

TC.  
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AKUT VİRAL BRONŞİYOLİTLİ HASTALARDA KISA ETKİLİ BETA  
AGONİSTLER İLE KOMBİNE VEYA TEK BAŞINA NEBULİZE  
HİPERTONİK SALİNİN ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Tuğçem KESKİN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Mutlu YÜKSEK

ZONGULDAK

2014

TC.  
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AKUT VİRAL BRONŞİYOLİTLİ HASTALARDA KISA ETKİLİ BETA  
AGONİSTLER İLE KOMBİNE VEYA TEK BAŞINA NEBULİZE  
HİPERTONİK SALİNİN ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Tuğçem KESKİN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Mutlu YÜKSEK

ZONGULDAK

2014

## TEZ ONAY TUTANAĞI

**Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte:** Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Tez Başlığı** : Akut Viral Bronşiyolitli Hastalarda Kısa Etkili Beta Agonistler ile Kombine Veya Tek Başına Nebulize Hipertonik Salinin Etkinliğinin Değerlendirilmesi

**Tez Yazarı** : Arş. Gör. Dr. Tuğçem KESKİN

**Tez Savunma Tarihi:** 15/04/2014

**Tez Danışmanı** : Doç. Dr. Mutlu YÜKSEK

Doç. Dr. Gonca Handan ÜSTÜNDAĞ  
Jüri Başkanı

Doç. Dr. Mutlu YÜKSEK  
Üye

Yrd. Doç. Dr. Nazmiye YÜKSEK  
Üye



Prof. Dr. Mustafa AYDIN  
Dekan Vekili

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimini benimle paylaşan ve bana yol gösteren başta Anabilim Dalı Başkanımız *Sayın Doç. Dr. Gonca Handan ŞAHAN ÜSTÜNDAĞ* başta olmak üzere *tüm değerli hocalarıma*,

Bilimsel bir çalışmanın içinde yer almamı sağlayan ve tezimin planlanması, araştırılması ve yürütülmesinde bana yol gösteren, benden anlayışı ve sabrını esirgemeyen *Sayın Doç. Dr. Mutlu YÜKSEK'e*,

Hastaların tedavi ve izleminde büyük emeği geçen öğretim üyelerine, asistan ve hemşire arkadaşlarıma,

Tezimin laboratuvar aşamasında yardımcı olan *Doç. Dr. Füsün CÖMERT ve Doç. Dr. İshak Özel TEKİN* başta olmak üzere tüm Mikrobiyoloji ve İmmünoloji laboratuvarı çalışanlarına,

Tezim için verilerin toparlanmasında ve istatistiğinde yardımcı olan güleryüzlü hocam sayın *Doç. Dr. Fürüzan Köktürk'e*

Birlikte çalışmaktan mutlu olduğum, zorlu ve bir o kadar da keyifli yıllarımızı geçirdiğimiz asistan arkadaşlarıma, bu çalışmada yer alan tüm çocuklara, anne ve babalarına,

Başta ailem olmak üzere eğitimimde payı olan tüm kurum ve kişilere,

Sevgilerini ve desteklerini daima yanımda hissettiğim *sevgili annem, babam ve kardeşlerime*,

Uzmanlık eğitimim boyunca bana güvenen ve sevgisiyle destek olan eşim *Emrah KESKİN'e* ve biricik güzel kızım *Farah Zeynep KESKİN'e*

Çok teşekkür ederim...

Dr. Tuğçem KESKİN

2014,Zonguldak

## ÖZET

**Keskin Tuğçem. Akut Viral Bronşiyolitli Hastalarda Kısa Etkili Beta Agonistler ile Kombine veya Tek Başına Nebulize Hipertonik Salinin Etkinliğinin Karşılaştırılması, Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Tıpta Uzmanlık Tezi: Zonguldak, 2014.**

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı düşük miktarda %3 salin, yüksek miktarda %3 salin, salbutamol ve düşük miktarda %3 salin kombinasyonu, salbutamol ve yüksek miktarda %3 salin kombinasyonu ve tek başına salbutamolün etkinliğinin karşılaştırılmasıdır.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya acil servis ve çocuk sağlığı polikliniğine başvuran, ilk veya ikinci orta şiddette bronşiyolit atağı tanısı alan 150 hasta ( ortalama yaş 11,3 ± 5,5 ay, 2-24 ay, %62.7 erkek) dahil edildi. Hastalar randomize edildi, çift kör olarak hastalara 3 ml %3 salin (grup 1; n=30), 6 ml %3 salin (grup 2; n=30), salbutamol + 3 ml %3 salin (grup 3; n=30), salbutamol + 6 ml %3 salin (grup 4; n=30) ve tek başına salbutamol (grup 5; n=30) 0 ve 60. dakikalarda nebulizatörle verildi. Grup 5 dışında diğer tüm tedavi seçenekleri yüksek miktarda NaCl içermekteydi (180-360 mg). 0, 60, 120 ve 180. dakikalarda klinik skor, oksijen saturasyonu ve kalp hızı değerlendirildi. Taburculuk sonrası telefon ile aranarak hastalar 24 saat ve 7 gün sonrasında tekrar değerlendirildi.

**Bulgular:** Her bir grubun başvuru anında karakteristik özellikleri benzerdi ( $P>0.05$ ). Tüm tedavi modaliteleri akut bronşiyolit tedavisinde etkili bulundu. Salbutamol ve hipertonik salin kombinasyonları içeren gruplarda kalp hızları yüksek bulundu. Gruplar arasında klinik sonuçlar açısından fark saptanmadı ( $P>0.05$ ). Hiç bir nebulize tedavide yan etki görülmedi.

**Anahtar kelimeler:** bronşiyolit; salbutamol; hipertonik salin

## ABSTRACT

**Keskin Tuğçem. Comparison of The Effectivenesses of Nebulised Hypertonic Saline Alone and in Combination With Short Effected Beta Agonists in The Treatment of Acute Viral Bronchiolitis. Zonguldak Bülent Ecevit University School of Medicine, Department of Pediatrics Thesis: Zonguldak, 2014.**

**Objective:** The objective of this study was to investigate the effectivenesses of nebulized low volume 3% saline, high volume 3% saline, salbutamol and low volume 3% saline combination, salbutamol and high volume 3% saline combination and salbutamol alone.

**Material and Methods:** We enrolled 150 children (mean age  $11,3 \pm 5,5$  months, range 2–24 months, 62,7% male) with a first or second episode of wheezing diagnosed as moderate bronchiolitis in emergency department or outpatient clinic. Patients were randomized in a double-blind fashion to receive 3 ml dose of 3% saline (group 1; n=30) or 6 ml dose of 3% saline (group 2; n=30) or 3 ml dose of 3% saline plus salbutamol (group 3; n=30) or 6 ml dose of 3% saline plus salbutamol (group 4; n=30) or salbutamol alone (group 5; n=30) at 0 and 60 min. Thus, all treatment modalities except group 5 included high amount of NaCl (180-360 mg). Clinical score, oxygen saturation and heart rate were assessed at 0, 60, 120, and 180min. After discharge, patients were reassessed by telephone contact at 24 hr and 7 days.

**Results:** The baseline characteristics were similar in all groups ( $P>0.05$ ). All treatment modalities are found effective for the treatment of acute bronchiolitis. Heart rates were higher at 60 and 180 minutes in the groups receiving salbutamol alone and salbutamol plus 3% saline combinations than non-salbutamol groups. Roughly, there were no significant differences between the outcome variables of the groups, except heart rates ( $P>0.05$ ). No adverse effects attributable to nebulized therapy were seen.

**Conclusion:** All treatment modalities used in this study, including a total of 6 or 12 ml 3% saline inhalation and salbutamol alone at 60-min interval showed clinically significant and swift improvement in moderately affected ambulatory infants with acute bronchiolitis.

**Key words:** bronchiolitis; salbutamol; hypertonic saline

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖNSÖZ .....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT .....	iv
İÇİNDEKİLER .....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
ŞEKİL DİZİNİ .....	x
TABLO DİZİNİ .....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Bronşiyolit Tanımı .....	3
2.2. Etiyoloji ve Epidemiyoloji .....	3
2.2.1. Respiratuvar sinsityal virüs .....	6
2.2.2. Adenovirüs .....	7
2.2.3. İnfluenza virüs.....	8
2.3. Fizyopatoloji .....	8
2.4. Klinik .....	10
2.5. Tanı .....	12
2.5.1. Laboratuvar Bulguları .....	13
2.5.2. Radyolojik Bulgular.....	14
2.6. Ayırıcı Tanı .....	14
2.7. Bronşiyolitli Hastanın İzleminde Genel İlkeler .....	16
2.7.1. Hastalığın derecelendirilmesi.....	16
2.7.2. Hastaneye sevk ölçütleri .....	16
2.7.3. Hastaneye Yatış Ölçütleri .....	17
2.7.4. Beslenme .....	17
2.8. Tedavi.....	17
2.8.1. Oksijen tedavisi.....	19
2.8.2. Beslenme ve Sıvı Tedavisi.....	19

2.8.3. Bronkodilatör tedavi .....	20
2.8.4. İn hale epinefrin tedavisi .....	21
2.8.5. Kortikosteroid tedavisi .....	22
2.8.6. Ribavirin tedavisi .....	22
2.8.7. Antibiyotik tedavisi .....	22
2.8.8. Yeni tedaviler .....	23
2.9. Akut Bronşiyolitte Klinik Sınıflandırmaya Göre Tedavi Planı .....	23
2.9.1. Hafif bronşiyolitte tedavi .....	24
2.9.2. Orta dereceli bronşiyolitte tedavi .....	24
2.9.3. Ağır dereceli bronşiyolitte tedavi .....	24
2.10. Korunma .....	25
2.10.1. RSV profilaksi endikasyonları .....	26
2.11. Doğal seyir ve prognoz .....	26
2.12. Nebulize Hipertonik Salin .....	27
2.12.1. Etki mekanizması .....	28
2.12.2. Kullanım güvenliği .....	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	30
3.1. Çalışma Grubu .....	30
3.2. Çalışmaya Alınma Kriterleri .....	30
3.3. Çalışmaya Alınmama Kriterleri .....	30
3.4. Çalışmanın İçeriği .....	32
3.5. İstatistiksel Değerlendirme .....	34
3.6. Etik Onay ve Proje Desteği .....	34
4. BULGULAR .....	35
4.1. Araştırmanın Genel Özellikleri .....	35
4.2. Grupların Klinik Skor, SpO <sub>2</sub> ve Kalp Tepe Atımlarının Karşılaştırılması .....	39
4.3. Klinik Skor, SpO <sub>2</sub> ve Kalp Hızlarının Zaman İçindeki Değişimi .....	41
4.4. Grupların Hastaneye Yatış ve 1 Hafta İçinde Yeniden Başvuru Oranları .....	48
5. TARTIŞMA .....	50



6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....	62
7. KAYNAKLAR .....	63
8. EKLER .....	77
Ek 1: Etik Kurul Kararı .....	77
Ek 2: Aydınlatılmış (Bilgilendirilmiş) Onam Formu.....	78
Ek 3: Bronşiyolit Hasta Formu .....	81

## SİMGELER VE KISALTMALAR

ADH	: Antidiüretik hormon
APA	: Amerikan Pediatri Akademisi
$\beta 2$	: Beta 2
Cm	: Santimetre
CPAP	: Continous Positive Airway Pressure
Dk	: Dakika
DNA	: Deoksiribonükleik Asid
DSS	: Dakika Solunum Sayısı
EKP	: Eozinofilik Katyonik Protein
FiO <sub>2</sub>	: Solunan Havadaki Oksijen Yüzdesi
G	: Gram
Hgb	: Hemoglobin
Hct	: Hematokrit
HS	: Hipertonik Salin
IgE	: İmmunglobulin E
IFN- $\alpha$	: İnterferon-alfa
İ.v.	: İntravenöz
Kg	: Kilogram
KTA	: Kalp Tepe Atımı
L	: Litre
LTB4	: Lökotrien B4
Mg	: Miligram
ml	: Mililitre
Mm <sup>3</sup>	: Milimetreküp
mRNA	: Messenger ribonükleik asit
NaCl	: Sodyum Klorür
O <sub>2</sub>	: Oksijen
PCR	: Polymerase Chain Reaction
RSV	: Respiratuar Sinsityal Virüs
SD	: Standart Sapma

SF	: Serum Fizyolojik
SaO2	: Arteriyel Oksijen Satürasyonu
SpO2	: Perkütan Oksijen Saturasyonu
<sup>99m</sup> Tc	: Tecnisyum 99
Th	: T Helper
TXA2	: Tromboksan A2
U	: Ünite
ÜSYE	: Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu
µm	: Mikrometre

## ŞEKİL DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 1: Akut bronşiyolit tedavi şeması .....	25
Şekil 2: Bronşiolitte Hipertonik Salin Etkisi.....	28
Şekil 3: Çalışma akış şeması.....	31
Şekil 4: Zaman içinde klinik skorlardaki değişim.....	42
Şekil 5: Zaman içinde SpO <sub>2</sub> değerlerindeki değişim .....	44
Şekil 6: Başlangıç SpO <sub>2</sub> % 92-95 olan hastalarda zaman içinde SpO <sub>2</sub> değişimi.....	46
Şekil 7: Zaman içinde kalp hızlarındaki değişim.....	47

## TABLO DİZİNİ

<b><u>Tablo</u></b>	<b><u>Sayfa</u></b>
Tablo 1: Bronşiyolitte klinik skorlama .....	11
Tablo 2: Ağır bronşiyolit için risk faktörleri.....	12
Tablo 3: Hışıltı nedenleri .....	15
Tablo 4: Akut bronşiyolitte sınıflandırma.....	16
Tablo 5: APA tarafından önerilen bronşiyolit yaklaşımı .....	18
Tablo 6: Grupların tanımlayıcı özellikleri .....	36
Tablo 7: Hastaların başvuru anındaki klinik özellikleri.....	37
Tablo 8: Hastaların başvuru anındaki laboratuvar bulguları.....	37
Tablo 9: Grupların atak mevsimi ve RSV sıklığı.....	38
Tablo 10: RSV, Adenovirüs ve İnfluenza A/B'nin mevsimlere göre dağılımı .....	38
Tablo 11: Grupların 0, 60, 120 ve 180'inci dakikadaki bulguları .....	40
Tablo 12: Her bir grupta zaman içinde klinik skorlardaki değişim .....	42
Tablo 13: Orta şiddetten hafif bronşiyolite gerileyen hastaların karşılaştırılması .....	43
Tablo 14: Her bir grupta zaman içinde SpO <sub>2</sub> değerlerindeki değişim .....	44
Tablo 15: Başlangıç SpO <sub>2</sub> %92-95 olan hastalarda zaman içinde SpO <sub>2</sub> değişimi.....	46
Tablo 16: Her bir grupta zaman içinde kalp hızlarındaki değişim.....	48
Tablo 17: Grupların hastaneye yatış ve 1 hafta içinde yeniden başvuru oranları .....	49

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut bronşiyolit küçük çocuklarda en sık görülen alt solunum yolu enfeksiyonudur. Özellikle 2 yaş altı çocuklarda önemli bir hastaneye başvuru ve yatış sebebidir. Sağlıklı 7 infantın en az 1'i hayatının ilk yılında semptomatik bronşiyolit geçirmektedir (1). Bu hastalığın sık görülmesine ve hastaneye yatışların önemli bir sebebi olmasına rağmen mortalitesi düşüktür. Bronşiyolit nedeniyle olan ölümlerin büyük çoğunluğu altta yatan kronik akciğer hastalığı, konjenital kalp hastalığı ve diğer kronik hastalıklara sahip çocuklarda olmaktadır (2, 3).

Akut bronşiyolitin en sık görülen etkeni *Respiratuar sinsityal virüs (RSV)*'dür, diğer sık görülen etkenler ise *Rhinovirüs*, *Parainfluenza virüs*, *human Metapneumovirüs*, *Adenovirüs*, *İnfluenza A ve B* virüslerdir. Küçük yaş, prematürite, erkek cinsiyet, sigara dumanına maruz kalma, düşük sosyoekonomik faktörler ve kronik akciğer hastalığı, konjenital kalp hastalığı, kistik fibroz gibi eşlik eden durumlarda hastalık ağır seyredebilmektedir. Akut bronşiyolitin halen standart bir tedavisi yoktur, günümüzde, klinisyenler destek tedavisi, nebulize bronkodilatatörler, nebulize epinefrin gibi tedaviler uygulamaktadırlar.

Bronşiyolitin bu kadar sık görülmesine ve hastaneye yatışlara sık yol açığının bilinmesine karşın, halen tüm dünyada bronşiyolitin tedavisi konusunda görüş birliği yoktur. Son yıllarda nebulize hipertonic salin tedavisinin bronşiyolitte oldukça etkin olduğu ortaya çıkarılmış ve tüm dünyada birçok merkezde nebulize hipertonic salin tedavisi kullanılmaya başlanmıştır. Nebulize hipertonic salinin ( %3 NaCl ) akut bronşiyolitte oluşan submukozal ödem gibi patolojik değişiklikleri geri çevirdiği, epitel ödemini azalttığını, mukusun elastisite ve vizkozitesini düzenlediği, mukus transport oranlarını hızlandırdığı belirtilmiş ayrıca hastanede yatış süresini azaltan, klinik skoru belirgin olarak düzelten etkin ve güvenilir bir tedavi yöntemi olduğu öne sürülmüştür (4). Ancak hipertonic salin kullanımının en uygun dozu ve kombinasyon tedavilerinin rolü halen yanıtlanabilmiş değildir.

Biz bu çalışma ile akut bronşiyolitli hastaların tedavisinde tek başına düşük miktarda (3 ml) nebulize hipertonic salin (%3 NaCl), tek başına yüksek miktarda (6 ml) nebulize hipertonic salin (%3 NaCl), düşük miktarda nebulize hipertonic salin (%3 NaCl) ile tedavi dozunda salbutamol karışımı, yüksek miktarda nebulize

hipertonik salin (%3 NaCl ) ile tedavi dozunda salbutamol karışımı ile tek başına normal miktarda nebulize salbutamolun etkilerinin karşılaştırılmasını amaçladık. Bu çalışmadan elde edilebilecek olumlu sonuçlar ile bronşiyolitın düşük maliyetle ve kısa sürede tedavisine katkı sağlanabileceğini, bu katkı sayesinde bronşiyolitın sağlık giderleri üzerindeki yükünün hafifletilebileceğini düşündük. Ayrıca bronşiyolit tedavisinde nebulize hipertonik salin kullanımının karanlıkta kalan bölümlerinin bir kısmını aydınlatılarak dünya literatürüne olumlu katkı sağlayabileceğimizi varsaydık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Bronşiyolit Tanımı

Amerikan Pediatri Akademisi (APA) tarafından yapılan bronşiyolit tanımı 'küçük hava yollarını kaplayan epitelin akut inflamasyonu, ödem ve nekrozu, mukus üretiminde artış ve bronkospazm'dır (5); ancak bu tanım klinik tanımlamadan uzaktır. Çoğu klinik araştırmada kullanılan bir tanım ise; 12-24 aydan daha küçük yaştaki bir çocukta viral üst solunum yolu bulguları ile birlikte pnömoni, atopi gibi başka bir patoloji ile açıklanamayan ilk vizing epizodudur (6).

Akut bronşiyolit, iki yaşından küçük çocuklarda sıklıkla viral etkenlerin neden olduğu, hışıltı 'wheezing', öksürük, hızlı solunum, göğüste çekilmeler ve ekspiryumda uzama ile karakterize, bronşiyollerin inflamasyonu ile seyreden bir hastalıktır. İki yaş altındaki çocukların %10-20'sinde görülebilir (7-9).

Akut bronşiyolit infant ve küçük çocuklarda hastalanma ve hastaneye yatışların en sık sebeplerinden biridir. 2 yaşından küçük çocuklarda üst solunum yolu semptomları ile başlar, bunu vizing ve/veya ral ile sonuçlanan alt solunum yolu inflamasyonu ve enfeksiyonu takip eder. Akut bronşiyolit tipik olarak viral bir patojenin primer ya da tekrarlayan enfeksiyonu ile oluşur (5, 10).

Küçük çocuklarda bronşiyolitinin klinik tanısı, tekrarlayan solunumsal virüs enfeksiyonlarının tetiklediği vizing ve viral enfeksiyonlarla tetiklenen akut astım alevlenmesiyle örtüşebilir.

### 2.2. Etiyoloji ve Epidemiyoloji

Akut bronşiyolit çoğunlukla viral bir enfeksiyondan kaynaklanır. Belirli virüslerin neden olduğu hastalık oranı sezon ve yıla bağlı olarak değişse de, Respiratuvar sinsityal virüs (RSV) en sık etkendir (11-14). Tüm bronşiyolit vakalarının % 50-80'inden sorumludur. Bronşiyolit genellikle sporadiktir, bazen epidemiler şeklinde görülebilir. RSV dünyanın her yerinde mevsimsel salgınlara neden olur. Ilıman iklimlerde geç sonbahar ve kış aylarında, tropik ve yarı tropik iklimlerde ise yağışlı



sezonlarda salgınlar yapar. Akut bronşiyolit tipik olarak infant ve 2 yaş altındaki çocukları özellikle sonbahar ve kış mevsiminde etkiler (15).

Yaşamın iki ve altı ayı arasında bronşiyolite bağlı hastaneye yatışlar zirve yapar. İnfant ve küçük çocuklardaki hastaneye yatışların önde gelen nedenlerinden biridir (16, 17).

Yapılan çalışmalarda RSV epidemisi sırasında başka nedenlerle hastaneye yatan bebeklerin % 45'inin hastanede RSV enfeksiyonuna yakalandıkları gösterilmiştir. Hastanede kalış süresi arttıkça bulaş riski de artmaktadır (18). Bronşiyolit vakalarının çoğu RSV kaynaklı olduğundan bronşiyolit epidemiyolojisi RSV enfeksiyonu epidemiyolojisi ile benzerdir.

Daha çok bir yaş altında olmak üzere, özellikle düşük sosyo-ekonomik seviyesi olan ailelerde, kalabalık yaşam koşulları olan, sigara dumanına maruz kalan ve anne sütü almayan bebeklerde daha sık görülür. En sık etken RSV olup, ikinci sıklıkla Rinovirüs, daha az sıklıkla Parainfluenza virüsler, İnfluenza virüs, Adenovirüs, Koronavirüs ve human Metapnömovirüs de hastalığa neden olmaktadır. Mikoplazma, Klamidya, Üreoplazma ve Pnömosistis türleri de nadiren bronşiyolite yol açan etkenlerdir (7, 19).

RSV kaynaklı bronşiyolitte nazal sekresyonla yayılım, semptomların başlamasından sonra 6 gün ile 21 gün arasında değişir, inkübasyon periyodu 2-5 gündür (2). RSV bronşiyoliti salgınları sırasında etkilediği bölgenin yaklaşık yarısı enfekte olmaktadır. Enfekte olan ailelerin tüm bireylerinde sekonder atak hızı yüzde 27 iken, bebeklerde bu oran yüzde 44'e çıkmaktadır. El yıkama ve koruyucu eldiven ve giysiler nozokomial yayılımı azaltır (18).

Son 10 yılda RSV'ye bağlı bronşiyolit nedeniyle hastaneye yatış oranlarında artış olduğu bildirilmektedir. Bu artışın nedeni günlük bakım ünitelerinde (kreş vb.) kalan çocukların artması, hastaneye yatış kriterlerinin değişmesi ve ağır RSV ilişkili hastalık riski altındaki prematüre bebeklerin sayısının artmış olması olabilir (20). Yatış oranları artmasına rağmen bronşiyolitli hastalarda mortalite azalmıştır (2).

Sanayileşmiş şehirlerde yaşayanlarda normal şehir ve kırsal kesimde yaşayanlara göre bronşiyolit nedeni ile hastaneye yatış daha fazladır (21).

Erkek çocuklarda hava yollarının çapı kız çocuklardan daha dar olması nedeni ile bronşiyolit erkeklerde hem daha sık, hem de daha ağır seyretmektedir (22).

Evde yaşıyan sayısının fazla olması ve kreşe gitmek, daha sık ve daha fazla viral yüke maruz kalınması nedeniyle alt solunum yolu enfeksiyonu riskini artırmaktadır (23).

