. Pediatrics 1997; 100: 233-239.
132. Dobson JV, Stephens-Groff SM, McMahon SR, Stemmler MM, Brallier SL, Bay C. The use of albuterol in hospitalized infants with bronchiolitis. Pediatrics 1998; 101: 361-368.
133. Tepper RS, Rosenberg D, Eigen H, Reister T. Bronchodilator responsiveness in infants with bronchiolitis. Ped Pulmonol 1994; 17: 81-85.
134. Mallory GB Jr, Motoyama EK, Koumbourlis AC, Mutich RL, Nakayama DK.

Bronchial reactivity in infants in acute respiratory failure with viral bronchiolitis. *Ped Pulmonol* 1989; 6: 253-259.

135. Ho L, Collis G, Landau LI, Le Souef PN. Effect of salbutamol on oxygen saturation in bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1991; 66: 1061-1064.
136. Lugo RA, Salyer JW, Dean JM. Albuterol in acute bronchiolitis: continued therapy despite poor response? *Pharmacotherapy* 1998; 18: 198-202.
137. O'Callaghan C, Milner AD, Swarbrick A. Paradoxical deterioration in lung function after nebulised salbutamol in wheezy infants. *Lancet* 1986; 2: 1424-1425.
138. Hartling L, Wiebe N, Russel K, Patel H, Klassen T. A Meta-analysis of randomized controlled trials evaluating the efficacy of epinephrine for the treatment of acute viral bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; 157: 957-964.
139. Numa AH, Williams GD, Dakin CJ. The effect of nebulized epinephrine on respiratory mechanics and gas Exchange in bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 86-91.
140. Lowell D, Lister G, Von Koss H, McCarthy P. Wheezing in infants: The response to epinephrine. *Pediatrics* 1987; 79: 939-945.
141. Patel H, Platt R, Pekeles G, Ducharme F. A randomized, controlled trial of the effectiveness of nebulized therapy with epinephrine compared with albuterol and saline in infants hospitalized for acute viral bronchiolitis. *J Pediatr* 2002; 141: 818-824.
142. Mull CC, Scarfone RJ, Feri LR, Carlin T, Salvaggio C, Bechtel KA, Trephan MAH, Rissman RL, Gracely EJ. A randomized trial of nebulized epinephrine vs albuterol in the emergency department treatment of bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004; 158: 113-118.
143. Sanchez I, Koster J, Powell R, Wolstein R, Chernick V. Effect of racemic epinephrine and salbutamol on clinical score and pulmonary mechanics in infants with bronchiolitis. *J Pediatr* 1993; 122:145-151.
144. Carlsen L, Carlsen H. Inhaled nebulized adrenaline improves lung function in infants with acute bronchiolitis. *Resp Med* 2000; 94: 709-714.
145. Menon K, Sutcliffe T, Klassen T. A randomized trial comparing the efficacy of

- epinephrine with salbutamol in the treatment of acute bronchiolitis. *J Pediatr* 1995; 1216: 1004-1007.
146. Bertrand P, Aranibar H, Castro E, Sanchez I. Efficacy of nebulized epinephrine versus salbutamol in hospitalized infants with bronchiolitis. *Ped Pulmonol* 2001; 31: 284-288.
 147. Hartling L, Wiebe N, Russell K, Patel H, Klassen TP. Epinephrine for bronchiolitis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005; Issue 4.
 148. Leer JA Jr, Gren JL, Heimlich EM, et al. Corticosteroid treatment in bronchiolitis: a controlled, collaborative study in 297 infants and children. *Am J of Dis Children*. 1969; 117: 495-503
 149. Springer C, Bar-Yishay E, Uwayyed K, Avital A, Vilozni D, Godfrey S. Corticosteroids do not affect the clinical or physiological status of infants with bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 1990; 9: 181-185.
 150. Klassen TP, Sutcliffe T, Watters LK, Wells GA, Allen UD, Li MM. Dexamethasone in salbutamol treated inpatients with acute bronchiolitis: a randomized, controlled trial. *J Pediatr* 1997; 130: 191-196.
 151. Berger I, Argaman Z, Schwartz SB, et al. Efficacy of corticosteroids in acute bronchiolitis: short term and long term follow-up. *Pediatr Pulmonol* 1998; 26: 162-166.
 152. Richter H, Seddon P. Early nebulized budesonide in the treatment of bronchiolitis and the prevention of postbronchiolitic wheezing. *J Pediatr* 1998; 132: 849-853.
 153. Patel H, Platt R, Lozano JM, Wang EEL. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005; Issue 4.
 154. Garrison M, Christakis DA, Harvey E, et al. Systemic corticosteroids in infant bronchiolitis: A meta-analysis. *Pediatrics* 2000; 105: 44-50.
 155. Schuh S, Coates A, Binnie R et al. Efficacy of oral dexamethasone in outpatients with acute bronchiolitis. *J Pediatr* 2002; 140: 27-32.
 156. Reijnen T, Korppi M, Kuikka L, Remes K. Anti-inflammatory therapy reduces wheezing after bronchiolitis. *Arch of Ped Adoles Med* 1996; 150: 512-517.
 157. Cade A, Brownlee KG, Conway SP, Haigh D, Short A, Brown J, Dassu D,

- Mason SA, Phillips A, Eglin R, Graham M, Chetcuti A, Chatrath M, Hudson N, Thomas A. Randomised placebo controlled trial of nebulised corticosteroids in acute respiratory syncytial viral bronchiolitis. *Arch Dis Child* 2000; 82: 126-130.
- 158.** Bisgaard H, Hermansen MN, Loland L, Halkjaer LB, Buchvald F. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. *N Engl J Med* 2006; 345: 1998-2005.
- 159.** Wong JY, Moon S, Beardsmore C, O'Callaghan C, Simpson H. No objective benefit from steroids inhaled via a spacer in infants recovering from bronchiolitis. *Eur Respir J* 2000; 15: 388-394.
- 160.** Van Woensel JB, Wolfs TFW, van Aalderen WM, Brand PL, Kimpen JL. Randomised double blind placebo controlled trial of prednisolone in children admitted to hospital with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Thorax* 1997; 52: 634-637.
- 161.** American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. Respiratory syncytial virus. In: Pickering LK, ed. *Red book: 2003 report of the Committee on Infectious Disease*. 26th ed. Elk Grove Village, III. American Academy of Pediatrics. 2003; 523-528.
- 162.** Purcell K, Fergie J. Concurrent serious bacterial infections in 2396 infants and children hospitalized with respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156: 322-324.
- 163.** Andrade MA, Hoberman A, Glustein J, Paradise JL, Wald ER. Acute otitis media in children with bronchiolitis. *Pediatrics* 1998; 101: 617-619.
- 164.** Friis B, Andersen P, Brenoe E, et al. Antibiotic treatment of pneumonia and bronchiolitis: a prospective randomised study. *Arch Dis Child* 1984; 59: 1038-1045
- 165.** Becker L, Glazier R, McIsaac W, Smucny J. Antibiotics for acute bronchitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Cochrane Library 1998, Issue 1.
- 166.** Randolph AG, Wang EEL. Ribavirin for respiratory syncytial virus infection of the lower respiratory tract. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996; 150: 942-947.
- 167.** Smith DW, Frankel LIZ, Mathers LH, Tang ATS, Ariagno RL, Prober CG. A controlled trial of aerosolized ribavirin in infants receiving mechanical

ventilation for severe respiratory syncytial virus infection. *N Engl J Med* 1991; 325: 24-29.