Sigara içen annelerin çocukları veya pasif sigara içimine maruz kalan süt çocuklarının solunum yolu enfeksiyonları açısından daha fazla risk taşıdıkları gösterilmiştir. Annenin gebeliği sırasında sigara içmesi, bebeğinin solunum yollarının daha dar olmasına neden olmaktadır (24).

Hastalığın ağır seyretmesi için risk faktörleri ise yaşamın ilk 6 haftasında görülmesi, prematüre doğum öyküsü, birlikte olan kronik akciğer hastalığı, konjenital kalp hastalığı, nörolojik hastalık ve immün yetmezliktir (25). Ayrıca IL-10 gen polimorfizminin şiddetli hastalık ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir (26).

Virüsler en sık damlacık enfeksiyonu ile bulaşmakla birlikte kontamine eşya veya ellerden de bulaşabilir. Çocukları korunmak için süt çocuklarının çok kişi ile temasını engellemek, sık el yıkamak ve diğer hijyen kurallarına uymak gerekir (27). Gözler ve burun RSV için temel giriş bölgeleri olup ev içi bulaşma oranının % 45'lere vardığı belirtilmektedir (28).

Sosyoekonomik düzeyi düşük olan ailelerin çocuklarında RSV bronşiyoliti nedeni ile hastaneye yatış daha fazla saptanmıştır. Sosyoekonomik durumu kötü ailelerde anne sütü ile besleme sıklığının düşük olması bunun nedenlerinden birisidir. Anne sütünün ilk 4 ayda bronşiyolite karşı koruyucu olduğu bilinmektedir. Anne sütü koruyuculuğu, kızlarda erkeklere göre daha fazladır. Gelir düzeyi düşük ailelerin çocuklarındaki eksik aşılama da RSV'nin erken yaşlarda görülmesine ve daha ciddi seyretmesine neden olmaktadır (29).

Bronşiyolite ikinci sıklıkta rinovirüs neden olur. İnsan rinovirüsleri soğuk algınlığının ana etkenidir. 100'den fazla serotipi bulunmaktadır. Daha çok ilkbahar ve sonbaharda pik yapar (30). Rhinovirus küçük çocuklar ve kronik akciğer hastalığı olan bireylerde alt solunum yolu enfeksiyonun nadir olmayan etkenlerindedir (31).

Parainfluenza virüs erken ilkbaharda ve sonbaharda salgın hastalık yapar. Parainfluenza virüs tip 1 ve 2 genelde krup etkenidir ancak her ikisi de bronşiyolite de neden olabilir (32), tip 3 ise genellikle bronşiyolit sebebidir.

Human Metapneumovirus çocuklarda bronşiyolit ve pnömoniye sebep olabilir (33, 34).

Influenza virüsler de bronşiyolite neden olabilirler (35).

Adenovirüs tipik olarak farenjit ve nezleye sebep olsa da, akut bronşiyolit, bronşiyolitis obliterans ve pnömoni gibi alt solunum yolu enfeksiyonlarına neden olabilir. Ancak diğer organları enfekte ederek yaygın hastalığa yol açabilir (36).

İnsan Koronavirüsleri soğuk algınlığının başka bir önemli nedeni olup akut bronşiyolit ve diğer alt solunum yolu enfeksiyonlarına da neden olabilirler (37-39).

İnsan Bokavirüs 1, sonbahar ve kış aylarında üst ve alt solunum yolu enfeksiyonlarına yol açar, bronşiyolit ve pertussis benzeri hastalığa yol açabilir, %50-60 oranında diğer virüslerle birlikte görülür (40-42).

Moleküler tanı ile bronşiyolit nedeniyle hastaneye yatırılan çocukların yaklaşık % 15-25'inde iki veya daha fazla virüs tespit edilir (43-45). Buna ek olarak, infantlarda alt solunum yolu enfeksiyonu ve hırıltı epizodlarına zaman zaman Mycoplasma pneumoniae neden olmaktadır.

### **2.2.1. Respiratuvar sinsityal virüs**

İlk kez 1956 yılında gribal enfeksiyon geçiren 14 şempanzede izole edildiği için bu virüse "*chimpanzee coryza agent*" adı verilmiştir. İlerleyen yıllarda aynı virüsün çocuklarda bronkopnömoni ve larengotrakeobronşiyolit gibi alt solunum yolu enfeksiyonu yaptığı saptanmış ve insanlarda enfeksiyon nedeni olan bir virüs için bu isimlendirmenin uygun olmadığı düşünüldüğünden virüsün ismi, hücre kültüründeki üremesinde gösterdiği dev hücrelerin oluşumundan yola çıkılarak, *Respiratory Syncytial Virus* olarak değiştirilmiştir (6, 46).

RSV, Paramyxoviridae grubundan Pneumovirus cinsinin bir üyesidir. RSV enfekte hücrelerde çok çekirdekli dev hücre (sinsidy) oluşumuna yol açar. RSV izolatları G proteinlerinin antijenik farklılıklarına göre RSV A ve RSV B olmak üzere 2 önemli gruba ayrılır. Her 2 alt tipi de salgınlar sırasında eş zamanlı olarak bulunabilir ve aralarında çapraz korunma yoktur. Bu iki grup arasında klinik ve epidemiyolojik farklar saptanmamıştır. RSV A, RSV B'den daha sık görülmektedir (47, 50). Şiddetli RSV enfeksiyonlarının büyük kısmından tip-A sorumludur (46, 51-53). Hastalığın şiddetini viral yükün fazla olması belirleyebilir (54, 55).

RSV enfeksiyonunun tek kaynağı insandır. İnkübasyon periyodu yaklaşık 4 gündür. Bulaş kontamine salgılar ile direkt veya yakın temas ile oluşmaktadır. RSV çevre yüzeylerde saatlerce ve ellerde yarım saatten fazla canlı kalabilmektedir. Viral yayılım 3-4 haftaya kadar uzayabilmekle beraber ortalama 5-12 gündür. Çocukların büyük bir kısmı 2 yaşına kadar en az 1 kez RSV ile enfekte olmakta ve yaşam boyu tekrarlayan enfeksiyonlar sık görülmektedir. RSV tüm yaş gruplarında akut solunum yolu hastalığına neden olabilmektedir. RSV ile enfekte olan sağlıklı çocuklarda genellikle hastaneye yatış gerekmemekte, hastaneye yatırılan çocukların bir çoğu sadece destek tedavisi ile 5 günden kısa bir sürede hastaneden taburcu edilmektedir. Hayatın ilk yıllarında RSV bronşiyolitine bağlı gelişen reaktif hava yolu hastalığı arasındaki ilişki halen tam olarak anlaşılammıştır (48, 56).

### **2.2.2. Adenovirüs**

Farklı klinik tabloların oluşmasına neden olan 52 serotipi vardır. 6 subgrubu vardır (A-F). Çocuklarda farenjit, konjunktivit, hemorajik sistit, gastroenterit ve daha az olmak üzere alt solunum yolu enfeksiyonlarına neden olur. Bütün dünyada endemiktir. Toplu yaşanan yerlerde bulaşma kolaylaşır. Bulaş kişiden kişiye aerosol veya solunum yolu sekresyonları ile olurken gastroenterit yapan türleri fekal oral bulaşır, en sık görülen tipleri 1, 2, 3 ve 5 dir. Özellikle tip 3, 4, 7 ve 21 solunum yolu hastalıklarına neden olur. Bronşiyolitli hastalarda en sık subgrup C (Tip 1-2-5) etken olarak saptanmaktadır. Ciddi adenovirüs enfeksiyonu için risk faktörleri 7 yaşından küçük olmak, altta yatan kronik hastalık, organ transplantasyonu, adenovirüs tip 5 ve 21 ile enfekte olmaktır. Yılın her döneminde hastalık etkeni olabilir ancak ılıman iklim bölgelerinde ilkbahar ve yaz başında, kış ortasında sık görülür. Tedavinin esası destekleyici tedavi ve bulaşın engellenmesidir. İmmün yetmezlik varlığında ağır adenovirüs enfeksiyonlarının tedavisinde sidofovirin kullanılabileceğine dair yayınlar bulunmaktadır. (36, 57-59).

### 2.2.3. İnfluenza virüs

A, B ve C olmak üzere 3 tipi vardır. Daha çok ÜSYE' na sebep olmasına karşın nadiren çocuklarda krup, bronşiyolit ve pnömoni tablosuna yol açar. Virüs damlacık yolu ile bulaşır. Ortalama yıllık 1000 bebekten bir tanesi influenza nedeni ile hastaneye yatmaktadır. Hastaneye yatış öncesi semptomların süresi yaklaşık üç dört gündür ve ortalama hastanede kalış süresi 2 gündür. Korunmada her yıl tekrarlanan aşı önemlidir. Sağlıklı çocuklarda genellikle kendi kendini sınırlar. Altta yatan hastalığı olan ve genel durumu bozuk olan hastalarda tedavide sadece influenza A'ya etkili olan amantadin veya rimantadin kullanılır. Amantadin ve rimantadin son zamanlarda ortaya çıkan direnç sorunu nedeni ile çok önerilmemektedir (35, 60, 61).

### 2.3. Fizyopatoloji

Bronşiyolit, viral patojenle oluşan hücresel hasar ile konakçının immün cevabının oluşturduğu hasar arasındaki dengenin sonucudur. Bronşiyolitte ilk olay, enfekte kişilerden kapalı ortama salınan ve havada asılı bulunan, enfeksiyon etkeni içeren damlacıkların hava yolu ile alınması ya da kontamine eşyalara veya sekresyonlara temas ile etkenin ağız ya da burun yolu ile alınmasıdır. Bronşiyal epitel, etkenin hedef dokusudur. Epitelin virüsler tarafından invazyonundan sonra inflamasyon ve epitel nekrozu oluşur. Dejenere olan siliyalı epitelin sekresyonları üst solunum yollarına taşıma fonksiyonunun bozulması nedeni ile sekresyonlar lümen içinde birikir. Submukoza ve adventisya oldukça ödemlidir, aşırı mukus sekresyonu vardır. Solunum yolunda ödem, nekrotik döküntüler, siliyaların kaybı ve artmış müküs yapımının hepsi bronşiyol lümeninde tıkanmaya neden olur. Kısmi solunum yolu obstrüksiyonu havalanma fazlalığına neden olurken, tam tıkanmalar atelettazi ile sonuçlanır.

Viral infeksiyonun solunum yollarındaki lokal tıkaçıcı etkileri ve küçük çocukların periferik solunum yollarının darlığı yanında bir çok anatomik faktör de bronşiyolitli bebekte hava yollarının daralmasına katkıda bulunur. Süt çocuklarında solunum yollarında sekresyon yapan çok sayıda müköz bez varlığı ve solunum yolu mukozasının gevşek olması nedeniyle daha kolay submukozal ödem oluşur. Ayrıca

'Kohn' delikleri bebek akciğerinde sayıca azdır ve daha az gelişmiştir, bundan dolayı kollateral ventilasyon erişkinde olduğu kadar etkili değildir. Ek olarak çocukların metabolizma hızlarının ve oksijen tüketimlerinin daha yüksek olması da sayılabilir (7-9, 19, 62).

Virüsler terminal bronşiyol epitel hücrelerini enfekte ederek küçük bronşlar ve bronşiyollerde direkt hasar ve inflamasyona yol açarlar. Ödem, artmış mukus ve dökülmüş epitel hücreleri küçük havayollarının tıkanmasına ve atelektazi gelişimine sebep olur. Ciddi vakalarda ve hayvan çalışmalarında yapılan biyopsi ve otopsi örneklerinde akut bronşiyolit enfeksiyondan 18 ile 24 saat sonra bronşiyal hücre nekrozu, siliyer bozulma ve peribroniyal lenfositik infiltrasyon gibi patolojik değişikliklerin başladığı gösterilmiştir (63-65).

Virüsün alveoler makrofajları ve nötrofilleri uyarması ile TXA2 ve LTB4 salınımı meydana gelir (5, 66). Özellikle RSV bronşiyoliti patogeneğinde Th2 aracılı yanıtların rol oynadığı, Th2 sitokinleri olan IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 ve IL-13'ün serumda, periferik mononükleer hücrelerde, nazal yıkama sıvılarında arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (67).

RSV bronşiyoliti sırasında bağışıklık sisteminde rol oynayan sürfaktan protein A seviyesi düşmektedir (68).

Bronşiyolitli çocuklar, etkenlere göre hafif fark olmakla birlikte, genellikle viral ajanları bir hafta süreyle saçarlar. Bu süre 3-4 haftaya uzayabilir. Özellikle immün yetersizliği olan çocuklar, uzun süre veya aralıklı olarak viral ajanları yayabilirler (20).

Bronşiyolit düzelmeye döneminde, solunum yolu epiteli 3-4 günde rejenere olur; fakat bazen bu süre bir kaç haftaya kadar uzayabilir. Siliyalar 15. gün civarında yeniden görünmeye başlar. Sonuçta mukus tıkaçları makrofajlar tarafından ortadan kaldırılır. İlave olarak salgı bezlerinin boyutlarında artış, goblet hücrelerinde artış ve kaslarda hipertrofi görülebilir (23).

RSV primer enfeksiyonu kalıcı bağışıklık sağlamamakla birlikte sonraki enfeksiyonların daha hafif geçirilmesini sağlar. Sekretuar antikorlar ÜSVE'na karşı koruma sağlarken serumda dolaşan antikorların enfeksiyondan koruduğu ve alt solunum yoluna ilerlemeyi azalttığı gösterilmiştir (69).

Son zamanlarda virüslerin en zayıf potensisi olduğu düşünölen rinovirüsün ciddi hastalığa yol açtığı gösterilmiştir (70). Hastalığın şiddeti sadece virüsün türüne değil, solunum yollarındaki viral yüke ve birden çok virüsle ko-enfeksiyona da bağlıdır (71, 72).

#### **2.4. Klinik**

Hastaların çoğunluğu, hastalığın başladığı hafta içinde hafif solunum yolu hastalığı olan daha büyük çocuk veya erişkinler ile temas etmiştir. Bebeklerde ilk olarak seröz vasıfta burun akıntısı ve hapşırığın olduğu hafif bir üst solunum yolu enfeksiyonu tablosu görülür. Bulgular birkaç gün sürer, iştah azalır. Vücut ısı normal olabileceği gibi yüksek ateş de görölebilir. Paroksizmal hışıltı, öksürük, dispne ve irritabilite ile karakterize solunum sıkıntısı belirir. Hızlı solunumdan dolayı bebeğin beslenmesi güçleşir. Semptomlar iki-üç günde pik yapar, eğer hastalık hafif ise, bu semptomlar daha fazla ilerlemez ve 7-10 gün içerisinde giderek azalır, ancak öksürük iki-üç hafta devam edebilir. Ağır hastalarda, semptomlar birkaç saatte belirginleşebilir. Dinlemekle akciğerlerde ronküs ve raller duyulabilir. Ağır vakalarda siyanoz ve apne görölebilir. Karaciğer kosta kenarını geçebilir, bu bulgu varlığında dikkatli olmak gerekir çünkü neden akciğerlerdeki aşırı havalanma olabileceği gibi kalp yetmezliği olabilir. Kusma ve ishal gibi diğer sistemik bulgular genelde yoktur (73). Bronşiyolitle birlikte konjonktivit, otitis media ve farenjit görölebilir (7, 8, 19, 62).

Solunum sayısı arttığında (60-80/dk), hava açlığı ve siyanoz olabilir. Yardımcı solunum kaslarının çalışması sonucu burun kanadı solunumu, interkostal ve subkostal çekilmeler gözlenir. Akciğerlerdeki aşırı havalanma, karaciğer ve dalağı aşağı doğru iter ve kostal sınırdan itibaren palpabl hale getirir. İspirasyon sonunda ve ekspirasyon başında ince raller duyulabilir. Solunumun ekspiryum fazı uzar, hışıltı duyulur. Bronşiollerdeki obstruksiyon tama yakınsa solunum sesleri güçlükle duyulur (73).

Apne; bronşiolitin bir özelliği olarak, özellikle 2 aydan küçük bebeklerde, prematüre veya düşük doğum ağırlıklı bebeklerde görölebilir (74). Apne, non-obstrüktif ve derin uykuda görölen santral apnedir. Apne, nadiren birkaç günden daha fazla sürer ve bunların yaklaşık % 10'u entübasyon ve mekanik ventilasyon gerektirir (75).

Tedavi edilmemiş ağır hastalarda siyanoz, progresif hipoksemi ve ölüm gelişebilir. Solunum sistemi dışında RSV bronşiolitinde nadiren myokardit, supraventriküler ve ventriküler aritmi, artmış troponin seviyesi, fokal ya da jeneralize nöbet, hiponatremi ve uygunsuz antidiüretik hormon sendromu (ADH) salınımı görülebilir (48, 76).

Şiddetli bronşiyolit için risk faktörleri; prematürite, düşük doğum ağırlığı, 3 ayın altındaki bebekler, kardiopulmoner hastalıklar, immün yetmezlikler, metabolik hastalıklar ve bazı nöromusküler hastalıklar gibi tıbbi durumları içerir. Pulse oksimetre ile O<sub>2</sub> saturasyonunun % 95'in altında olması ağır hastalığa gidişin güvenilir objektif bir göstergesidir (47).

Hastalık şiddetinin ve tedavi yaklaşımlarının etkinliğini değerlendirmek için genel durum, dakika solunum sayısı (DSS), hışıltı ve çekilmeleri dikkate alan bir skorlama sistemi kullanılır (Tablo 1). Apne varsa skorlama yapılmaksızın ağır kabul edilir. Bu skorlama sistemi hem hastalığın şiddetini belirlemede, hem de tedaviyi planlamada önemlidir (77, 78).

**Tablo 1: Bronşiyolitte klinik skorlama**

	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
<b>DSS</b>	<30	30-45	45-60	>60
<b>Hışıltı</b>	Yok	Ekspiryumda stetoskopsuz	Ekspiryumda stetoskopsuz	İnspiryum ve expiryumda
<b>Çekilme</b>	Yok	İnterkostal	Trakeosternal	Burun kanadı solunumu
<b>Genel Durum</b>	Normal	Hafif huzursuz	Huzursuz ve beslenmede azalma	Bilinç değişikliği, beslenememe

Bu skorlama sistemine göre;

**Hafif hastalık (1-3):** Hastada DSS 45'in altında, ronküsler sadece stetoskopsuz ve ekspiryum sonunda duyulabilir, retraksiyon yoktur.

**Orta hastalık (4-8):** Hastada DSS 45-60, hışıltı stetoskopsuz ekspiryumda duyulabilir. Hastada retraksiyon vardır, siyanoz yoktur.

**Ağır Hastalık (9-12):** Hastada DSS 60'ın üstündedir, stetoskopsuz duyulabilen hışıltı vardır. Hastada siyanoz, dehidratasyon ve ciddi solunum sıkıntısı



vardır. Hastada apne varsa skorlama yapılmaksızın ağır olarak kabul edilir. Ağır hastalık için risk faktörleri Tablo 2'de gösterilmiştir (5).

**Tablo 2: Ağır bronşiyolit için risk faktörleri**

<b>A. Hasta ile ilgili risk faktörleri</b>
Prematürite, düşük doğum ağırlığı
6-12 haftadan küçük bebekler
Kronik akciğer hastalığı
Hemodinamik olarak belirgin konjenital kalp hastalığı (orta-ciddi pulmoner hipertansiyon, siyanotik kalp hastalığı, kalp yetmezliği tedavisi gerektirecek konjenital kalp hastalığı)
İmmün yetmezlik
<b>B. Çevresel Risk Faktörleri</b>
Kendinden büyük kardeş sahibi olmak
Pasif sigara içiciliği
Kalabalık aile ile yaşamak, kreşe gitmek
<b>C. Ciddi Hastalık Tanısı İçin Klinik İpuçları</b>
Toksik ya da hasta görünüm
Oda havasında oksijen saturasyonu <%95 olması
Dakikada 70 ve üzeri solunum sayısı
Orta/ağır göğüs retraksiyonları
Radyografide atelektazik görünüm

## 2.5. Tanı

Akut bronşiyolit tanısı öykü ve fizik muayene bulgularıyla konulur, ağır vakalar dışında radyolojik tetkikler ve etkenin gösterilmesi için laboratuvar incelemelerinin yapılmasına gerek yoktur (5, 79). Birçok klinisyen bronşiyolit semptomu olan infantlarda viral ve bakteriyel hastalığı ayırt etmek için çeşitli testler kullanıyor olsa da, bu hastalıkta rutin testlerin yapılması gereksiz görülmekte ve önerilmemektedir.

İki yaş altı çocuklarda üst solunum yolu enfeksiyonu bulgularının olması (burun akıntısı/tıkanıklığı, öksürük, ateş), alt solunum yolu enfeksiyonu dinleme bulgularının olması (hışıltı, ronküs, ekspiryumda uzama) ve artmış solunum eforunu gösteren bulgulardan en az birinin olması (takipne, interkostal çekilme, suprasternal

çekilme) bronşiyolit tanısını desteklerken, yaşın büyük olması, krepitan rallerin duyulması, tekrarlayan hışıltı öyküsü, egzama varlığı ve ailede atopinin bulunması akut bronşiyolit tanısından uzaklaştırır (8).

Bronşiyolitli çocuklarda pulse oksimetre ile oksijen saturasyonunun ölçümü hastanın değerlendirilmesinin rutin bir parçası olarak görülmekte ve hipoksinin saptanması hastaneye yatış endikasyonu olarak kabul edilmektedir (80).

### **2.5.1. Laboratuvar Bulguları**

APA, rutin viral testlerin, rutin laboratuvar ve görüntüleme testlerinin yapılmasını önermemektedir (5). Bronşiyolit düşünülen hastalarda tam kan sayımı, akciğer grafisi, serolojik inceleme ve viral izolasyon çalışmalarının hastalığın tanısı, ciddiyeti, tedavinin yönlendirilmesi ve prognoz tahmini üzerinde anlamlı katkı sağlamadığı gösterilmiştir. Ağır bronşiyolit olgularında veya beklenmedik klinik seyir gösteren olgular dışında laboratuvar tetkiki yapılması önerilmemektedir (81).

Klinisyenler tarafından bronşiyolit düşündürülen semptom varlığında, etyoloji ve prognoz açısından çok yardımcı olmasa da, tam kan sayımı yaygın olarak kullanılmaktadır. Kan beyaz küre sayısı genellikle normal ya da hafif yüksek olup, periferik yaymada lenfosit hakimiyeti dikkati çeker. Viral enfeksiyonların seyrinde görülebilen lenfopeni nadirdir (82). Purcell ve arkadaşlarının yaptığı bir derlemede 2000 RSV pozitif saptanan hastada bakteriyel enfeksiyondan bağımsız olarak beyaz küre sayısı 5,000 ile 30,000/mm<sup>3</sup> arasında saptanmıştır (83). Adenovirüse bağlı solunum yolu enfeksiyonlarında belirgin lökositoz mevcuttur (84).

Klinik ve radyolojik olarak akut bronşiyolit düşünülen hastalarda etkenin gösterilmesi için rutin serolojik incelemeler ve virüs izolasyonu yapılması önerilmemekle birlikte epidemiyolojik çalışma amacıyla yapılabilmektedir.

Bronşiyolitte viral etkenin saptanması için, virüs antijenlerinin direkt tespiti, serolojik testler, hücre kültürü ve PCR kullanılmaktadır. Hastalık her ne kadar alt solunum yollarında sınırlı kalmış gibi görünse de, nazofarengial sekresyonlar iyi tanısal örneklerdir. Nazofarengial örnekler aspirasyon veya sürüntü şeklinde alınabilir (47).

Hızlı nazal testler viral etkenlerin saptanmasında günümüzde sıkça kullanılmakta olup güvenilirliği yüksektir. Virüs kültürü ve/veya PCR ile

karşılaştırıldığında bu testlerin çoğunun duyarlılığı %45-90, özgüllüğü ise %60-95 civarındadır (56, 85, 86).

Burun-yıkama sıvısında laktat dehidrogenaz konsantasyonu ölçümü bronşiyolit şiddetinin tahmin edilmesinde kullanılmaktadır, artmış değerler konaktaki antiviral yanıtın şiddetli olduğunu gösterir ve hastaneye yatış için azalmış risk ile ilişkilidir (87). Ancak bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

### **2.5.2. Radyolojik Bulgular**

Ağır bronşiyolitli olgular ve beklenmedik klinik seyir gösteren hastalar dışında akciğer grafisi rutin olarak önerilmez. Bronşiyolit nedeni ile yatan çocuklarda da rutin akciğer grafisi çekilmesi önerilmemektedir. Hastalıktan beklenen düzelme olmadığında veya başka bir tanıdan şüphelenildiği durumlarda akciğer grafisi çekilmesi önerilmektedir.

Radyolojik olarak her iki akciğerde havalanma fazlalığı (yedi kostadan fazla havalanma, kostaların paralel hale gelmesi, diyaframda düzleşme, mediasten ve kalp alanında küçülme, yan grafide retrosternal hava mesafesinde artış), peribronşiyal infiltrasyonlar ve atelektaziler görülebilir. Yama tarzında dansite artışı (konsolidasyon) ikincil bakteriyel enfeksiyona bağlı olarak gelişebilir (7- 9, 19, 62).

### **2.6. Ayırıcı Tanı**

Bronşiyolit, başta astım, yabancı cisim aspirasyonu ve kistik fibrozis olmak üzere hışıltı ile birlikte seyreden pek çok hastalıkla karışabilir. İyi alınmış bir öykü ve dikkatli bir fizik inceleme ile birlikte yapılan laboratuvar testleriyle tanıya büyük ölçüde ulaşılabilir (7).

İyi bir öykü alınıp fizik muayene ve laboratuvar bulgularının dikkatli değerlendirilmesi ile tanıya büyük ölçüde ulaşılabilir. Ayırıcı tanı için, ilk olarak solunum sıkıntısının alt solunum yolundan mı yoksa üst solunum yolundan mı kaynaklandığını tespit etmek gerekmektedir. Üst solunum yolu obstrüksiyonlarında inspiratuvar zorlukla beraber burun kanadı solunumu, interkostal çekilmeler ve stridor da gözlenebilirken; alt solunum yolu tıkanmalarının başlıca bulguları hışıltı,

burun kanadı solunumu ile göğüs çekilmeleri olup bunlar daha ileri dönemlerde görülmektedir (82, 88).

Akut bronşiyolit kliniği ile en çok karışan klinik tablo astım atağıdır. Özellikle ilk bronşiyolit atağında bu ayrımı yapmak zor olmakla birlikte; tekrarlayan hışıltı atakları, ailede astım ve atopi öyküsü varlığı, üst solunum yolu enfeksiyonları dışında vizing, uçuşan ya da gıda alerjenlerine duyarlılık, eozinofili varlığı ve bronkodilatör tedaviye iyi yanıt alınması astım tanısını kuvvetle desteklemektedir (89).

Akut gelişen hışıltı varlığında öncelikle yabancı cisim aspirasyonu ön planda düşünülmelidir ancak ayırıcı tanıda larengotrakeobronşit ve bakteriyel trakeit de göz ardı edilmemelidir. Kilo alamama, tekrarlayan akciğer enfeksiyonu, fizik muayenede çomak parmağı olan hastalarda kistik fibrozis, beslenme sırasında hışıltısı artan ve kusması olan hastalarda gastroözofageal reflü, semptomların şiddeti pozisyon ile değişiklik gösterenlerde trakeo/bronkomalazi ve vasküler ring akla gelmelidir. Tablo 3'de hışıltı nedenleri sunulmuştur (69).

**Tablo 3: Hışıltı nedenleri**

<b>AKUT HIŞILTI</b>	<b>KRONİK YA DA TEKRARLAYAN HIŞILTI</b>
Astım	<b>1-Yapısal anormallik</b>
Bronşit	Trakeo/bronkomalazi
Larengotrakeobronşit	Vasküler ring
Bakteriyel trakeit	Trakeal stenoz/veb
Yabancı cisim aspirasyonu	Kistik lezyon/kitle
	Tümör/lenfadenopati
	Kardiyomegali
	<b>2-Fonksiyonel anormallikler</b>
	Astım
	Gastroözofageal reflü
	Tekrarlayan aspirasyon
	Kistik fibrozis
	İmmün yetmezlik
	Primer silier diskinezi
	Bronkopulmoner displazi
	Yabancı cisim aspirasyonu
	Bronşiolitis obliterans
	Pulmoner ödem
	Vokal kord disfonksiyonu
	İntertisyel akciğer hastalığı

## 2.7. Bronşiyolitli Hastanın İzleminde Genel İlkeler

### 2.7.1. Hastalığın derecelendirilmesi

Hastalık şiddetinin değerlendirilmesi için hastanın genel durumu, dakikadaki solunum, nabız sayısı ve göğüste çekilmelerin varlığına göre bir sınıflandırma kullanılır. Sınıflandırmada hastanın oksijen saturasyonu ve oksijen saturasyonunu %93'ün üzerinde tutabilmek için gerekli oksijen yüzdesi (FiO<sub>2</sub>) düzeyi de dikkate alınır (Tablo 4) (5, 8, 9, 19, 62).

**Tablo 4: Akut bronşiyolitte sınıflandırma**

	<b>Hafif</b>	<b>Orta</b>	<b>Ağır</b>
<b>Apne</b>	Yok	Yok	Var
<b>Solunum sayısı/dakika</b>	<50	50-70	>70
<b>Nabız/dakika</b>	<140	140-160	<160
<b>Retraksiyonlar</b>	Hafif	Orta	Ağır
<b>SaO<sub>2</sub></b>	>%93	%86-92	<%85
<b>Siyanoz</b>	Yok	Yok	Var
<b>SaO<sub>2</sub> &gt;%93 için gerekli FiO<sub>2</sub></b>	-	0,21-0,4	>0,4
*Hasta, saptanan en ağır kriterin uyduğu ağırlık derecesinde kabul edilir.			

### 2.7.2. Hastaneye sevk ölçütleri

Akut bronşiyolitli hastada aşağıdaki bulgulardan birinin olması, hastaneye sevkini gerektirir (5, 90, 91).

- Üç aydan küçük bebekler
- Gestasyonel yaşı 34 haftadan küçük, 1 yaşın altında olanlar
- Orta-ağır dereceli bronşiyolitler

### **2.7.3. Hastaneye Yatış Ölçütleri**

Akut bronşiyolitli hastada aşağıdaki bulgulardan birinin olması hastaneye yatışını gerektirir (5, 90, 91).

- Ağır bronşiyolitler
- Toksik görünümlü bebekler
- Takipnesi olan, beslenemeyen bebekler
- Oral alımı yetersiz olanlar (olağan günlük oral alımının en az %50 azalması)
- Altta yatan kardiyopulmoner hastalık/immünyetmezlik olan bebekler
- Akciğer grafisinde atelektazi/konsolidasyon varlığı
- Sosyal endikasyon
- 35 haftadan küçük doğanlar veya 3 aydan küçük bebeklerde hastalık hızlı ilerleyeceği ve daha ağır seyredeceğinden, bu bebeklerin hastaneye yatış endikasyonlarında daha dikkatli olunmalıdır.

### **2.7.4. Beslenme**

Bebeğin hidrasyonun sağlanması ve beslenmesinin devamı çok önemlidir. Hastanede izlenen hastalarda aşağıdaki durumlardan birinin varlığında aspirasyon riski nedeniyle ağızdan beslenmeye ara verilmelidir (5, 19, 90);

- Solunum sayısı 60/dakikanın üzerinde devam ediyorsa,
- Persistan kusma varlığında,
- Oksijen tedavisine karşın, beslenme sırasında oksijen saturasyonu %90'ın altına düşüyorsa,
- Emme, yutma ve nefes alma eşgüdümlü yapılamıyor, solunum sıkıntısı artıyorsa.

Bu bulgular düzelince en kısa sürede yeniden ağızdan beslenmeye başlanmalıdır

### **2.8. Tedavi**

Akut bronşiyolitinin tedavisi destekleyici olup, hastanın hidrasyonunun ve oksijenizasyonunun düzenlenmesi ve komplikasyonlar açısından yakından izlenmesini içerir. Tablo 5'de APA tarafından önerilen bronşiyolit yaklaşımı

sunulmuştur (5). Soğuk buhar tedavisi, iritatan bir etki yaparak refleks bronkokonstriksiyona yol açabileceğinden uygulanmaz. Göğüs fizyoterapisinin önceden sağlıklı süt çocuklarında fayda vermediği gözlenmiştir. Aşırı fizyoterapi küçük, dispneik süt çocuklarında zararlı olabilir, öksürük kesici ve mukolitik ilaçlar önerilmez (19, 90). Bebeklerin büyük bir kısmı burun solunumu yapması ve bronşiyolitli bebeklerde nazal obstruksiyon sık olması nedeni ile bronşiyolit tedavisinde nazal dekonjestanlar kullanılmış, ancak hastalığın klinik seyrini etkilemediği saptanmıştır. Rahat bir solunum için burnun açık kalması önemlidir. Gerekğinde serum fizyolojik ile yıkama ve aspirasyon yapılarak burun pasajının açıklığı sağlanmalıdır (8).

**Tablo 5: APA tarafından önerilen bronşiyolit yaklaşımı**

Değerlendirme	<p>Ciddi hastalık için risk faktörlerini belirleyin</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 12 ayın altında olmak</li> <li>• Kardiyopulmoner hastalık</li> <li>• İmmün yetmezlik</li> <li>• Prematürite</li> </ul> <p>Hidrasyon ve oral sıvı alımı değerlendirin  Tamamlayıcı ya da alternatif tedavi kullanım öyküsünü öğrenin  Rutin laboratuvar testleri yapmayın  Rutin görüntüleme yapmayın</p>
Tedavi	<p>Pulse oksimetri ile oksijen saturasyonu &lt; %90 ise oksijen verin</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• klinik skorun artması halinde sürekli pulse oksimetri ölçümü yapmayın</li> <li>• kardiyopulmoner hastalığı olanları ve prematüre infantları yakın izleyin</li> </ul> <p>Bronkodilatatörler denenebilir ancak sadece klinik düzelme kanıtlanırsa düzenli kullanın  Eşlik eden bakteriyel enfeksiyon olmadıkça antibiyotik kullanmayın  Rutin kortikosteroid, ribavirin ve göğüs fizyoterapisi kullanmayın</p>
Önleme	<p>Palivizumab, prematürite, kronik akciğer hastalığı veya konjenital kalp hastalığı olanlarda kullanın;  Hastalara dokunmadan önce ve dokunduktan sonra elleri alkol bazlı dezenfektanla ovun;  Aileleri el temizliği ve alkol bazlı dezenfektan kullanımı konusunda eğitin;  Pasif sigara içiciliğini önleyin;  Anne sütü ile beslenmeyi destekleyin.</p>

### **2.8.1. Oksijen tedavisi**

Oksijen tedavisinin infantların sağ kalımı üzerine önemli bir etkisi olmuştur, bronşiolitten ölüm oranı %20'den %1'e gerilemiştir (42). Hastalığın ağırlığının belirlenmesinde ve izleminde oksijen satürasyonunun izlenmesi gerekmektedir. İzlem, ülkemizde de pek çok yerde yaygın olarak kullanılan nabız oksimetresi ile yapılabilir. Oksijen satürasyonunun %93'ün üzerinde tutulması önerilmektedir. Böylece doku hipoksisi, kalp yetmezliği ve solunum sıkıntısının artması önlenmiş olur. Bu amaçla nemlendirilmiş oksijen nazal kanülle (maksimum akım hızı 2 L/dakika) ya da maske ile (minimum akım hızı 4 L/dakika) verilebilir. Beslenmesi de iyi olan bir bebekte oksijen satürasyonunun oda havasında %93'ün üzerinde seyretmesi taburcu olması için yeterlidir (8, 9, 91).

### **2.8.2. Beslenme ve Sıvı Tedavisi**

Bronşiyolitli hastaların ateş, takipne gibi nedenlerden dolayı sıvı ihtiyacı artmış ve oral sıvı alımları azalmıştır, dolayısıyla dehidratasyon riski yüksektir. Klinisyenler hidrasyon durumu ve oral sıvı alımını dikkatlice değerlendirmeli, dehidratasyonu olan, beslenme güçlüğü yaşayan ya da beslenmeyle solunum sıkıntısı artan ve aspirasyon riski olan hastalara intravenöz sıvı desteği vermelidir. Bu bebekler kalp yetmezliği açısından da takip edilmelidir (9, 62).

Bebekler tolere edebildiği sürece beslenmeye devam edilir. Özellikle anne sütünün devamı çok önemlidir. Enteral beslenmeyi tolere eden hastalarda dehidratasyonu önlemek için orogastrik ya da nazogastrik beslenme denenebilir. Bronşiyoliti olan hastalar aynı zamanda uygunsuz antidiüretik hormon üretimine bağlı olarak sıvı retansiyonu, pulmoner konjesyon riski de taşıdıklarından saatlik idrar çıkışları dikkatlice takip edilmedilir (5).

RSV bronşiyolitli bebeklerde, 2-4 hafta süren geçici bir yutma disfonksiyonu olabileceğinden bu süre boyunca koyulaştırılmış kıvamlı mamalarla besleme aspirasyon riskini azaltır (92).



### 2.8.3. Bronkodilatör tedavi

Bronkodilatatörler, bronşiyal düz kasları gevşeterek hava yollarını genişletmek için genelde aerosol olarak kullanılan ilaçlardır ve astım tetikleyicileri, virüsler, toksik inhalan ajanlar tarafından uyarılan bronkospazmın neden olduğu hava yolu darlığını geri döndürerek etki gösterir. Bronşiyolitli infantlar, astımlı hastalardaki tekrarlayan bronkospazm ve vizingden farklı olarak ilk kez vizing yaşarlar ve vizing sebebi hava yollarının daralması değil, hava yollarını tıkayan debristir. Bu nedenle bronşiyolitli infantlar bronkodilatatörlere daha az yanıt verir. Bronşiyolitli infantlarda görülen vizing, astımın önemli bir işareti olduğundan, hekimler tarafından yanlış algılanıp tedavisinde bronkodilatatörler kullanılmıştır (93).

Gadomski ve arkadaşlarının yaptığı bir Cochrane derlemesinde 1966 ve 2010 tarihleri arasında çeşitli ülkelerde yapılan, 1912 infantın dahil edildiği 28 çalışmanın sonucunda bronkodilatatör tedavisi (albuterol - salbutamol, terbutalin, ipratropium bromid ve adrenerjik ajanlar) ile oksijen saturasyonunun düzelmediği, hastaneye yatış oranının azalmadığı, hastanede kalış süresinin azalmadığı, evde tedavi alanlarda iyileşme süresinin kısalmadığı, klinik skorun ise hafif olarak gerilediği gösterilmiştir. Oksimetre ile klinik skorlar arasında ise anlamlı derecede değişkenlik gözlenmiştir (93).

Bronkodilatatörlerin bronşiyolitte etkili olduklarına dair kanıt yoktur ancak klinik skorda hafif bir gerileme sağlayabilirler, bu hafif iyileşmenin yanında bronkodilatatörlerin maliyeti ve taşikardi, tremor gibi yan etkileri düşünüldüğünde, bronkodilatatörlerin bronşiyolit tedavisinde yeri olmadığı düşünülmektedir. Bronkodilatatörlerin en sık görülen yan etkisi taşikardi ve tremordur (93).

İnhale salbutamol tedavisinin bazen hipoksiyi ve solunum sıkıntısını artırıcı etkisi de olduğu bilindiğinden hışıltısı olan hastalarda tek doz denenebilir, fayda görmüyorsa tekrarlanmamalıdır (5, 7, 8). Nebulize salbutamolün etkin kullanımını araştıran bir çalışmada <sup>99m</sup>Tc işaretli salbutamol verilen hastalarda ilacın büyük bir kısmının üst solunum yollarında tutulduğu ancak % 1,5 'lik kısmının akciğere ulaştığı gösterilmiştir (94).

Anti-kolinerjik bir ajan olan ipratropium bromür de bronşiyolit tedavisinde denenmiştir; ancak plasebo kontrollü çalışmalarda rutin olarak kullanılmasını destekleyecek veriler mevcut değildir. Orta ve ağır bronşiyolitte nebulize ipratropium

bromidinin, nebulize salbutamole benzer etkili olduğu ve plaseboya göre erken dönemde klinik skor ve O<sub>2</sub> saturasyonunda düzelmelerin daha iyi olmakla birlikte hastanede kalış süresini ve hastalığın klinik seyrini etkilemediği saptanmıştır (90, 91, 95, 96).

Az sayıda çalışma bulunmakla birlikte özellikle apnenin eşlik ettiği bronşiyolit vakalarında metilksantinler etkili olabilir (97).

Amerikan Pediatri Akademisi, akut bronşiyolitte inhale bronkodilatörlerin rutin kullanımını önermemekle birlikte bronkodilatör tedaviden belirgin fayda gören hastalarda kullanılabileceğini belirtmektedir. Ancak hekimler rutin pratiklerinde inhale bronkodilatörleri % 53-88 gibi yüksek oranlarda kullanmaktadırlar (5, 98).

#### **2.8.4. İn hale epinefrin tedavisi**

Rasemik epinefrin (D ve L formu 1:1 karışımı) epinefrin) hem alfa adrenerjik etkisiyle bronşiyol duvarında vazokonstrüksiyon yaparak ödem ve mukus oluşumunu azaltır hem de β<sub>2</sub>-agonist etkisiyle bronkodilatör etki sağlar. Bu çift etkisinden dolayı akut bronşiyolit tedavisinde inhale olarak denenmeye başlanmış, ilk çalışmalarda etkisi olumlu bulunurken, daha sonraki daha geniş kapsamlı çalışmalarda inhale rasemik epinefrinin sadece kısa süreli iyileştirici etkisinin olduğu, acil poliklinikten daha çabuk taburcu edilmesine katkı sağladığı, ancak daha sonraki klinik skor, oksijen durumu, hastaneye yatış gereksinimi, hastanede yatış süresi, rölaps oranı üzerine plasebo ya da albuterol tedavisinden daha etkin olmadığı gösterilmiştir (80, 95, 99-101). Bu çalışmalar sonucunda, bronşiyolit tedavisinde inhale epinefrinin rutin kullanımı önerilmemektedir. Ancak kısa süreli olumlu etkilerinden dolayı, acil servise başvuran veya yatırılan orta-ağır bronşiyolitli vakalarda inhale salbutamol tedavisine alternatif olarak denenebilir. Ülkemizde rasemik epinefrin bulunmamaktadır, yerine adrenalin (L-epinefrin, 1/1000'lik adrenalin ampul, 1 mg/1ml) taşikardi, aritmi ve hipertansiyon yapıcı etkilerine dikkat edilerek nebulizatörle verilebilir.

### **2.8.5. Kortikosteroid tedavisi**

Akut bronşiyolitte, bronşiyal inflamasyonun semptomlara yol açtığı bilindiğinden kortikosteroid tedavisi de denenmiştir. Steroidler, solunum yolu ödemi azaltıcı etkisi, artmış sitokin/kemokin düzeyini azaltıcı özelliği ve mukozal vazokonstriksiyon (beta-2 reseptör up-regülasyonu ile) yönü olduğundan bronşiyolit tedavisinde sık kullanılan ilaçlardan birisi olmuştur (98). Çalışmalarda, akut bronşiyolit tedavisinde sistemik veya inhale kortikosteroidlerin kısa ve uzun dönemli sonuçlar üzerine iyileştirici etkisinin olmadığı saptanmıştır (102-105). Rutin kullanımı önerilmemekle birlikte ağır bronşiyolit durumlarında sistemik steroid 1 mg/kg/gün, tek doz, bir kaç gün verilebilir (7, 105, 106).

Yakın zamanda yapılmış randomize kontrollü bir çalışmada, dekzametazon ile birlikte nebulize epinefrin tedavisi alan grupta hastanede kalış süresinin plasebo grubuna göre anlamlı oranda kısaldığı saptanmıştır (107).

### **2.8.6. Ribavirin tedavisi**

Ribavirin, RSV'ye karşı geliştirilen virostatik bir antiviral ajandır. Viral mRNA ekspresyonunu bozarak viral protein sentezini inhibe eder. İnhalasyonla kullanılır ve bronşiyollere ulaşabilmesi için 1 µm çaplı partiküllere ayrılması gerektiğinden kullanımı için özel nebulizatöre ihtiyaç vardır. Tedavi 6 g/gün, üç-yedi gün boyunca günde 12-18 saat yapılır, çevredeki hamile sağlık personeli için teratojeniktir (9). Uygulama problemleri ve çok pahalı oluşu nedeniyle kullanımı kısıtlanmıştır (106). Yapılan randomize kontrollü çalışmalarda RSV bronşiyolitli entübe bebeklerde ventilatörde kalış süresini kısalttığı, ancak mortalite üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir (108-112). Ülkemizde bulunmayan bu ilacın kullanımıyla ilişkili kararlar özel klinik koşullarda ve uzman kişiler tarafından verilmelidir (77).

### **2.8.7. Antibiyotik tedavisi**

Antibiyotikler, antiviral etkisi olmadığı bilinmesine karşın, akut bronşiyolitte sık kullanılan ilaçlardır. Etkenin virüslere bağlı olduğu bilinen bronşiyolitte tedavi edici

etkisi olmadığı gibi, sonradan gelişebilecek bakteriyel infeksiyonların gelişiminde de koruyucu etkisi saptanmamıştır (113). Antibiyotik tedavisi toksik tabloda bir hastada, yüksek ateş, akciğer grafisinde konsolidasyon, lökositoz ve periferik yaymada sola kayma gibi bakteriyel infeksiyonu kuvvetle düşündüren bulgular varsa tüm kültürler alındıktan sonra başlanabilir (90).

### **2.8.8. Yeni tedaviler**

Akut bronşiyolitte bronkodilatör ve immünmodülatör olan nitrik oksit, solunum yolu epitelinin rejenerasyonunu hızlandıran vitamin A'nın, immünmodülatör etkili IFN- $\alpha$ 'nın, i.v. immün globulinin ve rekombinant human DNase'nin tedavide etkili olmadığı gösterilmiştir (114, 115). Montelukast ve klaritromisin kullanımıyla ilgili az sayıda hasta grubunda yapılmış birer çalışma mevcut olup, günümüzde etkili olduğunu gösteren yeterli veri yoktur (116, 117). Helyum ve oksijen gazlarının 80/20 oranında karışımıyla elde edilen inhale Heliox tedavisi ile yapılan randomize kontrollü çalışmalarda entübe olmayan ağır bronşiyolitlerde bu karışımın yoğun bakımda yatış süresini kısalttığı, klinik skorda düzelmeye yol açtığı saptanmıştır (118). Heliox ülkemizde bulunmamaktadır. Mekanik ventilatör ihtiyacı olan akut bronşiyolitli hastalarda sürfaktan miktarının ve fonksiyonunun azaldığı bilinmektedir. RSV için opsonizasyon görevi de gören sürfaktanın replasmanı ventilatör ve yoğun bakımda kalış süresini kısaltmıştır (111). Ağır bronşiyolit formlarında erken dönemde CPAP uygulamasının faydalı olabileceği düşünülmektedir, 7 cm/su basınçlı CPAP değerinin maksimum klinik düzelmeye ile ilişkili olduğu gösterilmiştir ancak akut bronşiyolitli çocuklarda rutin CPAP kullanımı ile ilgili yeterli kanıt yoktur (119, 120). Bu yeni tedavi yöntemleri ümit vericidir, ancak bronşiyolit tedavisinde rutin kullanılabilmesi için daha geniş ve iyi düzenlenmiş çalışmalara ihtiyaç vardır.

### **2.9. Akut Bronşiyolitte Klinik Sınıflandırmaya Göre Tedavi Planı**

Akut bronşiyolit çoğu hastada hafif geçirilen, kendi kendini sınırlayan bir hastalıktır. Hastalığı daha ağır geçirenlerde oksijen, sıvı desteği, komplikasyonların izlemi ve

tedavisi yeterli olmaktadır. Bugün için elimizdeki kanıtlarla inhale salbutamol, inhale ve sistemik kortikosteroid ve inhale epinefrinin tedavide iyileştirici etkisinin olmadığı bilinmektedir. Ancak çalışmaların sayısı ve kalitesi arttıkça tedavi yaklaşımları da değişecektir. Hekimlerin tedavi seçeneklerine hasta bazında karar vermeleri, ayırıcı tanı yapmaları ve iyileştirici etkileri görülmediyse ısrarcı olmamaları önerilir. Şekil 1'de akut bronşiyolit tedavi seması gösterilmektedir (77).