168. Edell D, Bruce E, Hale K, Khoshoo V. Reduced long-term respiratory morbidity after treatment of respiratory syncytial virus bronchiolitis with ribavirin in previously healthy infants. *Pediatr Pulmonol* 1998; 25(3): 154-158.
169. Chipps BE, Sullivan WF, Portnoy JM. Alpha-2A-interferon for treatment of bronchiolitis caused by respiratory syncytial virus. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 653-658.
170. Quinlan KP, Hayani KC. Vitamin A and respiratory syncytial virus infection: Serum levels and supplementation trial. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996; 150: 25-30.
171. Bresee JS, Fischer M, Dowell SF, Johnston BD, Biggs VM, Levine RS, Lingappa JR, Keyserling HL, Petersen KM, Bak JR, Gary Jr HE, Sowell AL, Rubens CE, Anderson LJ. Vitamin A therapy for children with respiratory syncytial virus infection: a multicenter trial in the United States. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 777-782.
172. Patel NR, Hammer J, Nichani S, Numa A, Newth CJL. Effect of inhaled nitric oxide on respiratory mechanics in ventilated infants with RSV bronchiolitis. *Intens Care Med* 1999; 25: 81-87.
173. Nasr SZ, Strouse PJ, Soskolne E, Maxvold NJ, Garver KA, Rubin BK, Moler FW. Efficacy of recombinant human deoxyribonuclease I in the hospital management of respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Chest* 2001; 120: 203-208.
174. van Schaik SM, Tristram DA, Nagpal IS, Hintz KM, Welliver II RC, Welliver RC. Increased production of IFN- γ and cysteinyl leukotrienes in virus-induced wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 630-636.
175. Bisgaard H. Leukotriene modifiers in pediatric asthma management. *Pediatrics* 2001; 107: 381-390.
176. Volovitz B, Welliver RC, DeCastro G, Krystofik DA, Ogra PL. The release of leukotrienes in the respiratory tract during infection with respiratory syncytial virus: role in obstructive airway disease. *Pediatr Res* 1988; 24: 504-507.
177. Bisgaard H. A randomized trial of montelukast in respiratory syncytial virus

- postbronchiolitis. *Am J Resp Crit Care Med* 2003; 167: 379-383.
178. Martinon-Torres F, Rodriguez-Nunez A, Martinon-Sanchez J. Heliox therapy in infants with acute bronchiolitis. *Pediatrics* 2002; 109: 68-73.
 179. Kong XT, Fong HT, Jiang GO, Zhai SZ, O'Connell DL, Brewster DR. Treatment of acute bronchiolitis with Chinese herbs. *Arch Dis Child* 1993; 68 (4): 468-471.
 180. Wang EEL, Tang NK. Immunoglobulin for preventing respiratory syncytial virus infection. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005 Issue 4.
 181. The impact RSV study group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics* 1998; 102: 531-537.
 182. Donnerstein RL, Berg RA, Shehab Z, et al. Complex atrial tachycardias and respiratory syncytial virus infections in infants. *J Pediatr* 1994; 125: 23-29.
 183. Sreeram N, Watson JG, Hunter S. Cardiovascular effects of acute bronchiolitis. *Acta Paediatr Scand* 1991; 80: 133-139.
 184. Sigurs N. A cohort of children hospitalised with acute RSV bronchiolitis impact on later respiratory disease. *Ped Resp Rev* 2002; 3: 177-183.
 185. Frick OL, German DF, Mills J. Development of allergy in children: association with virus infection. *J Allergy Clin Immunol* 1979; 63: 228-241.
 186. Schauer U, Hoffjan S, Bittscheidt J, Köchling A, Hemmis S, Bongartz S, et al. RSV bronchiolitis and risk of wheeze and allergic sensitisation in the first year of life. *Eur Respir J* 2002; 20: 1277-1283.
 187. Holt PG, Sly PD, Björkstén B. Atopic versus infectious diseases in childhood: a question of balance? *Ped Allergy Immunol* 1997; 8: 53-58.
 188. Spinuzzi F, Agea E, Russano A, Bistoni O, Mineli L, Bologni D, Bertotto A, de Benedictis FM. CD4⁺T⁺IL-13⁺T lymphocytes at birth and the development of wheezing and/or asthma during the first year of life. *Int Arch Allergy Immunol* 2001; 124: 497-501.
 189. Noble V, Murray M, Webb MS, Alexander J, Swarbick AS, Milner AD. Respiratory status and allergy nine to 10 years after acute bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1997; 76: 315-319.
 190. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B, Björkstén B. Asthma and