### **2.9.1. Hafif bronşiyolitte tedavi**

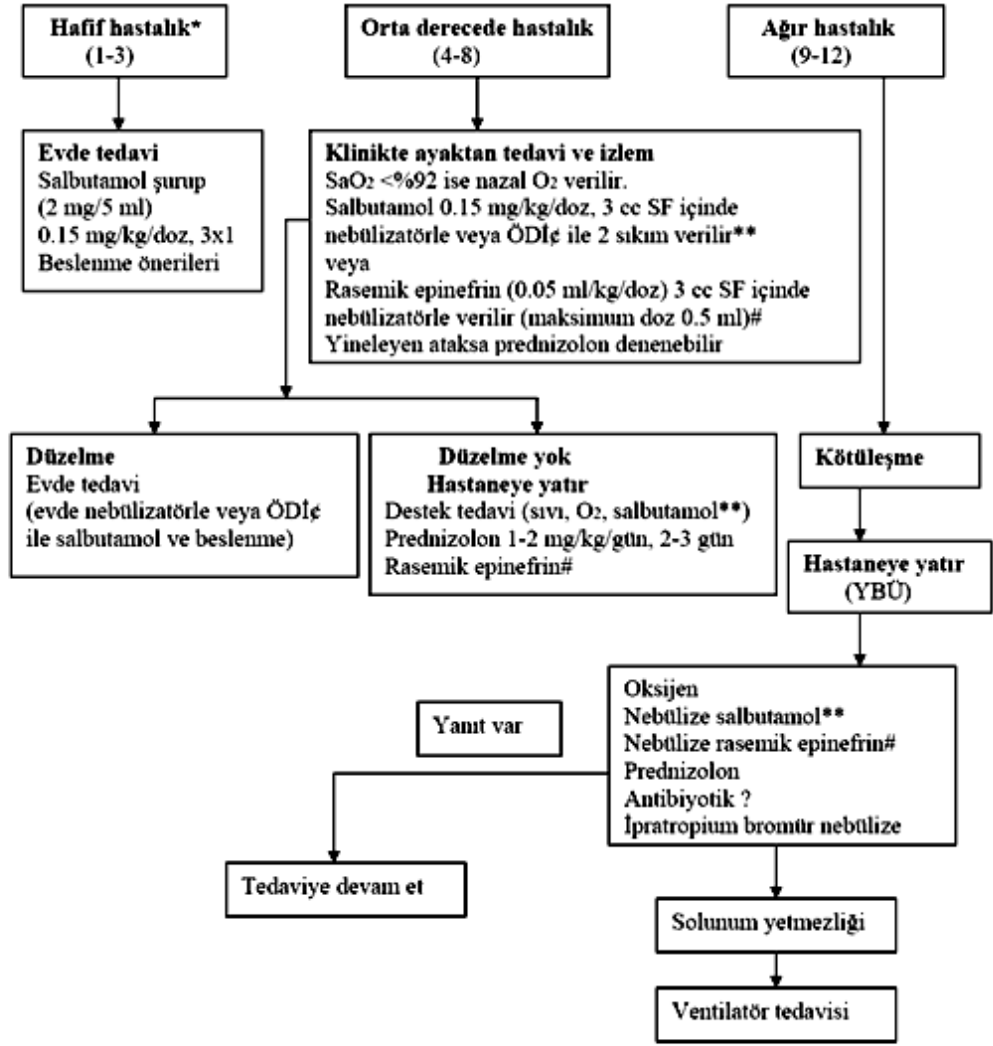
Bu bebeklerin tedavisi evde yapılabilir. Aileye solunum sıkıntısı semptomları anlatılıp, beslenme önerileriyle yakın dönemde kontrole çağırılmak üzere hasta eve gönderilebilir. Aileye sık el yıkanmasının ve bebeğin ayrı tutulmasının söylenmesi diğer bireylere bulaşın önlenmesine katkı sağlar. Antibiyotik, antihistaminik, buhar tedavisi, oral dekonjestanlar ve nazal vazokonstriktörlerin tedavide etkisi yoktur. Bu grup hastalarda, çok yaygın kullanılmasına karşın oral salbutamolün iyileştirici etkisinin bulunmadığı kanıtlanmıştır (17). Solunum yollarına irritan etkileri nedeni ile evde sigara içimi kesinlikle yasaklanmalıdır (20).

### **2.9.2. Orta dereceli bronşiyolitte tedavi**

Hastaneye sevk edilir, yatış gerekebilir. Oksijen desteği, monitörizasyon, oral alamayacak hastalara i.v. sıvı başlanır. Hasta komplikasyonlar açısından izlenir, hışıltısı varsa inhale salbutamol veya epinefrin denenebilir (77).

### **2.9.3. Ağır dereceli bronşiyolitte tedavi**

Kan gazı izlemi ve kardiyopulmoner monitörizasyon gereklidir. İn hale salbutamol, inhale epinefrin ve sistemik prednizolon denenebilir. Ağır bronşiyolit nedeniyle ventilatöre bağlanan ve diğer tedavilerden fayda görmeyen hastalara uzman kişilerin kararıyla sürfaktan da verilebilir (77).



\* Klinik bulguları tipik olan hafif bronşiyolitli bebeklerde akciğer grafisinin rutin olarak çekilmesi önerilmez.

\*\* Bir kez verilen inhale salbutamol tedavisine (0.15 mg/kg/doz) yanıt yoksa tedaviye devam edilmez ve tekrar denenmez. Yanıt varsa gereksinim olduğu strece belli aralıklarla tekrarlanabilir ( bir saat arayla bile verilebilir).

# Rasemik epinefrin preparatı ülkemizde olmadığından, epinefrin aynı dozda taşıkardi yan etkisine dikkat edilerek verilebilir.

ç ÖDİ (ölçümlü doz inhaleri) ile evde tedaviye günde 4 kez 2 sıkım devam edilebilir.

Şekil 1: Akut bronşiyolit tedavi şeması

## 2.10. Korunma

Kapalı ortamlarda sigara içiminin engellenmesi, el yıkanması ve maske kullanılması (sekresyonlar yoluyla hastalığın diğer çocuklara yayılmasını önlemek için) aile bireyleri ve hastane personeline anlatılmalıdır. Yüksek riskli bebeklerin RSV

monoklonal antikor (Palivizumab) ile korunması önerilmektedir. Palivizumab, RSV sezonu boyunca toplam 5 ay (başlangıcı ekim-aralık, sonu mart-mayıs; RSV sezonu bölgesel farklılıklar gösterir), ayda bir kere 15 mg/kg/doz olarak uygulanır. Profilaksi bir kere yapılmaya başlandıysa kesintisiz olarak RSV sezonu boyunca devam etmelidir. Palivizumab diğer aşuların immünolojik yanıtı ile etkileşime girmediğinden rutin aşularla birlikte yapılabilir. Yüksek riskli bebeklerde uygulanması ile RSV nedeniyle hastaneye yatış oranını %55 azaltmıştır ancak mekanik ventilatör gereksinimi, hastanede kalış süresi ve mortaliteye etkisi olmadığı gösterilmiştir (114). Bu nedenle aşağıda belirtilen ölçütlere uyan hastalara, konu ile ilgili uzman kişilerin kararıyla uygulanabilir. Motavizumab ve Numax-YTE ise yeni yapılan çalışmalara konu olan diğer monoklonal antikorlardır (121).

### **2.10.1. RSV profilaksi endikasyonları**

- İki yaşın altında olan, medikal tedaviye (oksijen, diüretik vs) ihtiyaç gösteren bronkopulmoner displazisi olan bebeklere bir ya da iki RSV sezonu boyunca profilaksi uygulanması önerilir.

Bronkopulmoner displazi olmayan bebeklerden;

- 28 hafta ya da daha erken doğanlar, RSV sezonu başında ilk 1 yaş içinde ise,
- 29-32 haftalık doğanlara, RSV sezonu başında 6 aydan küçükse önerilebilir.
- İlacın maliyetinin yüksekliği ve etkinliğinin sınırlılığı göz önüne alındığında, 32-35 haftalık doğan bebeklerde kullanımı tartışmalıdır (5, 77, 111).

### **2.11. Doğal seyir ve prognoz**

Genellikle hastalık hafif veya orta şiddette geçirilir. Hastalık semptomları iki-üç günde giderek artar, yedi-on gün içerisinde azalır, öksürük siliyaların rejenerasyonuna kadar haftalarca devam edebilir (7, 8). Ortalama 3-5 gün sürer. Daha önceden sağlıklı olan infantlarda ortalama hastanede kalış süresi 3-4 gündür (16). Küçük infantlarda ve altta yatan hastalığı olanlarda ise bu süre uzayabilir.

Altı haftadan küçük bebeklerde, altta yatan kardiyopulmoner hastalığı olanlarda (kistik fibroz, bronkopulmoner displazi, konjenital kalp hastalıkları),

prematür bebeklerde, bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda, daha ağır seyreder ve hayatı tehdit edici olabilir. Bu hastalar daha fazla yoğun bakım izlemi ve mekanik ventilasyon gereksinimi gösterirler (9, 19, 62).

Akut bronşiyolitın komplikasyonları solunum yetmezliği, hipoksi ve hiperkapniye bağlı santral sinir sistemi bulguları, uygunsuz ADH salınımı, miyokardit ve bronşiyolitis obliteranstır. Ölüm %1'den az görülmektedir (5, 79).

Bronşiolit genelde kendini sınırlar, semptomlar haftalar sürebilir, hastaneye yatışı gerekmeyen hastaların büyük çoğunluğunda hafif derecede semptomlar 4 haftaya kadar uzayabilir (122). Akut bronşiyolit sonrası tekrarlayan hışıltı atakları görülebilir. Bu ataklar, bronşiyolitın immün yanıtı değiştirerek astım ortaya çıkmasını kolaylaştırması ya da zaten astımı var olan çocukların tekrarlayan bronşiyolit atakları geçirmeleri sonucu ortaya çıkabilir. Çocukta ve ailede atopi ve alerji öyküsü, çocuğun solunum yollarının doğuştan dar olması ve pasif sigara içiciliği tekrarlayan hışıltı atakları gelişmesi için risk faktörleridir. Bu tür hastalar astım yönünden de değerlendirilmelidir (7, 19).

## **2.12. Nebulize Hipertonik Salın**

Hipertonik salin solüsyonları piyasada %3, %5, %7 ve %11'lik konsantrasyonlarda bulunabilir. Çalışmamızda 100 mililitresinde 3 g sodyum klorür bulunan %3 NaCl kullanılmıştır. Hipertonik salin solüsyonunun normal hastalarda, astımlı hastalarda, bronşiektazi, kistik fibroz ve sinonazal hastalıklarda mukosilyer klirensi arttırdığı gösterilmiştir (123-126). Akut bronşiyolitli infantlarda da bu faydalar beklendiğinden nebulize hipertonik salin tedavisi gündeme gelmiştir (4).

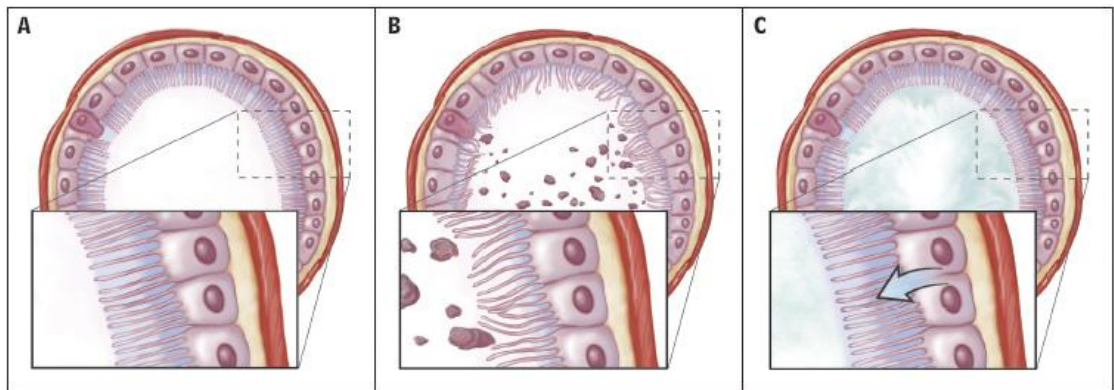
Nebulize hipertonik salinin bronşiyolit tedavisinde kullanımı ilk kez 2002 yılında başlamıştır. Bronşiyolit tedavisinde hipertonik salin kullanımı ile ilgili ilk çalışma 2004 yılında yayınlanmıştır (127). Birçok randomize çalışmada nebulize %3 salin tedavisinin hastanede kalış süresini ortalama 0.9 ile 1.6 gün arasında kısalttığı ve klinik skorlarda belirgin olarak düzelme sağladığı gösterilmiştir (128-131).



### 2.12.1. Etki mekanizması

Havayolu epitel hücreleri üzerinde bulunan silialar, dış mukus tabakası tarafından örtülen perisiliyer bir sıvıya doğru uzanır (132). Perisiliyer sıvı ile mukus tabakası havayolu yüzey sıvısını oluşturur, bu sıvıda pulmoner enfeksiyonlara karşı koruyucu antibakteriyel ajanlar, migrasyon yapan immün sistem hücreleri ve sinyal molekülleri bulunur. Epitel hücresi iyon transportörleri, optimal siliyer vurunun sağlanması için perisiliyer sıvı tabakasını optimal yükseklikte tutarlar. Normal havayollarında silia vurusu perisiliyer sıvı ve mukus tabakasının birbirine temas ettikleri yükseklikte olmaktadır, mukus yüksekliği arttığında ise mukus transportu gerçekleşmektedir. Hipertonik salin solusyonları havayolu yüzey sıvısı yüksekliğini artırarak mukus transportunu kolaylaştırır (133, 134). Sağlıklı gönüllülerde nebulize hipertonik salin ile yüksek mukosiliyer klirens hızları sağlanmaktadır (135).

Hipertonik salin, mukus tabakasına doğru suyun ozmotik geçişini artırır, havayolu yüzey sıvısının rehidrasyonunu ve mukus klirensinde artış sağlar (4, 136). Ayrıca hipertonik salin mukus jel içindeki iyonik bantları kırar, böylece mukus jel içindeki çapraz bantlar azalır ve mukus salgısının vizkozitesi ve esnekliği azalır (137). Hipertonik salin, prostoglanin E2 salınımına yol açarak silial vuruyu uyarır (138). Daha da fazlası, hipertonik salin mukoza ve submukozadan su absorbe ederek teorik olarak havayolu ödemi azaltır (Şekil 2) (4, 129, 130).



(A) Normal bir bronşiyol. Silialar havayolu yüzey sıvısına doğru uzanarak havayolundaki debris temizler. (B) Enfekte bir bronşiyol. Havayolu yüzey sıvısının dehidratasyonu sonucu siliyer motilite olumsuz etkilerin. Bu durum nekrotik hücreler ve mukus içeren debrisin havayolunda birikmesine yol açar. (C) Hipertonik salin ile tedavi edilmiş bronşiyol. %3 normal salinin ozmotik etkisi ile submukozadan havayolu yüzey sıvısına doğru su geçişi sağlanır, havayolu klirensi artar.

### Şekil 2: Bronşiolitte Hipertonik Salin Etkisi.

Hipertonik salin ayrıca balgam çıkarmayı ve ksür arttırır, balgamın bronşlardan dışarı atılmasını sağlayarak havayolu obstrüksiyonunu azaltır (129).

### **2.12.2. Kullanım güvenliği**

Astım hastalarında bronkospazm (geçici havayolu obstrüksiyonu) oluşturmak için yapılan çalışmalar sayesinde hipertonic salinin güvenli kullanımı hakkındaki teorik görüşler giderek artmaktadır. İlk çalışmalarda bronşiyolit tedavisinde tek başına değil, bronkokonstrksiyonu önlemek için bronkodilatatör ilaçlar ile birlikte kullanılmıştır.

Astım çalışmalarında kullanılan salin solusyonları genelde % 4,5 konsantrasyondadır ve daha yüksek volumldr (139). Yüksek konsantrasyon ve geniş volüme rağmen tüm astım hastalarında bronkospazm gelişmez. Bronşiyolite ilgili birçok çalışmada her bir nebulizasyonda 2-4 cc %3 salin kullanılmıştır.

Kuzik ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, %3 salin bronşiyolit tedavisinde ilk defa bronkodilatatör eklenmeden tek başına kullanılmış ve güvenli bulunmuştur (140). Luo ve arkadaşları tarafından in'de yapılan bir çalışmada 100'den fazla bronşiyolitli hastaya 2 saatte bir nebulize %3 salin tedavisi uygulanmış ve yan etki bildirilmemiştir (128).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Çalışma Grubu

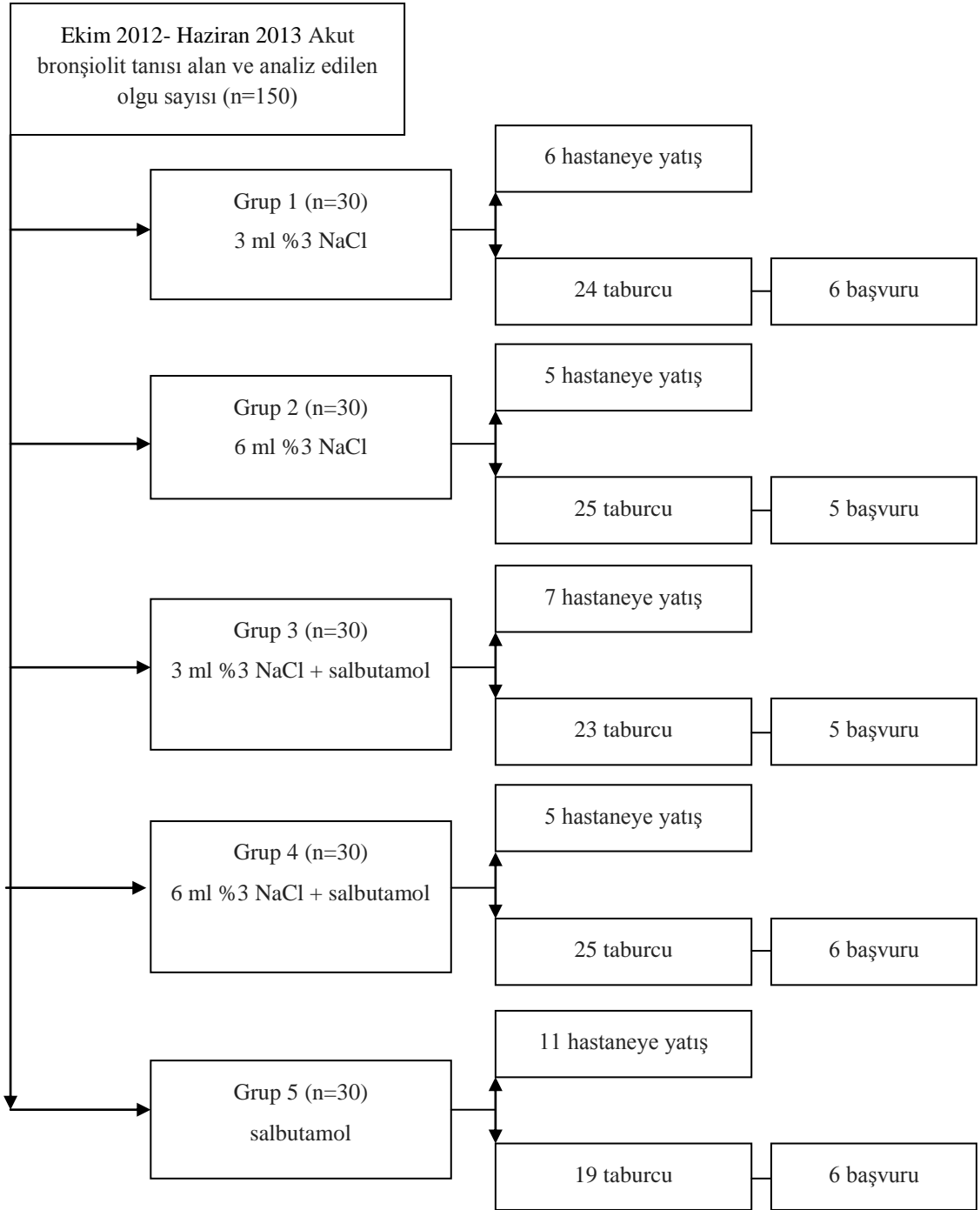
Çalışmamıza 1 Ekim 2012- 30 Haziran 2013 tarihleri arasında Bülent Ecevit Üniversitesi Hastanesi çocuk acil ve çocuk sağlığı ve hastalıkları polikliniklerine orta şiddette (klinik skoru 4-9 arası) bronşiyolit kliniği ile başvuran, 2 yaş altında olup çalışmadan dışlanma kriterlerini taşımayan hastalar dahil edildi, çalışmaya dahil edilen her hastanın yakınlarından bilgilendirilmiş onam formu alındı. Şekil 3'te çalışma akış şeması gösterilmiştir.

#### 3.2. Çalışmaya Alınma Kriterleri

- 1- Orta şiddette klinik bronşiyolit tanısı almış olmak (Tablo 1)
- 2- 2 yaş altında olmak
- 3- Çalışmaya katılmaya gönüllü olması ve yazılı aydınlatılmış onam vermesi

#### 3.3. Çalışmaya Alınmama Kriterleri

- 1- Tekrarlayan bronşiyolit (2'den fazla)
- 2- Özgeçmişinde kistik fibrozis, kronik akciğer hastalığı, ağır malnütrisyon, doğumsal kalp hastalıkları, kronik böbrek hastalığı, kas ve sinir sistemi hastalıkları, metabolik hastalıklar, immun yetmezliği ve bağışıklık sistemini baskılayan hastalıkları olan hastalar
- 2- Prematürite
- 3- Atopik dermatit, alerjik rinit veya astım öyküsü olan hastalar
- 4- Oda havasında oksijen saturasyonu < %92 olan hastalar
- 5- Bronşiyolit klinik skoru >9 olanlar, bilinç bulanıklığı, mekanik ventilasyon ihtiyacı gerektirecek solunum sıkıntısı, aynı gün içinde bronkodilatatör ilaç kullanım öyküsü, son 2 hafta içinde steroid tedavisi alanlar hastalar
- 6- Kan total Ig E, serum eozinofilik katyonik protein değerlerinde yükseklik ve eozinofili gibi atopi belirteçleri pozitif olan hastalar
- 7- Ailenin gönüllü onam vermemesi



**Şekil 3: Çalışma akış şeması**

### 3.4. Çalışmanın İçeriği

Bu çalışma, prospektif, randomize, çift kör bir çalışma olarak planlandı. Çalışmaya başlamadan önce Bülent Ecevit Üniversitesi Etik Kurul tarafından çalışma onaylandı (2010-20-01-10). Çalışma sırasında tüm ebeveynler, tam bilgilendirilmiş olur formu (Ek-2) ile bilgilendirildi ve hepsinin onayları alındı. Çalışmaya 2 yaş altında olan, orta şiddette (klinik skoru 4-9 arası) bronşiyolit kliniği olan, çalışmadan dışlanma kriterlerini taşımayan 150 hasta dahil edildi.