- immunoglobulin E antibodies after respiratory syncytial virus bronchiolitis: a prospective cohort study with matched controls. *Pediatrics* 1995; 95: 500-505.
191. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, et al. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1501-1507.
 192. Kneyber MCJ, Steyenberg EW, de Groot R, Moll HA. Long-term effects of respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis in infancy and young children: a quantitative review. *Acta Paediatr* 2000; 89: 654-660.
 193. Stein RT, Sherril D, Morgan WJ, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999; 354: 541-545.
 194. Openshaw PJM, Dean GS, Culley F. Links between respiratory syncytial virus bronchiolitis and childhood asthma: clinical and research approaches. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: S58-S65.
 195. Hariprakash S, Carroll A, Ramesh P, Randell T, Turnbull F, Lenney W. Randomized controlled trial of nebulized adrenaline in acute bronchiolitis. *Ped Aller and Immunol* 2003; 14: 134-139.
 196. Rusconi F, Castagneto M, Gagliardi L, Leo G, Pellegatta A, Porta N, Razon S, Braga M. Reference values for respiratory rate in the first 3 years of life. *Pediatrics* 1994; 94: 350-355.
 197. Reese AC, James IR, London LI, et al. Relationship between urinary cotinine level and diagnosis in children admitted to hospital. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 66-70.
 198. Martinez FD. Role of viral infections in the inception of asthma and allergies during childhood: could they be protective? *Thorax* 1994; 49: 1189-1191.
 199. Smyth RL, Openshaw PJM. Bronchiolitis *Lancet* 2006; 368: 312-322.
 200. Shaw KN, Bell LM, Sherman NH. Outpatient assessment of infants with bronchiolitis. *AJDC* 1991; 145: 151-155.
 201. Dawson KP, Long A, Kennedy J, Mogridge N. The chest radiograph in acute bronchiolitis. *J Pediatr Child Health*. 1990; 26: 209-211.
 202. American Academy of Pediatrics. Respiratory syncytial virus. In: Pickering LK, ed. 2000 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 25th ed. Elk Grove Village, III: American Academy of Pediatrics, 2000: 484.

203. Ahluwalia G, Embree J, McNikol P, Law B, Hammond GW. Comparison of nasopharyngeal aspirate and nasopharyngeal swab specimens for respiratory syncytial virus diagnosis by cell culture, indirect immunofluorescence assay, and enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Microbiol* 1987; 25: 763-767.
204. Wang EE, Law J, Boucher FD, Other members of the Pediatric Investigators Collaborative Network In Infections in Canada Study Group (PICNIC) study of admission and management variation in patients hospitalized with respiratory syncytial viral lower respiratory tract infection. *J Pediatr* 1996; 129: 390-395.
205. Wennergren G, Kristjansson S, Sten G, Bjure J, Engström I. Nebulized racemic adrenaline for wheezy bronchitis. *Acta Paediatr Scand* 1991; 80: 375-377.
206. Kristjansson S, Lodrup Carlsen KC, Wennergren G, Strannegard I-L, Carlsen K-H. Nebulized racemic adrenaline in the treatment of acute bronchiolitis in infants and toddlers. *Arch Dis Child* 1993; 69: 650-654.
207. Gold DR, Burge HA, Carey V, Milton DK, Platts-Mills T, Weiss ST. Predictors of repeated wheeze in the first year of life: the relative roles of cockroach, birth weight, acute lower respiratory illness, and maternal smoking. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 227-236.
208. Landau LI. Bronchiolitis and asthma: are they related? *Thorax* 1994; 49: 293-296.
209. Martinez FD. Viral infections and the development of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1644-1648.