Çalışmaya alınan bütün hastalarda;

- Başvuru anında ad-soyad, yaş, cinsiyet, adres, telefon numarası ve hastalık hakkında detaylı bilgi alınarak demografik özellikler belirlendi.
- Hasta ile ilgili olarak: Şikayetleri ve şikayetlerinin başlangıç tarihi, daha önce bronşiyolit geçirip geçirmediği, preterm olup olmadığı, doğum kilosu, anne sütü ne kadar aldığı sorgulanarak kaydedildi.
- Hastanın ailesi ve çevresine ait olarak: Evdeki kişi sayısı, kardeş sayısı, anne baba yaşı ve eğitim durumu, evde sigara içilip içilmediği, ısınma tipi (kalorifer ya da sobalı), yerleşim yeri (köy ya da kent), ailede doktor tanıli atopi öyküsü sorgulanarak kaydedildi.
- Fizik inceleme: Klinik olarak üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları ile vizing ya da oskültasyonla ronküs birlikteliği akut bronşiyolit kabul edildi. Hastaların ayrıntılı fizik muayeneleri yapıldı, bronşiyolit ağırlığının belirlenmesi için klinik skorlama yapıldı (77, 78), parmak ucu oksijen saturasyonu ve kalp atımı sayısı kayıt edildi. Analitik özelliği olan araştırmada veriler prospektif olarak toplandı, bronşiyolit hasta formuna (Ek-3) kaydedildi.
- Laboratuvar: Hastalardan Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarında çalışılmak üzere hemoglobin, hematokrit, eozinofil sayısı ve eozinofil yüzdesi içi kan örneği ve Bülent Ecevit Üniversitesi İmmünoloji Laboratuvarında çalışılmak üzere kan total Ig E, eozinofilik katyonik protein (EKP) ölçümü için kan örnekleri alındı. Tüm hastalardan tam kan sayımı 2 ml'lik K3 EDTA tüpüne alındı ve aynı gün Beckman Coulter LH -780, Germany cihazı ile çalışıldı. Kan total IgE, eozinofilik katyonik protein (EKP) çalışılması için 2 cc kan örneği alındı, alınan kan örnekleri 3000 rpm'de 5 dakika santrifüj edilerek serum ve

plazmaları ayrıldı, Unicap 100 cihazı ile çalışıldı. Mutlak eozinofil sayısı 400/mm<sup>3</sup>'ün altında ve eozinofil yüzdesi % 4'ün altında saptanan hastalar, total Ig E <100 kU/I ve EKP <6 ug/L olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastalardan viral etkenin belirlenmesi için steril swap aplikatörler ile burundan yaklaşık 4-5 cm içeriye girilerek en az 2 tur çevrilerek nazofarenksten sürüntü örnekleri alındı ve RSV, Adenovirüs, İnfluenza A ve B hızlı testler ile imalatçı firmanın önerileri doğrultusunda hasta başında çalışıldı. RSV ve Adenovirüs antijen tayini için Cer Test Biotec (Spain) marka hızlı nazal antijen testleri ile çalışıldı, testlerin duyarlılığı % 95-99, özgüllüğü % 99 idi. İnfluenza A ve B antijeni tayini için SD (Standard Diagnostics, UK) Bioline hızlı nazal antijen testi ile çalışıldı, testin influenza A antijeni saptamadaki duyarlılığı % 61,9, özgüllüğü % 96.8 idi, testin influenza B antijeni saptamadaki duyarlılığı % 54.5, özgüllüğü %100 idi (141).

Çalışmaya oda havasında oksijen saturasyonu % 92 ve üzerinde olan hastalar dahil edildi, veri toplama süreci boyunca saturasyonu % 92 ve üzerinde devam eden hastalara oksijen verilmedi. Ateşi olan hastalara antipiretik verildi, ateşleri düşürüldü, burun tıkanıklığı olanlara burun aspirasyonu uygulandı. Çalışmaya dahil edilen hastalar rastgele 30'ar kişilik gruplara ayrıldı. Çalışma için kullanılacak solusyonlar araştırmacı tarafından kod numaraları verilerek hazırlandı, uygulayıcı başka bir hekim tarafından her bir hasta için rastgele bir kod numarası seçildi ve nebulizasyonu uygulayacak olan hemşireye bildirildi, üzerinde salbutamol gerektiren kod numarası olan solusyonlara hemşire tarafından hastaların kilolarına göre salbutamol (0.15 mg/kg/doz, minimum 1.2 mg) eklendi. Solusyonların rengi ve kokusu benzerdi. Hastaların 0. dakika klinik skorları, SpO<sub>2</sub> ve kalp hızları uygulayıcı hekim tarafından belirlenip kayıt edildikten sonra 1.gruba 3 ml %3 salin; 2.gruba 6 ml %3 salin; 3. gruba 3 ml %3 salin+salbutamol (tedavi dozunda); 4. gruba 6 ml %3 salin+salbutamol (tedavi dozunda); 5. gruba tek başına salbutamol (tedavi dozunda) tedavileri 0 ve 60. dakikada jet nebulizatörler ile verildi (PARI MASTER Tip 84.0100; PARI GmbH, Starnberg, Germany). İkinci ilaç uygulamasından hemen önce, 120 ve 180. dakikalarda klinik skor, oksijen saturasyonu, kalp hızı tekrar değerlendirildi ve kayıt edildi. Kalp hızının 160 atım/dakika'nın üzerine çıkması, tremor, klinik durumunda kötüleşme, solunum sıkıntısında artma gibi durumlar yan etki kabul edildi. Veri toplama süresi sonrasında saturasyonu oda havasında % 93'ün

üzerinde olan, beslenebilen ve solunum sıkıntısı gerileyen hastalara evde kullanmak üzere herhangi bir bronkodilatör ilaç verilmeden, burun açma, antipiretik ve diğer semptomatik tedaviler önerilerek taburcu edildi, taburcu olduktan 24 saat ve 1 hafta sonra aile telefonla aranıp hastanın durumu hakkında bilgi alındı ve hastaneye tekrar başvuru yapıp yapmadıkları öğrenildi.

### **3.5. İstatistiksel Değerlendirme**

İstatistiksel değerlendirme SPSS 19.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilks testi ile incelendi. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum), kategorik yapıdaki veriler için sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Kategorik değişkenler bakımından gruplar arasındaki farklılıklar Ki-kare testi ile değerlendirildi. Sayısal değişkenler bakımından grupların karşılaştırılmasında parametrik test varsayımları sağlanıyor ise tek yönlü varyans analizi (ANOVA), sağlanmıyor ise Kruskal-Wallis varyans analizi kullanıldı. Tekrarlı ölçümlerin değerlendirilmesinde parametrik test varsayımları sağlanıyor ise tekrarlı ölçümlerde varyans analizi, sağlanmıyor ise Friedman testinden faydalanıldı ve  $p<0.05$  değeri anlamlı kabul edildi.

### **3.6. Etik Onay ve Proje Desteği**

Araştırma Ekim 2012 ile Haziran 2013 tarihleri arasında yapıldı. Araştırma Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulu tarafından Mart 2011'de onaylandı (Etik kurul dosya no:2011/02, Ek-1) ve Bülent Ecevit Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından desteklendi (Proje no: 2010-20-01-10).

## 4. BULGULAR

### 4.1. Araştırmanın Genel Özellikleri

Hastaların % 62.7'si (n=94) erkek, % 37.3'ü (n=56) kızlardan oluşmaktaydı. Gruplar arasında cinsiyet dağılımına göre istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p>0.05).

Tüm hastaların yaş ortalaması  $11.3 \pm 5.5$  ay idi. Gruplar arasında yaş ortalaması açısından fark saptanmadı (p>0.05).

Tüm olguların vücut ağırlığı medyanı 3200 g (2500-4200) bulundu.

Hastaların 115'i (% 76.7) şehir merkezinden başvurdu, % 42.7'sinin evinde kömür sobası mevcuttu, ebeveynlerinin % 33.3'ü aynı ortamda sigara içmekteydi. Tüm hastaların % 23.3'ünün ailesinde alerji öyküsü mevcuttu. Hastalar ortalama  $7.35 \pm 3.7$  ay anne sütü almıştı. Tüm hastalar için kardeş sayısı medyanı 1 (0-4), evdeki kişi sayısı medyanı 4 (3-7) idi. Genel özelliklerden yaş, cinsiyet, anne sütü alım süresi, evde sigara içilmesi, ailede alerji öyküsü, anne-baba eğitim durumu, çocuk sayısı, evdeki kişi sayısı, başka çocuklarla temas, yerleşim yeri, ısınma türü açısından çalışma ve kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (p>0.05) (Tablo 6).



**Tablo 6: Grupların tanımlayıcı özellikleri**

Özellikler		Grup 1 (n=30)	Grup 2 (n=30)	Grup 3 (n=30)	Grup 4 (n=30)	Grup 5 (n=30)	P
Yaş (ay), ortalama±SD		11.6±5.7	11.6±5.2	11.3±6.0	10.6±4.8	11.5±6.0	0.958
Cinsiyet, n (%)	Kız	12 (40.0)	11 (36.7)	10 (33.3)	11 (36.7)	12 (40.0)	0.983
	Erkek	18 (60.0)	19 (63.3)	20 (66.7)	19 (63.3)	18 (60.0)	
Doğum kilosuna (kg) ortanca (min-max)		3.2 (2.5-4.0)	3.4 (2.8-4.0)	3.2 (2.8-4.2)	3.2 (2.5-3.8)	3.0 (2.5-4.2)	0.016
Anne sütü alımı (ay), ortalama±SD		7.5±3.9	8.0±3.9	7.4±3.9	6.8±3.4	6.9±3.7	0.836
Anne yaşı (yıl) ortalama±SD		28.6±3.8	29.3±3.0	28.8±3.0	29.1±3.3	28.4±3.9	0.852
Baba yaşı (yıl), ortanca (min-max)		30.0 (25-35)	30.5 (25-36)	30.0 (26-39)	30.5 (25-37)	30.0 (23-47)	0.830
Anne eğitim durumu, n (%)	İlkokul	8 (26.7)	9 (30.0)	10 (33.3)	10 (33.3)	11 (36.7)	1.000
	Ortaokul	8 (26.7)	7 (23.3)	8 (26.7)	7 (23.3)	6 (20.0)	
	Lise	10 (33.3)	10 (33.3)	9 (30.0)	8 (26.7)	9 (30.0)	
	Üniversite	4 (13.3)	4 (13.3)	3 (10.0)	5 (16.7)	4 (13.3)	
Baba eğitim durumu, n (%)	İlkokul	8 (26.7)	8 (26.7)	7 (23.3)	8 (26.7)	8 (26.7)	1.000
	Ortaokul	7 (23.3)	7 (23.3)	7 (23.3)	7 (23.3)	6 (20.0)	
	Lise	10 (33.3)	9 (30.0)	12 (40.0)	10 (33.3)	10 (33.3)	
	Üniversite	5 (16.7)	6 (20.0)	4 (13.3)	5 (16.7)	6 (20.0)	
Kardeş sayısı, ortanca (min-max)		1.0 (0-2)	1.0 (0-2)	1.0 (0-3)	1.0 (0-2)	1.0 (0-4)	0.610
Evdeki kişi sayısı, ortanca(min-max)		4.0 (3-5)	4.0 (3-5)	4.0 (3-7)	4.0 (3-6)	3.5 (3-7)	0.571
Okula giden çocuk sayısı, ortanca (min-max)		0.0 (0-2)	1.0 (0-2)	0.0 (0-2)	0.0 (0-2)	0.0 (0-3)	0.104
Başka çocukla temas, n (%)	Var	25 (83.3)	26 (86.7)	24 (80.0)	26 (86.7)	26 (86.7)	0.930
	Yok	5 (16.7)	4 (13.3)	6 (20.0)	4 (13.3)	4 (13.3)	
Ailede atopi, n (%)	Var	7 (23.3)	6 (20.0)	7 (23.3)	6 (20.0)	9 (30.0)	0.891
	Yok	23 (76.7)	24 (80.0)	23 (76.7)	24 (80.0)	21 (70.0)	
Soba, n (%)	Var	12 (40.0)	13 (43.3)	12 (40.0)	13 (43.3)	14 (46.7)	0.984
	Yok	18 (60.0)	17 (56.7)	18 (60.0)	17 (56.7)	16 (53.3)	
Sigara dumanı maruziyeti, n (%)	Var	10 (33.3)	9 (30.0)	11 (36.7)	11 (36.7)	9 (30.0)	0.963
	Yok	20 (66.7)	21 (70.0)	19 (63.3)	19 (63.3)	21 (70.0)	
Yerleşim yeri, n (%)	Köy	7 (23.3)	7 (23.3)	7 (23.3)	8 (26.7)	6 (20.0)	0.985
	Kent	23 (76.7)	23 (76.7)	23 (76.7)	22 (73.3)	24 (80.0)	

Hastaların başvuru anındaki en sık şikayetleri sırasıyla öksürük, burun akıntısı ve hışıltıydı, bunları retraksiyonlar, huzursuzluk, gözlerde sulanma, ateş ve beslenme güçlüğü izlemekteydi. Tablo 7'de hastaların başvuru anındaki klinik özellikleri ve sıklıkları gösterilmektedir.

**Tablo 7: Hastaların başvuru anındaki klinik özellikleri**

	Var, n (%)	Yok, n (%)
Öksürük	138 (92.0)	12 (8.0)
Burun akıntısı	130 (86.7)	20 (13.3)
Hışıltı	129 (86.0)	21 (14.0)
Retraksiyon	101 (67.3)	49 (32.7)
Huzursuzluk	85 (56.7)	65 (43.3)
Gözlerde sulanma	47 (31.3)	103 (68.7)
Ateş	41 (27.3)	109 (72.7)
Beslenme güçlüğü	39 (26.0)	111 (74.0)

Çalışmaya dahil edilen hastaların başvuru anındaki ortalama ve ortanca hemoglobin (Hgb), hematokrit (Hct), eozinofil (Eo) yüzdesi, mutlak eozinofil (Eo) sayısı, total Ig E ve eozinofilik katyonik protein (EKP) düzeyleri Tablo 8'de gösterilmiş olup hiçbirinde gruplar arasındaki değerler açısından fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).

**Tablo 8: Hastaların başvuru anındaki laboratuvar bulguları**

Değişken	Grup 1 (n=30)	Grup 2 (n=30)	Grup 3 (n=30)	Grup 4 (n=30)	Grup 5 (n=30)	P
Hgb (g/dl), ortalama±SD	11.0±0.94	11.2±0.78	11.1±0.90	11.3±0.90	11.4±0.70	0.208
Hct (%), ortanca (min-max)	33.4 (27.7-39.9)	33.5 (30.9-39.9)	33.8 (26.0-38.8)	33.6 (28.5-38.5)	33.2 (31.1-39.4)	0.872
Eo yüzdesi (%) ortanca (min-max)	1.1 (0-3.4)	1.6 (0-3.8)	1.7 (0-0.35)	0.8 (0-3.8)	1.6 (0-3.5)	0.649
Eo sayısı (n/μl), ortanca (min-max)	100 (0-300)	100 (0-300)	150 (0-400)	100 (0-400)	200 (0-400)	0.827
Total IgE (kU/l), ortanca (min-max)	30.7 (5.05-96.3)	28.8 (4.04-88.0)	30.5 (3.12-97.8)	18.4 (5.21-90.9)	24.0 (3.23-98.0)	0.390
ECP (μg/l), ortanca (min-max)	3.5 (2.11-6.0)	3.8 (2.11-6.0)	3.7 (2.0-6.0)	2.8 (2.0-6.0)	3.3 (2.0-6.0)	0.629

RSV tüm gruplarda en sık görülen etken olup tüm hastaların 75'inde (% 50) pozitif saptandı. Tüm gruplarda İnfluenza A virüs 18 hastada (% 12), İnfluenza B ve Adenovirüs ise 12'ser hastada (% 8) pozitif bulundu. 41 hastada (% 27.3) hastalık etkeni saptanmadı. Çalışmamız 1 Ekim 2012- 30 Haziran 2013 tarihleri arasında yürütüldüğünden, sonbahar mevsiminde az sayıda hasta değerlendirildi. En sık kış ve ilkbahar aylarında akut bronşiyolit vakaları görüldü (Tablo 9 ve 10).

**Tablo 9: Grupların atak mevsimi ve RSV sıklığı**

Özellikler		Grup 1 (n=30)	Grup 2 (n=30)	Grup 3 (n=30)	Grup 4 (n=30)	Grup 5 (n=30)	Toplam (n=150)	P
Atak mevsimi, n (%)	İlkbahar	13 (43.3)	13 (43.3)	11 (36.7)	11 (36.7)	7 (23.3)	55 (36.7)	0.300
	Yaz	4 (13.3)	4 (13.3)	6 (20.0)	5 (16.7)	3 (10.0)	22 (14.7)	
	Sonbahar	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (10.0)	3 (2.0)	
	Kış	13 (43.3)	13 (43.3)	13 (43.3)	14 (46.7)	17 (56.7)	70 (46.7)	
RSV, n (%)	Var	16 (53.3)	15 (50.0)	15 (50.0)	15 (50.0)	14 (46.7)	75 (50.0)	0.992
	Yok	14 (46.7)	15 (50.0)	15 (50.0)	15 (50.0)	16 (53.3)	75 (50.0)	

**Tablo 10: RSV, Adenovirüs ve İnfluenza A/B'nin mevsimlere göre dağılımı**

Etkenler		İlkbahar	Yaz	Sonbahar	Kış	Toplam (n=150)
RSV n (%),	Var	30 (54.5)	6 (27.3)	0 (0)	39 (55.7)	75 (50.0)
	Yok	25 (45.5)	16 (72.7)	3 (100)	31 (44.3)	75 (50.0)
Adenovirüs n (%),	Var	6 (10.9)	0 (0)	0 (0)	6 (8.6)	12 (8.0)
	Yok	49 (89.1)	22 (100)	3 (100)	64 (91.4)	138 (92.0)
İnfluenzaA n (%),	Var	6 (10.9)	1 (4.5)	1 (33.3)	10 (14.3)	18 (12.0)
	Yok	49 (89.1)	21 (95.5)	2 (66.7)	60 (85.7)	132 (88.0)
İnfluenzaB n (%),	Var	3 (5.5)	1 (4.5)	1 (33.3)	7 (10.0)	12 (8.0)
	Yok	52 (94,5)	21 (95.5)	2 (66.7)	63 (90.0)	138 (92.0)

## 4.2. Grupların Klinik Skor, SpO<sub>2</sub> ve Kalp Tepe Atımlarının Karşılaştırılması

Grupların başvuru anındaki (0. dakika) klinik skor, SpO<sub>2</sub> değerleri ve kalp hızları arasında fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).

Klinik skorların ortanca değerleri 0. dakikada 1, 2, 3, 4 ve 5'inci gruplarda sırasıyla 5 (4-8), 5 (4-8), 5 (4-8), 5 (4-7) ve 5 (4-8), 60. dakikada 1, 2, 3, 4 ve 5'inci gruplarda sırasıyla 5 (2-8), 5 (3-7), 5 (3-7), 5 (3-7) ve 4 (3-7), 120. dakikada 1, 2, 3, 4 ve 5'inci gruplarda sırasıyla 5 (2-7), 4 (3-7), 4 (3-8), 4 (3-7) ve 4 (3-7), 180. dakikada 1, 2, 3, 4 ve 5'inci gruplarda sırasıyla 5 (3-7), 4 (3-7), 4 (3-8), 4 (3-6) ve 4.5 (3-7) saptandı. 0 ve 60. dakikalarda nebulize tedavileri uygulanan bu gruplarda 60, 120 ve 180. dakikalardaki klinik skorlar açısından fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 11).

SpO<sub>2</sub> değerlerinin ortancaları 0. dakikada 1, 2, 3, 4 ve 5'inci gruplarda sırasıyla 96.0 (92-99), 96.0 (92-99), 96.5 (92-99), 96.5 (92-99) ve 97.5 (92-99), 60. dakikada 1, 2, 3, 4 ve 5'inci gruplarda sırasıyla 97.0 (94-99), 97.0 (94-99), 97.0 (94-100), 97.0 (94-99) ve 98.0 (93-100), 120. dakikada 1, 2, 3, 4 ve 5'inci gruplarda sırasıyla 97.5 (94-100), 98.0 (94-100), 98.0 (94-99), 98.0 (93-100) ve 97.5 (94-99), 180. dakikada 1, 2, 3, 4 ve 5'inci gruplarda sırasıyla 98.0 (96-100), 98.0 (95-100), 98.0 (94-99), 98.0 (95-100) ve 98.0 (94-99) saptandı. Gruplar arasında 0, 60, 120 ve 180. dakikalardaki SpO<sub>2</sub> değerleri açısından fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 11).

Ortalama kalp hızları 0. dakikada 1, 2, 3, 4 ve 5'inci gruplarda sırasıyla  $140.7\pm 13.0$ ,  $138.8\pm 11.2$ ,  $140.2\pm 12.7$ ,  $139.4\pm 9.8$  ve  $138.8\pm 13.1$ , 60. dakikada 1, 2, 3, 4 ve 5'inci gruplarda sırasıyla  $137.4\pm 11.3$ ,  $135.1\pm 10.1$ ,  $143.1\pm 11.1$ ,  $143.7\pm 11.0$  ve  $136.4\pm 11.9$ , 120. dakikada 1, 2, 3, 4 ve 5'inci gruplarda sırasıyla  $134.8\pm 11.7$ ,  $133.3\pm 10.6$ ,  $140.8\pm 10.0$ ,  $137.8\pm 10.4$  ve  $137.3\pm 9.6$ , 180. dakikada 1, 2, 3, 4 ve 5'inci gruplarda sırasıyla  $133.7\pm 11.1$ ,  $131.9\pm 10.1$ ,  $139.2\pm 9.9$ ,  $133.8\pm 8.7$  ve  $138.3\pm 11.3$  saptandı. Grup 3'de (3 ml %3 NaCl + salbutamol) 60. dakikadaki ortalama kalp hızı  $143.1\pm 11.1$  atım/dk, 2'inci (6 ml %3 NaCl) grupta ise ortalama  $135.1\pm 10.1$  atım/dk saptandı, salbutamol içeren 3'üncü gruptaki kalp hızı, salbutamol içermeyen 2'inci gruptakine göre anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p<0.05$ ). 60. dakikada 4'üncü (6 ml %3 NaCl + salbutamol) gruptaki ortalama kalp hızı  $143.7\pm 11.0$  atım/dk iken, 2'inci (6 ml %3 NaCl) grupta  $135.1\pm 10.1$  atım/dk saptandı, salbutamol içeren 4'üncü gruptaki kalp hızı, salbutamol içermeyen 2'inci gruptakine göre anlamlı derecede

yüksek bulundu ( $p<0.05$ ). Grup 3'de (3 ml %3 NaCl + salbutamol) 180. dakikadaki ortalama kalp hızı  $139.2\pm 9.9$  atım/dk, 5'inci (salbutamol) grupta ise  $138.3\pm 11.3$  atım/dk saptandı, bu iki gruptaki kalp hızı değerleri salbutamol içermeyen 1'inci (3 ml %3 NaCl) ve 2'inci (6 ml %3 NaCl) gruplardakine göre anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p<0.05$ ). 0 ve 120. dakikalarda ise gruplar arasında kalp hızları açısından fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 11).

**Tablo 11: Grupların 0, 60, 120 ve 180'inci dakikadaki bulguları**

Bulgular		Grup 1 (n=30)	Grup 2 (n=30)	Grup 3 (n=30)	Grup 4 (n=30)	Grup 5 (n=30)	Total (n=150)	P
<b>Klinik skor, n, ortanca (min-max)</b>	0.dk	5.0 (4-8)	5.0 (4-8)	5.0 (4-8)	5.0 (4-7)	5.0 (4-8)	5.0 (4-8)	0.952
	60.dk	5.0 (2-8)	5.0 (3-7)	5.0 (3-7)	5.0 (3-7)	4.0 (3-7)	5.0 (2-8)	0.483
	120.dk	5.0 (2-7)	4.0 (3-7)	4.0 (3-8)	4.0 (3-7)	4.0 (3-7)	4.0 (2-8)	0.813
	180.dk	5.0 (3-7)	4.0 (3-7)	4.0 (3-8)	4.0 (3-6)	4.5 (3-7)	4.0 (3-8)	0.341
	<b>P</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>		
<b>SpO2, %, ortanca (min-max)</b>	0.dk	96.0 (92-99)	96.0 (92-99)	96.5 (92-99)	96.5 (92-99)	97.5 (92-99)	97.0 (92-99)	0.428
	60.dk	97.0 (94-99)	97.0 (94-99)	97.0 (94-100)	97.0 (94-99)	98.0 (93-100)	97.0 (93-100)	0.841
	120.dk	97.5 (94-100)	98.0 (94-100)	98.0 (94-99)	98.0 (93-100)	97.5 (94-99)	98.0 (93-100)	0.793
	180.dk	98.0 (96-100)	98.0 (95-100)	98.0 (94-99)	98.0 (95-100)	98.0 (94-99)	98.0 (94-100)	0.053
	<b>P</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	0.058		
<b>Kalp hızı, atım/dk, Ortalama ±SD</b>	0.dk	140.7 ±13.0	138.8 ±11.2	140.2 ±12.7	139.4 ±9.8	138.8 ±13.1	139.5 ±11.9	0.975
	60.dk	137.4 ±11.3	135.1 ±10.1	143.1 ±11.1	143.7 ±11.0	136.4 ±11.9	139.1 ±11.5	<b>0.007</b>
	120.dk	134.8 ±11.7	133.3 ±10.6	140.8 ±10.0	137.8 ±10.4	137.3 ±9.6	136.5 ±10.7	0.064
	180.dk	133.7 ±11.1	131.9 ±10.1	139.2 ±9.9	133.8 ±8.7	138.3 ±11.3	135.4 ±10.6	<b>0.025</b>
	<b>P</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.012</b>	<b>&lt;0.001</b>	0.093		

### 4.3. Klinik Skor, SpO<sub>2</sub> ve Kalp Hızlarının Zaman İçindeki Değişimi

Her bir grup kendi içinde klinik skor, SpO<sub>2</sub> ve KTA değerlerindeki zamana bağlı değişimler açısından analiz edildi. Klinik skor açısından tüm gruplarda zaman içindeki değişim anlamlı bulundu (**p<0.05**) (Şekil 4) (Tablo 12).

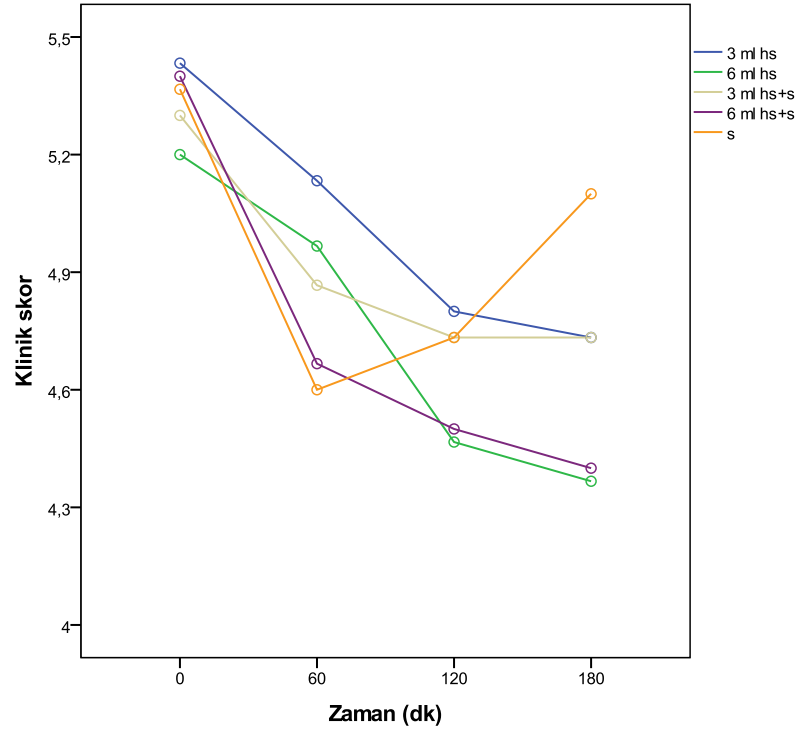
Klinik skorların 1'inci (3 ml %3 NaCl) grupta 0-60, 0-120, 0-180, 60-120 ve 60-180. dakikalar içinde zaman içinde anlamlı derecede düzeldiği (**p<0.05**), 120 ve 180. dakikalar arasında ise zaman içinde klinik skorun değişmediği görüldü (**p>0.05**).

Grup 2'de (6 ml %3 NaCl) klinik skorların 0-60, 0-120, 0-180, 60-120 ve 60-180. dakikalar içinde zaman içinde anlamlı derecede düzeldiği (**p<0.05**), ancak 120 ve 180. dakikalar arasında değişmediği (**p>0.05**) saptandı.

Grup 3'te (3 ml %3 NaCl + salbutamol) klinik skorların 0-60, 0-120, 0-180. dakikalar arasında zaman içinde anlamlı derecede düzeldiği (**p<0.05**), 60-120, 60-180 ve 120-180. dakikalar arasında ise değişmediği gösterildi (**p>0.05**).

Klinik skorların 4'üncü (6 ml %3 NaCl + salbutamol) grupta 0-60, 0-120, 0-180, 60-180. dakikalar içinde zaman içinde anlamlı derecede düzeldiği (**p<0.05**), 60-120 ve 120-180. dakikalar arasında ise değişmediği gösterildi (**p>0.05**).

Diğer tüm gruplardan farklı olarak, sadece salbutamol içeren 5'inci grupta skorların 0-60, 0-120, 0-180. dakikalar arasında zaman içinde anlamlı derecede gerilediği (**p<0.05**), 60-120. dakikalar içinde değişmediği (**p>0.05**) ancak takip süresinin sonlarına doğru 60-180 ve 120-180. dakikalar arasında zaman içinde klinik skorlarda kötüleşme olduğu görüldü (**p<0.05**).



Şekil 4: Zaman içinde klinik skorlardaki değişim

Tablo 12: Her bir grupta zaman içinde klinik skorlardaki değişim

Bulgular		Grup 1 (n=30)	Grup 2 (n=30)	Grup 3 (n=30)	Grup 4 (n=30)	Grup 5 (n=30)	P
Klinik skor, n, ortanca (min-max), ortalama ± SD	0.dk	5.0 (4-8) 5.4±1.2	5.0 (4-8) 5.2±1.1	5.0 (4-8) 5.3±1.3	5.0 (4-7) 5.4±1.1	5.0 (4-8) 5.3±1.3	0.952
	60.dk	5.0 (2-8) 5.1±1.4	5.0 (3-7) 4.9±1.1	5.0 (3-7) 4.8±1.3	5.0 (3-7) 4.6±1.2	4.0 (3-7) 4.6±1.3	0.483
	120.dk	5.0 (2-7) 4.8±1.3	4.0 (3-7) 4.4±1.2	4.0 (3-8) 4.7±1.3	4.0 (3-7) 4.5±1.1	4.0 (3-7) 4.7±1.4	0.813
	180.dk	5.0 (3-7) 4.7±1.4	4.0 (3-7) 4.3±1.1	4.0 (3-8) 4.7±1.4	4.0 (3-6) 4.4±1.0	4.5 (3-7) 5.1±1.4	0.341
<b>P</b>		<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	
<b>P</b>	0-60. dk	<b>0.013</b>	<b>0.035</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	
	0-120. dk	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	
	0-180. dk	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.011</b>	
	60-120. dk	<b>0.004</b>	<b>&lt;0.001</b>	0.206	0.059	0.157	
	60-180. dk	<b>0.011</b>	<b>&lt;0.001</b>	0.248	<b>0.005</b>	<b>0.001<sup>a</sup></b>	
	120-180. dk	0.564	0.180	1.000	0.083	<b>0.001<sup>b</sup></b>	

a=Klinik skorda anlamlı artış saptandı

b= Klinik skorda anlamlı artış saptandı

Çalışmamıza dahil edilen hastalar başlangıçta klinik skorları 4-9 olup, orta şiddette bronşiyolit tanısı almış hastalardan oluşmaktadır. Gruplar arası tedavi etkinliği ve kliniği orta şiddetten, hafif şiddete geriletme oranları açısından yapılan analizlerde fark saptanmadı ( $p<0.05$ ), 180 dakikalık takip süresi boyunca 150 hasta içinde toplam 31 (%20.7) hastanın bronşiyolit kliniğinin orta şiddetten, hafif şiddete gerilediği görüldü (Tablo 13).

**Tablo 13: Orta şiddetten hafif bronşiyolite gerileyen hastaların karşılaştırılması**

Gerileme	Grup 1 (n=30)	Grup 2 (n=30)	Grup 3 (n=30)	Grup 4 (n=30)	Grup 5 (n=30)	Toplam (n=150)	P
Var	7 (23.3)	9 (30.0)	5 (16.7)	7 (23.3)	3 (10.0)	31 (20.7)	0.376
Yok	23 (76.7)	21 (70.0)	25 (83.3)	23 (76.7)	27 (90.0)	119 (79.3)	

SpO<sub>2</sub> değerleri açısından 1,2,3 ve 4'üncü gruplarda zaman içindeki değişim anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ), tek başına salbutamol içeren 5'inci grupta ise zaman içindeki değişim anlamlı değildi ( $p>0.05$ ) (Şekil 5) (Tablo 14).

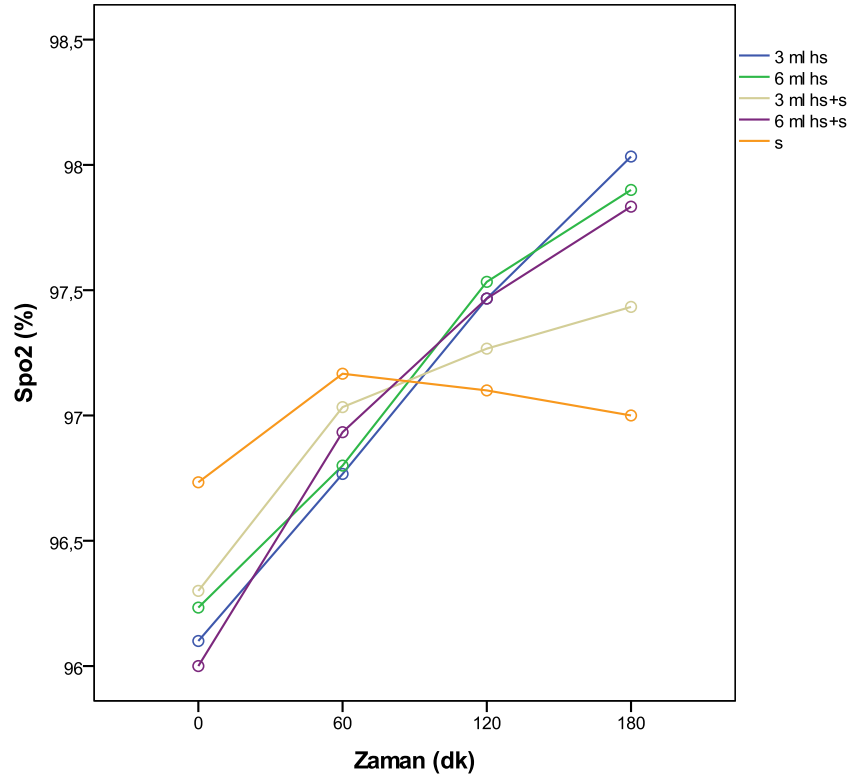
SpO<sub>2</sub> değerlerinin 1'inci (3 ml %3 NaCl) grupta 0-60, 0-120, 0-180, 60-120, 60-180 ve 120-180. dakikalar içinde anlamlı derecede arttığı ( $p<0.05$ ) görüldü.

Grup 2'deki (6 ml %3 NaCl) SpO<sub>2</sub> değerlerinin 0-60, 0-120, 0-180, 60-120, 60-180 ve 120-180. dakikalar içinde anlamlı derecede arttığı ( $p<0.05$ ) görüldü.

Grup 3'teki (3 ml %3 NaCl + salbutamol) SpO<sub>2</sub> değerlerinin 0-60, 0-120, 0-180, 60-180 ve 120-180. dakikalar içinde anlamlı derecede arttığı ( $p<0.05$ ), 60-120. dakikalar arasında ise değişmediği saptandı ( $p>0.05$ ).

SpO<sub>2</sub> değerlerinin 4'üncü (6 ml %3 NaCl + salbutamol) grupta 0-60, 0-120, 0-180, 60-120, 60-180 ve 120-180. dakikalar içinde anlamlı derecede arttığı ( $p<0.05$ ) görüldü.





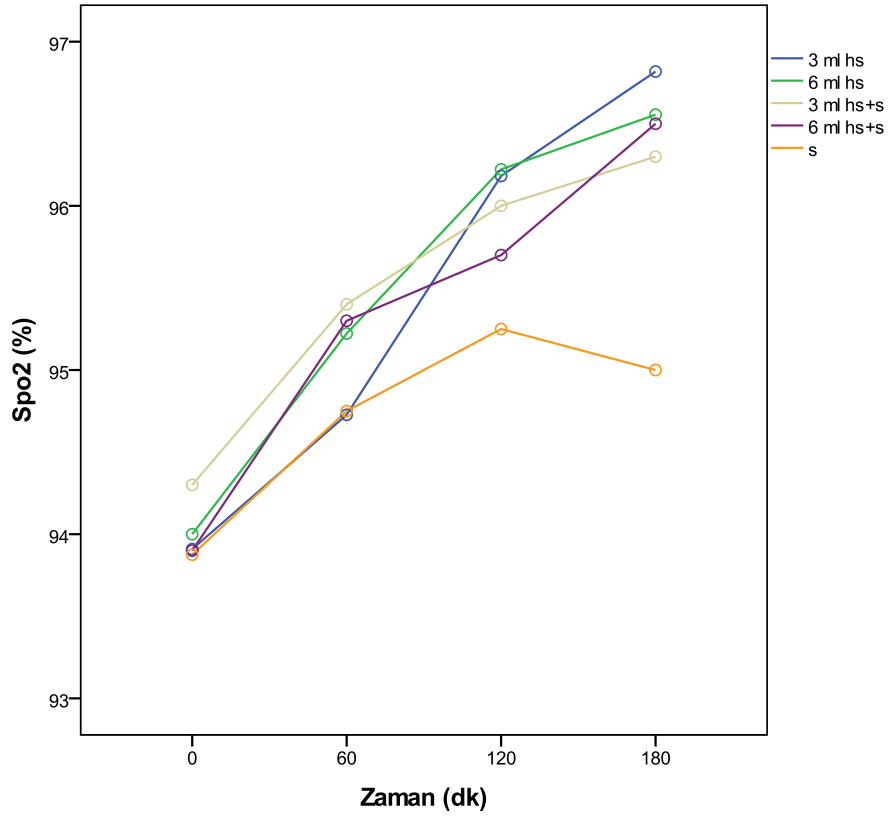
Şekil 5: Zaman içinde SpO<sub>2</sub> değerlerindeki değişim

Tablo 14: Her bir grupta zaman içinde SpO<sub>2</sub> değerlerindeki değişim

Bulgular		Grup 1 (n=30)	Grup 2 (n=30)	Grup 3 (n=30)	Grup 4 (n=30)	Grup 5 (n=30)
SpO <sub>2</sub> , %, ortanca (min-max), ortalama ± SD	0.dk	96 (92-99) 96.1±2.0	96 (92-99) 96.2±1.7	96 (92-99) 96.3±1.7	96 (92-99) 96.0±1.7	97 (92-99) 96.7±2.0
	60.dk	97 (94-99) 96.7±1.8	97 (94-99) 96.8±1.4	97 (94-100) 97.0±1.6	97 (94-99) 96.9±1.5	98 (93-100) 97.1±1.7
	120.dk	97 (94-100) 97.4±1.3	98 (94-100) 97.5±1.4	98 (94-99) 97.2±1.4	98 (93-100) 97.4±1.6	97 (94-99) 97.1±1.7
	180.dk	98 (96-100) 98.0±1.1	98 (95-100) 97.9±1.3	98 (94-99) 97.4±1.3	98 (95-100) 97.8±1.4	98 (94-99) 97.0±1.4
<b>P</b>		<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	0.058
<b>P</b>	0-60. dk	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	
	0-120. dk	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	
	0-180. dk	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	
	60-120. dk	<b>0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	0.088	<b>&lt;0.001</b>	
	60-180. dk	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.011</b>	<b>&lt;0.001</b>	
	120-180. dk	<b>0.001</b>	<b>0.001</b>	<b>0.025</b>	<b>0.013</b>	

Başvuru anında SpO<sub>2</sub> değeri <% 95 olan hastalar 0 ve 60. dakikalarda aldıkları farklı tedavilerin zaman içinde SpO<sub>2</sub> değerlerinde yapmış oldukları değişimler açısından ayrıca analiz edildi. Başvuru anında sırasıyla 1, 2,3,4 ve 5'inci gruplarda 11, 9, 10, 10 ve 8 hastada SpO<sub>2</sub> değerleri <% 95 saptandı, gruplar arasında SpO<sub>2</sub> değerleri <%95 olanlar sayıca birbirine benzer bulundu (p>0.05) (Şekil 6) (Tablo 15).

Ortalama SpO<sub>2</sub> değerleri 1. grupta 0, 60, 120 ve 180. dakikalarda sırasıyla 93.9±1.2, 94.7±0.7, 96.1±0.8 ve 96.8±0.7, grup 2'de 0, 60, 120 ve 180. dakikalarda sırasıyla 94.0±1.1, 95.2±1.0, 96.2±1.3 ve 96.5±1.1, grup 3'te 0, 60, 120 ve 180. dakikalarda sırasıyla 94.3±0.9, 95.4±0.9, 96.0±0.9 ve 96.3±0.9, grup 4'te 0, 60, 120 ve 180. dakikalarda sırasıyla 93.9±0.9, 95.3±1.0, 95.7±1.2 ve 96.5±1.2, grup 5'te 0, 60, 120 ve 180. dakikalarda sırasıyla 93.8±1.1, 94.7±1.0, 95.2±0.7 ve 95.0±0.7 saptandı. Zaman içinde tüm gruplarda anlamlı SpO<sub>2</sub> artışı saptandı, tüm gruplarda SpO<sub>2</sub> değerlerinin % 95'in üzerine çıktığı görüldü (**p<0,05**). 1'inci (3 ml %3 NaCl), 2'inci (6 ml %3 NaCl) ve 4'üncü (6 ml %3 NaCl + salbutamol) gruplardaki SpO<sub>2</sub> değerlerinin 0-60, 0-120, 0-180, 60-120, 60-180 ve 120-180. dakikalar içinde anlamlı derecede arttığı görüldü (**p<0.05**). Grup 3'deki (3 ml %3 NaCl + salbutamol) SpO<sub>2</sub> değerlerindeki artış 60-120. dakikalar arasındaki dışında diğer tüm zamanlarda anlamlı bulundu (**p<0,05**). Tek başına salbutamol içeren 5'inci grupta ise SpO<sub>2</sub> değerleri 0-60, 0-120, 0-180. dakikalarda anlamlı derecede artarken, 60-120, 60-180 ve 120-180. dakikalar içinde SpO<sub>2</sub> değerlerinin değişmediği saptandı (p>0.05).



Şekil 6: Başlangıç SpO<sub>2</sub> % 92-95 olan hastalarda zaman içinde SpO<sub>2</sub> değişimi

Tablo 15: Başlangıç SpO<sub>2</sub> %92-95 olan hastalarda zaman içinde SpO<sub>2</sub> değişimi

Bulgular		Grup 1 (n=11)	Grup 2 (n=9)	Grup 3 (n=10)	Grup 4 (n=10)	Grup 5 (n=8)
SpO <sub>2</sub> , %, Ortalama ±SD	0.dk	93.9±1.2	94.0±1.1	94.3±0.9	93.9±0.9	93.8±1.1
	60.dk	94.7±0.7	95.2±1.0	95.4±0.9	95.3±1.0	94.7±1.0
	120.dk	96.1±0.8	96.2±1.3	96.0±0.9	95.7±1.2	95.2±0.7
	180.dk	96.8±0.7	96.5±1.1	96.3±0.9	96.5±1.2	95.0±0.7
<i>P</i>		(p<0,05)	(p<0,05)	(p<0,05)	(p<0,05)	(p<0,05)
<i>P</i>	0-60. dk	(p<0,05)	(p<0,05)	(p<0,05)	(p<0,05)	(p<0,05)
	0-120. dk	(p<0,05)	(p<0,05)	(p<0,05)	(p<0,05)	(p<0,05)
	0-180. dk	(p<0,05)	(p<0,05)	(p<0,05)	(p<0,05)	(p<0,05)
	60-120. dk	(p<0,05)	(p<0,05)	(p>0,05)	(p<0,05)	(p>0,05)
	60-180. dk	(p<0,05)	(p<0,05)	(p<0,05)	(p<0,05)	(p>0,05)
	120-180. dk	(p<0,05)	(p<0,05)	(p<0,05)	(p<0,05)	(p>0,05)

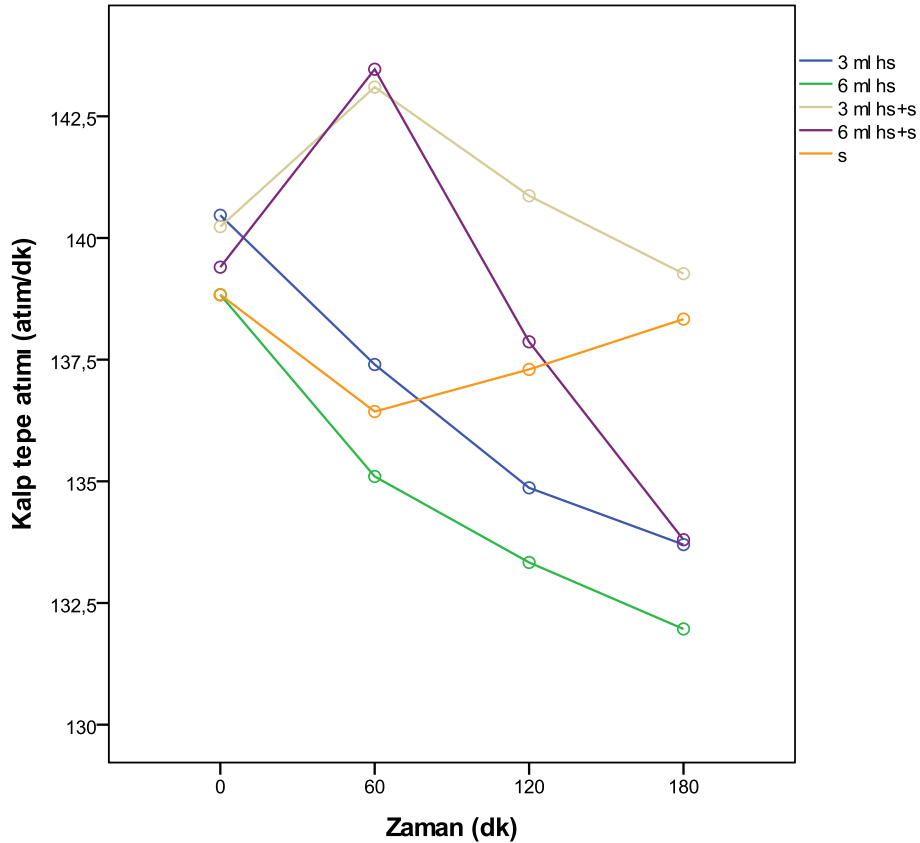
Kalp hızlarının 1,2,3 ve 4'üncü gruplarda zaman içindeki değişim anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ), tek başına salbutamol içeren 5'inci grupta ise zaman içindeki değişim anlamlı değildi ( $p>0.05$ ) (Şekil 7) (Tablo 16).

Kalp hızları 1'inci (3 ml %3 NaCl) grupta 0-60, 0-120, 0-180, 60-120, 60-180 ve 120-180. dakikalar içinde anlamlı derecede geriledi ( $p<0.05$ ).

Grup 2'de (6 ml %3 NaCl) kalp hızları 0-60, 0-120, 0-180, 60-120, 60-180 ve 120-180. dakikalar içinde anlamlı derecede geriledi ( $p<0.05$ ).

Grup 3'teki (3 ml %3 NaCl + salbutamol) kalp hızlarının 0-60, 0-120, 0-180. dakikalar arasında zaman içinde değişmediği ( $p>0.05$ ) ancak 60-120, 60-180 ve 120-180. dakikalar içinde anlamlı derecede gerilediği ( $p<0.05$ ) gösterildi.

Kalp hızları 4'üncü (6 ml %3 NaCl + salbutamol) grupta 0-120. dakikalar içinde değişmezken ( $p=0.089$ ), 0-60, 0-180, 60-120, 60-180 ve 120-180. dakikalar içinde zaman içinde anlamlı derecede geriledi ( $p<0.05$ ).



Şekil 7: Zaman içinde kalp hızlarındaki değişim

**Tablo 16: Her bir grupta zaman içinde kalp hızlarındaki değişim**

Bulgular		Grup 1 (n=30)	Grup 2 (n=30)	Grup 3 (n=30)	Grup 4 (n=30)	Grup 5 (n=30)	Total (n=150)	P
Kalp hızı atım/dk, Ortalama ±SD	0.dk	140.7 ±13.0	138.8 ±11.2	140.2 ±12.7	139.4 ±9.8	138.8 ±13.1	139.5 ±11.9	0.975
	60.dk	137.4 ±11.3	135.1 ±10.1	143.1 ±11.1	143.7 ±11.0	136.4 ±11.9	139.1 ±11.5	<b>0.007</b>
	120.dk	134.8 ±11.7	133.3 ±10.6	140.8 ±10.0	137.8 ±10.4	137.3 ±9.6	136.5 ±10.7	0.064
	180.dk	133.7 ±11.1	131.9 ±10.1	139.2 ±9.9	133.8 ±8.7	138.3 ±11.3	135.4 ±10.6	<b>0.025</b>
<b>P</b>		<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.012</b>	<b>&lt;0.001</b>	0.093		
<b>P</b>	0-60. dk	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	0.054	<b>&lt;0.001</b>			
	0-120. dk	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	0.615	0.089			
	0-180. dk	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	0.420	<b>&lt;0.001</b>			
	60-120. dk	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.007</b>	<b>&lt;0.001</b>			
	60-180. dk	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>			
	120-180. dk	<b>0.012</b>	<b>0.019</b>	<b>0.013</b>	<b>&lt;0.001</b>			

#### 4.4. Grupların Hastaneye Yatış ve 1 Hafta İçinde Yeniden Başvuru Oranları

Tüm gruplar hastaneye yatış oranları, ayaktan tedavi edilenler ve ayaktan tedavi edilenlerin 1 hafta içinde hastalık nedeniyle tekrar başvuru oranları açısından değerlendirildi (Tablo 17).

Hastaların % 77.3'ü (n=116) taburcu edilirken, % 22.7'si (n=34) hastaneye yatırıldı. 1, 2, 3, 4 ve 5'inci gruplarda sırasıyla 6 (% 20.0), 5 (% 16.7), 7 (% 23.3), 5 (% 16.7) ve 11 (% 36.7) hasta hastaneye yatırıldı. Hastaneye yatış oranları açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0.05).

Taburcu edilen hastaların, hastalık nedeniyle 7 gün içinde hastaneye başvuru oranları incelendiğinde 1, 2, 3, 4 ve 5'inci gruplarda sırasıyla 6 (% 25.0), 5 (% 20.0), 5 (% 21.7), 6 (% 24.0) ve 6 (% 31.5) hastanın yeniden başvurduğu görüldü, yeniden başvuru sayılarında gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). Yeniden hastaneye başvuran hastalar 1, 2, 3, 4 ve 5'inci gruplarda sırasıyla 2 (1-4), 2 (1-3) 2 (1-4), 1 (1-2) ve 2'inci (1-3) günlerde başvurdu.

**Tablo 17: Grupların hastaneye yatış ve 1 hafta içinde yeniden başvuru oranları**

	<b>Grup 1</b> <b>(n=30)</b>	<b>Grup 2</b> <b>(n=30)</b>	<b>Grup 3</b> <b>(n=30)</b>	<b>Grup 4</b> <b>(n=30)</b>	<b>Grup 5</b> <b>(n=30)</b>	<b>Total</b> <b>(n=150)</b>	<b>P</b>
Hastaneye yatış n (%)	6 (20.0)	5 (16.7)	7 (23.3)	5 (16.7)	11 (36.7)	34 (22.7)	0.318
Ayaktan tedavi n (%)	24 (80.0)	25 (83.3)	23 (76.7)	25 (83.3)	19 (63.3)	116 (77.3)	
Yeniden başvuru n (%)	6 (25.0)	5 (20.0)	5 (21.7)	6 (24.0)	6 (31.5)	28 (24.1)	0.161
Yeniden başvuru günü, ortanca (min-max)	2 (1-4)	2 (1-3)	2 (1-4)	1 (1-2)	2 (1-3)	2 (1-4)	

## 5. TARTIŞMA

Akut bronşiyolit küçük çocuklarda en sık görülen alt solunum yolu enfeksiyonudur. Özellikle 2 yaş altı çocuklarda önemli bir hastaneye başvuru ve yatış sebebidir. Belirgin morbiditeye sahip olup tüm infant hospitalizasyonunun % 17'sinden sorumludur (101). Sağlıklı 7 infantın en az 1'i hayatının ilk yılında semptomatik bronşiyolit geçirmektedir. Hastalık en sık 2-6 ay arasındaki çocuklarda görülür (16). Çalışmamızda yer alan akut bronşiyolitli 150 hastanın yaş ortalaması  $11,3 \pm 5,5$  ay bulundu, yaş dağılımı 2-24 ay arasında değişmekteydi. Akut bronşiyolitinin özellikle ilk 2 yıl içinde sık görülmesi dikkate alınır, çalışmamızdaki yaş aralığının literatür verilerine uygun olduğu görülmektedir.

Erkek çocuklarda hava yollarının çapı kız çocuklardan daha dar olması nedeni ile bronşiyolit erkeklerde daha sık görülmektedir (22). Çalışmamızdaki olguların % 37,3'ü (n=56) kız, % 62,7'si (n=94) erkekti, erkek/kız oranı 1.6/1 olarak bulundu. Çalışmamızdaki olgularda erkek hasta sayısı diğer çalışmalar ile uyumlu olarak daha fazla saptandı.

Akut bronşiyolit tipik olarak infant ve 2 yaş altındaki çocukları özellikle sonbahar ve kış mevsiminde etkiler (15). En sık görülen etken RSV olup literatürde sıklığı % 50-85 arasında değişmektedir (1). Çalışmamıza dahil olan 150 hastanın 75'inde (% 50) RSV pozitif saptanmıştır. Tüm hastalar içinde İnfluenza A virüs 18 hastada (% 12), İnfluenza B ve Adenovirüs ise 12'şer hastada (% 8) pozitif bulunmuştur. En sık kış ve ilkbahar aylarında akut bronşiyolit vakaları görülmüştür. Sonbahar aylarında bronşiyolit vaka sayısının az olması çalışmamızın 1 Ekim 2012-30 Haziran 2013 tarihleri arasında bronşiyolit kliniği ile başvuran hastalar üzerinde yapılmasından kaynaklanmaktadır.

Pasif sigara içiciliğinin ve başka çocuklarla temas etmenin bronşiyolit gelişme riskini arttırdığı bilinmektedir (19). Çalışmamızdaki hastaların pasif sigara içiciliği oranı % 33.3, başka çocukla temas etme oranı ise % 84.7 bulunmuştur.

Bronşiyolit ve astım atakları, başlangıçta klinik olarak benzerlik gösterdiklerinden, birbirlerinden ayrılmalari zor olabilmektedir. Bu sebeple bronşiyolitli vakaları astım olabilecek hastalardan ayırmak amacıyla, yeterli olmasa da, kanda mutlak eozinofil sayısı  $400/\text{mm}^3$ 'ün altında ve eozinofil yüzdesi 4'ün

altında saptanan total Ig E <100 kU/I ve ECP <6 ug/L olan hastalar çalışmaya dahil edilmiş olup, çocukta atopi varlığı, atak sayısı 2'nin üzerinde olanlar çalışmamıza alınmamıştır.

Bronşiyolit bu kadar sık görülmesine ve hastaneye yatışlara sık yol açtığı bilinmesine rağmen, halen tüm dünyada bronşiyolit tedavisi konusunda görüş birliğine varılamamıştır.

Bronkodilatatörler, bronşial düz kasları gevşetir, bronkospazmın neden olduğu hava yolu darlığını geri döndürerek etki gösterir. Bronşiyolitli infantlarda, astımlı hastalardaki tekrarlayan bronkospazm ve vizingden farklı olarak vizing sebebi hava yollarının daralması değil, hava yollarını tıkayan debris ve hava yolu ödemidir. Bronşiyolitli infantlarda görülen vizing, astımın önemli bir işareti olduğundan, hekimler tarafından yanlış algılanıp tedavisinde yıllardır bronkodilatatörler kullanılmıştır.

Gadomski ve arkadaşlarının yaptığı bir Cochrane derlemesinde (93) bronkodilatatör tedavisi (albuterol, salbutamol, terbutalin, ipratropium bromid ve adrenerjik ajanlar) ile oksijen saturasyonunun düzelmediği, hastaneye yatış oranının azalmadığı, hastanede kalış süresinin azalmadığı, evde tedavi alanlarda iyileşme süresinin kısalmadığı, klinik skorun ise hafif olarak gerilediği gösterilmiştir.

Amerikan Pediatri Akademisi, akut bronşiyolitte inhale bronkodilatatörlerin rutin kullanımını önermemekle birlikte bronkodilatatör tedaviden belirgin fayda gören hastalarda kullanılabileceğini belirtmektedir. Rutin bronşiyolit tedavisinde bronkodilatatörler tavsiye edilmese de, hekimlerin inhale bronkodilatatörleri % 53-88 gibi yüksek oranlarda kullandığı saptanmıştır. Türkiye'deki pediatriklerin akut bronşiyolit konusundaki tedavi yaklaşımını belirlemek için yapılan anket sonrası değerlendirmede, pediatri hekimlerinin çoğunun bronşiyolit tedavisinde bronkodilatatör ve/veya steroid tedavisi uyguladıkları belirlenmiştir. Bronkodilatatör tedavide en çok salbutamolün tercih edildiği görülmüştür (5, 98).

Akut bronşiyolitte, virüslerin bronşiyal epitele invazyonu sonucu solunum yollarında inflamasyon, ödem ve epitel nekrozu gelişir, dejenere olan siliyaların fonksiyonlarının bozulması ile sekresyonlar ve nekrotik döküntüler lümen içinde birikir. Bronş epiteli nekrozu ve siliyalı epitelin rejenerasyon süresi hastalık şiddetini ve tedaviye yanıtı etkileyebilir. Bu durum virüs tipine, viral yüke ve konağın



cevabına bağılı olarak da değişir. Havayolu obstrüksiyonun derecesi nebulize ilacın bronşiyol distaline ilerlemesine engel olabilir (5). Patel ve arkadaşları, infant akciğerindeki beta-agonist reseptörlerinin yetersizliği ve bronş düz kaslarının immatür gelişimi nedeniyle infantların bronkodilatatör tedavilerden fayda görmediklerini savunmaktadır (142).

Maldenberg ve arkadaşları, yaptıkları bir çalışmada, hipertonic salin solüsyonu inhalasyonu ile intrasellüler debrisin uzaklaştırıldığını, mukosilyer transportun arttığını, viral yükün ve inflamasyonun azaldığını göstermiştir (129). Sood ve ark. hasta olmayan insanlarda havayolu yüzey sıvısı volumü artışının mukosilyer klirensi hızlandırdığını, hipertonic salin inhalasyonu ile havayolu yüzey sıvısı yüksekliğinin arttığını savunmuştur (135). Hipertonic salin solüsyonları normal hastalarda, astımlı hastalarda, bronşiektazi, kistik fibroz ve sinonazal hastalıklarda mukosilyer klirensi arttırmaktadır (123-126). Akut bronşiolitli infantlarda da bu faydalar beklendiğinden nebulize hipertonic salin tedavisi gündeme gelmiştir (4).

Zhang ve arkadaşları tarafından yapılan bir Cochrane derlemesinde akut bronşiyolit tedavisinde nebulize %3 salin solüsyonu kullanımının hastanede kalış süresini kısalttığı ve klinik skoru iyileştirdiği raporlanmıştır (143).

Halen tüm dünyada bronşiyolit tedavisi konusunda görüş birliği yoktur, son yıllarda sıkça kullanılan hipertonic salin inhalasyonun diğer tedavilere karşı üstünlüğü halen tartışılmaktadır. Optimal nebulize hipertonic salin rejimleri ve dozu (volümü) hakkında halen görüş birliği yoktur. Bu çalışma ile akut viral bronşiolitli hastaların tedavisinde tek başına düşük miktarda (3 ml) nebulize hipertonic salin (%3 NaCl ), tek başına yüksek miktarda (6 ml) nebulize hipertonic salin (%3 NaCl ), düşük miktarda nebulize hipertonic salin (%3 NaCl ) ile tedavi dozunda salbutamol karışımı, yüksek miktarda nebulize hipertonic salin (%3 NaCl ) ile tedavi dozunda salbutamol karışımı ile tek başına normal miktarda nebulize salbutamolun etkilerinin karşılaştırılması amaçlandı.

Çalışmamıza dahil olan 150 hasta rastgele 30'ar kişilik gruplara ayrıldıktan sonra, 1.gruba 3 ml %3 salin; 2.gruba 6 ml %3 salin; 3. gruba 3 ml %3 salin+salbutamol (tedavi dozunda); 4. gruba 6 ml %3 salin+salbutamol (tedavi dozunda); 5. gruba tek başına salbutamol (tedavi dozunda) tedavileri 0 ve 60.

dakikada nebulizatörle verildi. 0, 60, 120 ve 180. dakikalarda klinik skor, oksijen saturasyonu, kalp tepe atımı değerlendirildi ve kayıt edildi.

Grupların başvuru anındaki (0. dakika) klinik skor, SpO2 değerleri ve kalp hızları arasında fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).

Klinik skorların ortanca değerleri açısından 60, 120 ve 180. dakikalarda gruplar arasında fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Klinik skorlardaki zaman içindeki değişimler açısından grupların kendi içlerinde yapılan analizlerinde anlamlı fark bulundu ( $p<0.05$ ). Farkların nereden kaynaklandığını ortaya çıkarmak için her bir grupta 0-60, 0-120, 0-180, 60-120, 60-180 ve 120 ve 180. dakikalar arasındaki değerler karşılaştırıldı.

Klinik skorlar 1'inci (3 ml %3 NaCl) grupta 60, 120 ve 180. dakikalarda başlangıç değerinden sırasıyla 0.3, 0.63 ve 0.73 birim geriledi. 120 ve 180. dakikalar arasında zaman içinde klinik skorun değişmediği ( $p>0.05$ ), diğer zaman dilimlerinde ise gerilediği görüldü ( $p<0.05$ ).

Grup 2'de (6 ml %3 NaCl) klinik skorlar 60, 120 ve 180. dakikalarda başlangıç değerinden sırasıyla 0.23, 0.73 ve 0.83 birim geriledi. 120 ve 180. dakikalar arasında klinik skorun değişmediği ( $p>0.05$ ), diğer zaman aralıklarında ise gerilediği görüldü ( $p<0.05$ ).

Grup 3'te (3 ml %3 NaCl + salbutamol) klinik skorlar 60, 120 ve 180. dakikalarda başlangıç değerinden sırasıyla 0.43, 0.57 ve 0.57 birim geriledi. 60-120, 60-180 ve 120-180. dakikalar arasında skorların değişmediği ( $p>0.05$ ), diğer zamanlarda ise gerilediği görüldü ( $p<0.05$ ).

Klinik skorlar 4'üncü (6 ml %3 NaCl + salbutamol) grupta 60, 120 ve 180. dakikalarda başlangıç değerinden sırasıyla 0.8, 0.9 ve 1.0 birim geriledi. 60-120 ve 120-180. dakikalar arasında skorların değişmediği ( $p>0.05$ ), diğer zamanlarda ise gerilediği görüldü ( $p<0.05$ ).

Salbutamol içeren 5'inci grupta 0, 60, 120 ve 180. dakikalarda klinik skor ortalamalarının sırasıyla  $5.37\pm 1.3$ ,  $4.6\pm 1.3$ ,  $4.7\pm 1.4$  ve  $5.1\pm 1.4$  saptandı, klinik skorlar 60, 120 ve 180. dakikalarda başlangıç değerinden sırasıyla 0.77, 0.64 ve 0.27 birim geriledi. Skorların 0-60, 0-120, 0-180. dakikalar arasında zaman içinde anlamlı derecede gerilerken ( $p<0.05$ ), 60-120. dakikalar içinde değişmediği ( $p>0.05$ ) ancak takip süresinin sonlarına doğru 60-180 ve 120-180. dakikalar

arasında zaman içinde skorlarda kötüleşme olduğu görüldü (**p<0.05**), bu durumun salbutamolun etki süresinin kısa olmasına ve geçici bronkodilatasyon yapıcı etkisine bağlandı, hipertonic salin içeren diğer tüm gruplarda ise zaman içinde klinik skorlarda artış değil azalma saptandı, bu durum bize hipertonic salinin akut bronşiolitte semptomatik etkisinin yanında, tedavi edici özelliğinin de olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların başlangıçta klinik skorları 4-9 olup, orta şiddette bronşiyolit tanısı almış hastalardan oluşmaktadır. Gruplar arası tedavi etkinliği ve kliniği orta şiddetten, hafif şiddete geriletme oranları açısından yapılan analizlerde fark saptanmadı ( $p>0.05$ ), 180 dakikalık takip süresi boyunca 150 hasta içinde toplam 31 (% 20.7) hastanın bronşiyolit kliniğinin orta şiddetten, hafif şiddete gerilediği görüldü. 31 hastanın 2'sinde bronşiyolit skoru 5 birimden 3 birime gerilerken diğerleri 4 birimden 3 birime geriledi.

Anıl ve arkadaşları hafif ve orta şiddetli bronşiyolit vakalarında bronkodilatatörler ile salin solusyonlarının kombinasyonlarının etkinliğini karşılaştırmış, 0 ve 30. dakikada nebulize salbutamol ve 4 ml %3 salin kombinasyonu uyguladıkları grupta 120 dakika içinde klinik skor  $4.1\pm 0.8$ 'den,  $2.3\pm 0.9$ 'a gerilemiş, kalp hızları ise  $135\pm 14.0$ 'dan  $140.5\pm 11.2$ 'ye yükselmiştir. Klinik skorda 1 birimden fazla düşüş anlamlı kabul edilmiş, salbutamol + %3 salin ve salbutamol + %0.9 salin kombinasyonları akut bronşiyolit tedavisinde etkili ve güvenli bulunmuş, birbirlerine üstünlüğü gösterilememiştir (144).

Chen ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptıkları bir metaanalizde, nebulize hipertonic salinin, tedavinin birinci gününde klinik skorlarda 1.31-0.24 birim düşüş sağladığını ve etkili olduğunu, hastaneye yeniden başvuru oranında normal salin tedavisine üstünlüğü olmadığını ancak hastaneye yatış oranlarında diğer tedavilere göre % 41 azalma sağladığını göstermiştir (145).

Çalışmamızda ortanca SpO2 değerleri açısından 60, 120 ve 180. dakikalarda gruplar arasında fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). SpO2 değerlerindeki zaman içindeki değişimler açısından grupların kendi içlerinde yapılan analizlerinde anlamlı fark bulundu (**p<0.05**), ancak, gruplar arasında tedavi öncesi en düşük SpO2 ortalaması %  $96\pm 1.7$ , 180 dakikalık takip sonrası en yüksek SpO2 ortalaması %  $98.03\pm 1.1$  saptandığından ve bu değerler oksijenizasyon açısından normal sınırlarda kabul

edildiğinden, solusyonların SpO2 değerlerinde düzelme yapıp yapmadığı konusunda faydalı bulunmadı.

Akut bronşiyolitte, oda havasında oksijen saturasyonu < % 95 olması, ciddi hastalık gelişimi için risk faktörü olarak kabul edilmektedir (5). Çalışmamızda başvuru anında SpO2 değeri < % 95 olan hastalar 0 ve 60. dakikalarda aldıkları farklı tedavilerin zaman içinde SpO2 değerlerinde yapmış oldukları değişimler açısından ayrıca analiz edildi. Başvuru anında sırasıyla 1, 2, 3, 4 ve 5'inci gruplarda 11, 9, 10, 10 ve 8 hastada SpO2 değerleri < % 95 saptandı, gruplar arasında SpO2 değerleri < % 95 olanlar sayıca birbirine benzer bulundu ( $p > 0.05$ ). Zaman içinde tüm gruplarda anlamlı SpO2 artışı saptandı, tüm gruplarda SpO2 değerlerinin % 95'in üzerine çıktığı görüldü ( $p < 0.05$ ). Farkların nereden kaynaklandığını ortaya çıkarmak için her bir grupta 0-60, 0-120, 0-180, 60-120, 60-180 ve 120 ve 180. dakikalar arasındaki değerler karşılaştırıldı.

SpO2 değerleri 1'inci (3 ml %3 NaCl) grupta 60, 120 ve 180. dakikalarda başlangıç değerinden sırasıyla 0.8, 2.2 ve 2.9 birim arttı. Bütün zamanlarda SpO2 değerlerinde artış saptandı ( $p < 0.05$ ).

Grup 2'de (6 ml %3 NaCl) SpO2 değerleri 60, 120 ve 180. dakikalarda başlangıç değerinden sırasıyla 1.2, 2.2 ve 2.5 birim arttı. Bütün zamanlarda SpO2 değerlerinde artış saptandı ( $p < 0.05$ ).

SpO2 değerleri 3'üncü (3 ml %3 NaCl + salbutamol) grupta 60, 120 ve 180. dakikalarda başlangıç değerinden sırasıyla 1.4, 1.8 ve 2.6 birim arttı. SpO2 değerlerindeki artış 60-120. dakikalar arasındaki dışında ( $p > 0.05$ ) diğer tüm zamanlarda anlamlı bulundu ( $p < 0.05$ ).

Grup 4'de (6 ml %3 NaCl + salbutamol) SpO2 değerleri 60, 120 ve 180. dakikalarda başlangıç değerinden sırasıyla 1.4, 1.8 ve 2.6 birim arttı. Bütün zamanlar içinde SpO2 değerlerinde artış saptandı ( $p < 0.05$ ).

Ho L ve arkadaşları 1991'de respiratuvar sinsityal virüs bronşiyoliti tanısı almış 21 hastada nebülize olarak verilen salbutamol ve serum fizyolojik solusyonunun SpO2 üzerine olan etkilerini araştırmışlar ve salbutamol tedavisi uygulanan grupta uzamış SpO2 düşüklüğü saptadıkları için akut bronşiyolit tedavisinde nebülize salbutamolü önermemişlerdir (146). Bizim çalışmamızda tek başına salbutamol içeren 5'inci grupta 0, 60, 120 ve 180. dakikalarda ortalama SpO2

değerleri sırasıyla  $93.8 \pm 1.1$ ,  $94.7 \pm 1.0$ ,  $95.2 \pm 0.7$  ve  $95.0 \pm 0.7$  saptandı. SpO<sub>2</sub> değerleri 60, 120 ve 180. dakikalarda başlangıç değerinden sırasıyla 0.8, 1.3 ve 1.1 birim arttı. SpO<sub>2</sub> değerlerinin 0-60, 0-120, 0-180. dakikalarda anlamlı derecede artarken (**p<0.05**), 60-120, 60-180 ve 120-180. dakikalar içinde değişmediği görüldü, 180 dakikalık süreç sonundaki ortalama SpO<sub>2</sub> %  $95.0 \pm 0.7$  saptandı (**p>0.05**). Tek başına salbutamol içeren bu grupta 60 ve 120. dakikalarda SpO<sub>2</sub> değerlerinin % 95'in üzerine çıkıp artmaya devam ederken, 180. dakikaya doğru % 95'e tekrar yaklaştığı, hipertonic salin inhalasyonu alan diğer gruplarda ise 180. dakikadaki SpO<sub>2</sub> değerleri ortalamasının % 96'nın üzerinde devam ettiği gösterilmiştir.

Çalışmamızda ortalama kalp hızları açısından 60 ve 180. dakikalarda gruplar arasında anlamlı fark saptandı (**p<0.05**). 120. dakikalarda ise gruplar arasında kalp hızları açısından fark saptanmadı (**p>0.05**).

Grup 3'de (3 ml %3 NaCl + salbutamol) 60. dakikadaki ortalama kalp hızı  $143.1 \pm 11.1$  atım/dk, 2'inci (6 ml %3 NaCl) grupta ise ortalama  $135.1 \pm 10.1$  atım/dk saptandı, salbutamol içeren 3'üncü gruptaki kalp hızı, salbutamol içermeyen 2'inci gruptakine göre anlamlı derecede yüksek bulundu (**p<0.05**). 60. dakikada 4'üncü (6 ml %3 NaCl + salbutamol) gruptaki ortalama kalp hızı  $143.7 \pm 11.0$  atım/dk iken, 2'inci (6 ml %3 NaCl) grupta  $135.1 \pm 10.1$  atım/dk saptandı, salbutamol içeren 4'üncü gruptaki kalp hızı, salbutamol içermeyen 2'inci gruptakine göre anlamlı derecede yüksek bulundu (**p<0.05**).

Grup 3'de (3 ml %3 NaCl + salbutamol) 180. dakikadaki ortalama kalp hızı  $139.2 \pm 9.9$  atım/dk , 5'inci (salbutamol) grupta ise  $138.3 \pm 11.3$  atım/dk saptandı, bu iki gruptaki kalp hızı değerleri salbutamol içermeyen 1'inci (3 ml %3 NaCl) ve 2'inci (6 ml %3 NaCl) gruplardakine göre anlamlı derecede yüksek bulundu (**p<0.05**).

Kalp hızlarındaki zaman içindeki değişimler açısından grupların kendi içlerinde yapılan analizlerinde 1,2,3 ve 4'üncü gruplarda zaman içindeki değişim anlamlı bulundu (**p<0.05**), tek başına salbutamol içeren 5'inci grupta ise zaman içindeki değişim anlamlı değildi (**>0.05**). Farkların nereden kaynaklandığını ortaya çıkarmak için her bir grupta 0-60, 0-120, 0-180, 60-120, 60-180 ve 120 ve 180. dakikalar arasındaki değerler karşılaştırıldı.

Kalp hızları 1'inci (3 ml %3 NaCl) grupta 60, 120 ve 180. dakikalarda başlangıç değerinden sırasıyla 3.0, 5.6 ve 6.7 birim geriledi. Bütün zamanlar içinde kalp hızlarında azalma saptandı (**p<0.05**).

Grup 2'de (6 ml %3 NaCl) kalp hızları 60, 120 ve 180. dakikalarda başlangıç değerinden sırasıyla 3.7, 5.5 ve 6.9 birim geriledi. Bütün zamanlar içinde kalp hızlarında azalma saptandı (**p<0.05**).

Grup 3'teki (3 ml %3 NaCl + salbutamol) kalp hızları 60, 120 dakikalarda başlangıç değerinden sırasıyla 2.9 ve 0.6 birim artarken, 180. dakikada 1.1 birim geriledi. Kalp hızlarının 0-60, 0-120, 0-180. dakikalar arasında zaman içinde değişmediği ( $p>0.05$ ), ancak diğer zamanlarda anlamlı derecede gerilediği (**p<0.05**) gösterildi.

Kalp hızları 4'üncü (6 ml %3 NaCl + salbutamol) 60. dakikada başlangıç değerinden 4.0 birim artarken, 120 ve 180. dakikalarda başlangıç değerinden sırasıyla 2.0 ve 5.6 birim geriledi. Kalp hızları 0-120. dakikalar içinde değişmezken ( $p<0.05$ ), diğer zamanlarda anlamlı derecede geriledi (**p<0.05**).

Tek başına salbutamol alan grupta 0. 60, 120 ve 180. dakikalardaki kalp hızı sırasıyla  $138.8\pm 13.1$ ,  $136.4\pm 11.9$ ,  $137.3\pm 9.6$  ve  $138.3\pm 11.3$  saptandı. Zaman içinde kalp hızlarındaki değişim anlamlı bulunmadı ( $p>0.05$ ).

Çalışmamızda hiçbir hastada taşikardi gelişmedi ancak gruplar arası karşılaştırmalarda salbutamol içeren 3 ve 4'üncü gruplarda 60 ve 180. dakikalardaki kalp atımlarının, salbutamol içermeyen 1 ve 2'inci gruplardakine göre yüksek bulunmasının, aynı zamanda grupların kendi içlerinde yapılan değerlendirmelerde salbutamol içeren 3 ve 4'üncü gruplarda zaman içinde kalp atımlarının önce hızlanıp sonra yavaşlamasının sebebinin salbutamolun kalp atımını hızlandırıcı etkisinden kaynaklandığını, 2'den fazla tekrarlayan dozlarda bu etkilerin daha şiddetli olabileceğini, taşikardi, tremor ve hipertansiyon yapabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda tek başına salbutamol içeren 5'inci grupta kalp hızlarında zaman içinde azalma görülmeyip, salbutamol içeren 3 ve 4'üncü gruplarda ise 60 ve 120. dakikada kalp hızının önce artıp, 180 dakikalık takip sonunda bazal değerlere göre anlamlı derecede azalmasını salbutamolun zamanla etkisinin azalmasından, bunun yanında hipertonic salinin iyileştirici etkisinin halen devam etmesinden kaynaklandığını düşünmekteyiz. Tek başına hipertonic salin içeren 1 ve 2'inci

gruplarda zaman içinde kalp atımlarının anlamlı derecede azalması, hipertonic salinin bronşiyolit kliniğini düzelttiği, buna bağlı olarak kalp atım sayısını azalttığını düşündürmektedir.

Anıl ve arkadaşlarının (144) yaptığı çalışmada 0 ve 30. dakikalarda tek başına nebulize 4 ml hipertonic salin tedavisi alan grubun tamamı taburcu edilirken, nebulize salbutamol ve 4 ml hipertonic salin kombinasyonu tedavisi alan grupta hastaneye yatış oranı % 2,6 bulunmuştur. Çalışmamızda toplamda hastaların % 77.3'ü (n=116) taburcu edilirken, % 22.7'si (n=34) hastaneye yatırıldı. 1, 2, 3, 4 ve 5'inci gruplarda sırasıyla 6 (% 20.0), 5 (% 16.7), 7 (% 23.3), 5 (% 16.7) ve 11 (% 36.7) hasta hastaneye yatırıldı. Hastaneye yatış oranları açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (>0.05).

Taburcu edilen hastaların, hastalık nedeniyle 7 gün içinde hastaneye başvuru oranları incelendiğinde 1, 2, 3, 4 ve 5'inci gruplarda sırasıyla 6 (% 25.0), 5 (% 20.0), 5 (% 21.7), 6 (% 24,0) ve 6 (% 31.5) hastanın yeniden başvurduğu görüldü, yeniden başvuru sayılarında gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (>0.05). Yeniden hastaneye başvuran hastalar 1, 2, 3, 4 ve 5'inci gruplarda sırasıyla 2 (1-4), 2 (1-3) 2 (1-4), 1 (1-2) ve 2'inci (1-3) günlerde başvurdu.

Akut bronşiyolitte nebulize ilaç tedavilerinin etkinliklerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda (144) hafif ve orta şiddete bronşiyolitli hastalar birlikte değerlendirilmiş olup, bizim çalışmamızda hafif şiddetli bronşiyolit vakalarının olmayışı, sadece orta şiddette vakalar üzerine karşılaştırılma yapılmış olması çalışmamızın gücünü arttırmaktadır.

Çalışmamızda 5 farklı grubun olması, bazı gruplarda salbutamol ile kombine %3 HS kullanılması ve gruplardaki hasta sayısının az olması gruplar arasındaki sonuçların benzer bulunmasını etkilemiş olabilir ancak güç (power) analizi doğrultusunda her bir grup için olması gereken en düşük örneklem sayısı olan 30'a ulaşıldığından çalışmamızın değerli olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda nebulize tedavilerin tamamı ev tipi nebulizatörler ile verilmiş olup, saturasyonu < %92 olan hastalar çalışmaya dahil edilmediğinden, hiç bir hastada veri toplama sürecinde oksijen tedavisi kullanılmamış hastalar bu süreçte çok yakından izlenmiştir.. Küçük çocuklarda nebulizatör tedavisine uyumun az olması etkili aerosol tedavi yapılmasına engeldir, Iles ve arkadaşları (147) ağlayan ve ajite

olan çocuklarda aerosol tedavinin oldukça etkisiz kaldığını savunmuştur, bizim çalışmamızda ilaç alımı esnasında ağlayan ve ajite olan çocuklar dışlanmadığından bu durum çalışmamızın sonuçlarını etkilemiş olabilir.

Küçük çocukların çoğu 2 yaşına kadar RSV ile enfekte olmaktadır, çalışmamıza 2 yaşından küçük akut bronşiyolit kliniği olan hastalar dahil edilmiştir, 2 yaş sınırına kadar bazı çocuklarda astım görülebilir, tekrarlayan hırıltı öyküsü olan hastalar çalışmamıza alınmadığından astım hastası olabilecek çocuklar çalışmadan dışlanmıştır. Hastaların öncesinde steroid ve bronkodilatatör tedavi almamış olmaları, atopi öyküsü olan ve atopi belirteçleri pozitif olan hastaların çalışmaya dahil edilmemesi çalışmamızın sonuçlarının en az etkilendiğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda her bir grup için 0 ve 60. dakikalarda olmak üzere toplamda 2 doz ilaç uygulaması yapılmış olup, hastaneye yatış endikasyonu olmayan hastalara semptomatik tedaviler ve burun açma dışında ek medikasyon verilmemiştir, çalışmanın yapıldığı bu bölgede ailelerin kültürel ve sosyoekonomik düzeyleri göz önüne alınarak bazı ailelerin evde hasta takibini yapamayacakları düşünüldüğünden, hastaneye yatış endikasyonları tarafımızca geniş tutulmuştur.

Çalışmamızda veri toplama süreci sonrası hastaneye yatışı gereken hastaların yatış sonraki tedavileri farklı olduğundan, gruplardaki ilaçların hastanede kalış süresi ve semptomların bitiş süreleri üzerine etkileri olup olmadığı değerlendirilememiştir.

Salbutamolun taşikardi, tremor gibi yan etkileri olduğu bilinmektedir ancak çalışmamızda bu yan etkilerin görülmemesi salbutamolun tedavi dozunda, 60 dakika ara ile ve toplamda sadece 2 kere verilmiş olmasından kaynaklanmış olabilir, yine de çalışmamızdaki salbutamol tedavisi içeren gruplarda içermeyenlere göre zaman içinde KTA'larında anlamlı artış saptanmıştır. Çalışmamızda %3 HS tedavisi alan hiçbir grupta bronkospazm gibi yan etkiler görülmemiştir ancak bu gruplarda klinik olarak öksürük ve balgam çıkarmanın arttığı gözlenmiş, bu durum hipertonic salinin mukus sulandırıcı ve hareket ettirici özelliğine bağlanmıştır.

Burun aspirasyonu, ateşli hastalarda antipiretik kullanımı gibi destekleyici uygulamalar klinik düzelmeyi etkilemiş olabilir. Çalışmamızda plasebo grubu olmadığından destekleyici uygulamaların orta şiddetli bronşioliti olan infantlardaki ek yararlarının derecesi gösterilememiştir.



İpek ve arkadaşları atopik olan ve olmayan orta şiddetli bronşiyolit vakalarında salbutamol ve salin karışımlarının etkinliğini araştırmıştır. 0, 20 ve 40 dakikalarda nebulize solusyonların uygulanması sonrası yapılan değerlendirmelerde atopik olan hastaların salbutamol içeren karışımlardan fayda gördüğünü, atopik olmayan hastaların ise tek başına hipertonic salin ve normal salinden fayda gördüğünü saptamıştır (148).

Çalışmamızda atopik olmayan hastalar değerlendirmeye alınmıştır. Nebulize tedavilerin hiçbirinde yan etki görülmemiştir. Tek başına nebulize salbutamol, 3 ml %3 salin, 6 ml %3 salin, ve salbutamol ile hipertonic salin karışımları güvenli bulunmuştur ancak salbutamol tedavisi içeren gruplarda zaman içinde kalp atımı değerlerinde artış saptanmıştır. Oksijen saturasyonu ve klinik skorlar açısından gruplar arasında anlamlı fark olmasa da %3 HS içeren gruplarda kendi içlerinde zaman içindeki oksijen saturasyonu ve klinik skorlarda düzelme saptandığından, tekrarlayan kullanımlarda taşikardi, hipertansiyon, tremor gibi ciddi yan etkileri olabilecek salbutamolü tek başına ya da salin solusyonları ile kombine kullanmak yerine, akut bronşiyolit kliniğinin düzelmesi ve etkin tedavisi için tek başına nebulize hipertonic salin solusyonları kullanımının daha güvenli ve etkili olacağını düşünmekteyiz.

Literatürde hipertonic salin konsantrasyonu ve doz başına volümü konusunda veriler çeşitlidir. Çalışmamızda 3ml (0.09 g NaCl) ve 6 ml (0.18 g NaCl) olarak kullanılan %3 HS'nin birbirine üstünlüğü gösterilememiştir. Çalışmamızda 60 dakikalık ara ile toplamda 2 kez nebulize tedavi uygulanmıştır, daha fazla sayıda nebulize tedavi kullanılmamış olması gruplar arasındaki sonuçlarda anlamlı değişiklik saptanmamasına neden olmuş olabilir.

Luo ve arkadaşları (128) orta ve ağır şiddetli bronşiyolit sebebiyle hastaneye yatan 24 aydan küçük 126 hastada yatış süreleri boyunca nebulize 4 ml %3 HS ve 4 ml %0.9 NS etkinliğini karşılaştırmış, HS tedavisi alan grupta hem hastaneden kalış süresi hem de klinik skorlarda anlamlı düşüş olduğunu göstermiştir. Aynı çalışmada gribal enfeksiyon bulguları ve öksürük şikayetinin HS alan grupta daha kısa sürdüğü saptanmış, yan etki ise bildirilmemiştir.

Sarrell ve ark. nebulize 2 ml %3 salin (0.06 g NaCl) kullanarak hafif ve orta şiddette bronşiyolitli hastaların klinik skorlarında düzelme ve hastaneye yatış

oranlarında azalma sağlamışlardır (130). Maldenberg ve ark. (4) orta ve ağır şiddetli bronşiolitli hastalarda nebulize 4 ml %3 salin (0.12 g NaCl) solusyonunun etkili olduğunu göstermiştir. Anıl ve ark.'nın (144) yaptığı bir çalışmada ise 30 dakika ara ile toplam 8 ml olarak verilen normal salin (8 ml normal salin=0.072 g NaCl) tedavisi hafif şiddetli bronşiolit hastalarında faydalı bulunmuştur ancak daha şiddetli bronşiolit vakalarında daha yüksek miktarlarda normal salin kullanılması gerekeceğinden normal salin yerine hipertonic salin kullanımı önerilmektedir.

Akut bronşiolitte optimal tedavi rejimi konusunda görüş birliği sağlanamamıştır. Luo, Mandelberg, Sarrell, Tal ve Kuzik tarafından yapılan çalışmalarda çoklu günlük dozlarda nebulize hipertonic salin tedavisi hastalar taburcu olana kadar verilmiş, hipertonic salin tedavisinin hastanede kalış süresini belirgin olarak azalttığı ve klinik skorlarda anlamlı iyileşme sağladığı raporlanmıştır (128-131, 149). En sık kullanılan uygulama rejimi sekiz saat aralarla toplamda günde 3 kez hipertonic salin inhalasyonu yapılması şeklindedir (128-131) daha sık yapılan uygulamalarda ise ek yarar sağlamamıştır (149).

Anıl ve Grewal (144, 150) tarafından yapılan iki farklı çalışmada ise 120 dakika içinde toplam 2 kere hipertonic salin inhalasyonu uygulanmış, her iki çalışmada da klinik skorlar ve oksijen saturasyonunda iyileşme ya da hastaneye yatış oranları ve yeniden başvuru oranlarında anlamlı azalma saptanamamıştır. Bizim çalışmamızda Anıl ve Grewal'ın yaptıkları çalışmalardakine benzer olarak 0 ve 60. dakikalarda toplam 2 doz nebulize hipertonic salin uygulanmış, sonrasında doz tekrarı yapılmamıştır. Bu sonuçlara göre akut bronşiolit tedavisinde belli bir süre tekrarlayan dozlarda hipertonic salin kullanımının daha etkili olabileceği akla gelmektedir ancak optimal tedavi rejimlerinin belirlenebilmesi için daha fazla çalışmanın yapılması gerekmektedir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Hipertonik salin ve salbutamol tedavisi akut bronşiolit tedavisinde etkili ve güvenlidir.
2. 3 ve 6 ml hipertonik salinin birbirine üstünlüğü gösterilememiştir.
3. Salbutamol tedavisi akut bronşiolit tedavisinde kısa süreli yarar sağlar ancak etkisi uzun süreli değildir.
4. Salbutamol tedavisi kalp atım sayısını arttırmaktadır.
5. Salbutamol tedavisi klinik skorda kısa süreli düzelme yapmaktadır.
6. Tekrarlayan kullanımlarda taşikardi, hipertansiyon, tremor gibi ciddi yan etkileri olabilecek salbutamolü tek başına ya da salin solusyonları ile kombine kullanmak yerine, akut bronşiolit kliniğinin düzelmesi ve etkin tedavisi için tek başına nebulize hipertonik salin solusyonları kullanımının daha güvenli ve etkilidir.
7. Hastaneye yatışların ve yeniden başvuru sayılarının azaltılması için tekrarlayan dozlarda hipertonik tedavisi şikayetler gerileyene kadar verilebilir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Houben ML, Bont L, Wilbrink B, et al. Clinical prediction rule for RSV bronchiolitis in healthy newborns: prognostic birth cohort study. *Pediatrics*. 2011;127(1):35-41.
2. Shay DK, Holman RC, Roosevelt GE, Clarke MJ, Anderson LJ. Bronchiolitis-associated mortality and estimates of respiratory syncytial virus-associated deaths among US children, 1979-1997. *J Infect Dis*. 2001;183(1):16-22.
3. Thorburn K. Pre-existing disease is associated with a significantly higher risk of death in severe respiratory syncytial virus infection. *Arch Dis Child*. 2009;94(2):99-103.
4. Maldenberg A, Amirav I. Hypertonic Saline or High Volume Normal Saline for Viral Bronchiolitis: Mechanisms and Rationale. *Pediatric Pulmonology* 2010; 45:36-40
5. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics* 2006; 118:1774.
6. Hanson IC, Shearer WT. Bronchiolitis. In: McMillan JA, Feigin RD, DeAngelis C, Jones MD, eds. *Oski's Pediatrics: Principles and Practice*, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p.1391.
7. Wohl MEB. Bronchiolit. In: Chernick V, Boat TF, eds. *Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children*, 7th edition, Philadelphia: W.B Saunders, 2006:423-32.
8. Fitzgerald DA, Kilham HA. Bronchiolitis: assessment and evidence-based management. *Med J Aust* 2004; 180:399-404.
9. Hodge D, Chetcuti PAJ. RSV: management of the acute episode. *Paed Respir Rev* 2002;1:215-20.
10. Bordley WC, Viswanathan M, King VJ, et al. Diagnosis and testing in bronchiolitis: a systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158:119.

11. Coffin SE. Bronchiolitis: in-patient focus. *Pediatr Clin North Am* 2005; 52:1047.
12. Mansbach JM, Piedra PA, Teach SJ, et al. Prospective multicenter study of viral etiology and hospital length of stay in children with severe bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012; 166:700.
13. Mansbach JM, McAdam AJ, Clark S, et al. Prospective multicenter study of the viral etiology of bronchiolitis in the emergency department. *Acad Emerg Med* 2008; 15:111.
14. Midulla F, Scagnolari C, Bonci E, et al. Respiratory syncytial virus, human bocavirus and rhinovirus bronchiolitis in infants. *Arch Dis Child* 2010; 95:35.
15. Mansbach JM, Pelletier AJ, Camargo CA Jr. US outpatient office visits for bronchiolitis, 1993-2004. *Ambul Pediatr* 2007; 7:304.
16. Shay DK, Holman RC, Newman RD, et al. Bronchiolitis-associated hospitalizations among US children, 1980-1996. *JAMA* 1999; 282:1440.
17. Patel H, Gouin S, Platt RW. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral albuterol in infants with mild-to-moderate acute viral bronchiolitis. *J Pediatr* 2003;142:509-14.
18. Hall CB, Geiman JM, Douglas RG, Meager MD. Control of nosocomial respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics*. 1978;62: 728-32.
19. Bialy L, Smith M, Bourke T, Becker L. The Cochrane Library and bronchiolitis: an umbrella review. *Evid.-Based Child Health I* 2006:939-47.
20. Goodman D. Bronchiolitis. Ed: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. *Nelson textbook of pediatrics* (17th edition). Philadelphia: WB Saunders Co, 2004: 1415-17.
21. Clarke SKR, Gardner PS, Poole PM, et al. Respiratory syncytial virus infection: admissions to hospital in industrial urban and rural areas. *Br Med J* 1978;16;2(6140):796-8.
22. Panitch MD, Callahan CW, Schildlow DU. Bronchiolitis in children. *Clin Chest Med* 1993; 14: 715-31.
23. Payne CB. Bronchiolitis In: *Pediatric Respiratory Disease Diagnosis and Treatment*. Hilman BC (ed). W.B. Saunders Company, Philadelphia 1993;205-18.

24. Wright AL, Holber C, Martinez FD, Taussig LM. Relationship of parenteral smoking to wheezing and nonwheezing respiratory tract illness. *Group Health Medical Associates J Pediatr* 1991; 118: 207-14.
25. Purcell K, Fergie J. Driscoll Children's Hospital respiratory syncytial virus database: risk factors, treatment and hospital course in 3308 infants and young children, 1991 to 2002. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:418-23.
26. Helminen M, Nuolivirta K, Virta M et al. IL-10 Gene Polymorphism at -1082 A/G Is Associated With Severe Rhinovirus Bronchiolitis in Infants. *Pediatr Pulmonol.* 2008; 43:391-95.
27. Güler N, Kılıç G, Bonşiolit. Neyzi O, Ertuğrul YT. *Pediatric*.4. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri Ltd. Şti. 2010: 1086-1087.
28. Denny FW, Clyde WA Jr. Acute lower respiratory tract infections in nonhospitalized children. *J Pediatr* 1986;108:635-46.
29. Libster R, Hortonedá JB, Laham FR et al. Breastfeeding Prevents Severe Disease in Full Term Female Infants With Acute Respiratory Infection. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28: 131-34.
30. Jacques J, Bouscambert-Duchamp M, Moret H, et al. Association of respiratory picornaviruses with acute bronchiolitis in French infants. *J Clin Virol* 2006; 35:463.
31. Piotrowska Z, Vázquez M, Shapiro ED, et al. Rhinoviruses are a major cause of wheezing and hospitalization in children less than 2 years of age. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28:25.
32. Counihan ME, Shay DK, Holman RC, et al. Human parainfluenza virus-associated hospitalizations among children less than five years of age in the United States. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20:646
33. Edwards KM, Zhu Y, Griffin MR, et al. Burden of human metapneumovirus infection in young children. *N Engl J Med* 2013; 368:633.
34. Greensill J, McNamara PS, Dove W, et al. Human metapneumovirus in severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Emerg Infect Dis* 2003; 9:372.

35. Poehling KA, Edwards KM, Weinberg GA et al. The Underrecognized Burden of Influenza in Young Children. *N Engl J Med* 2006;355(1):31-40.
36. Moro MR, Bonville CA, Suryadevara M et al. Clinical Features, Adenovirus Types, and Local Production of Inflammatory Mediators in Adenovirus Infections. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(5):376-80.
37. Kuypers J, Martin ET, Heugel J, et al. Clinical disease in children associated with newly described coronavirus subtypes. *Pediatrics* 2007; 119:e70.
38. Kristoffersen AW, Nordbø SA, Rognlien AG, et al. Coronavirus causes lower respiratory tract infections less frequently than RSV in hospitalized Norwegian children. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30:279.
39. Lau SK, Woo PC, Li KS, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-like virus in Chinese horseshoe bats. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102:14040.
40. Arnold JC, Singh KK, Spector SA, Sawyer MH. Human bocavirus: prevalence and clinical spectrum at a children's hospital. *Clin Infect Dis* 2006; 43:283.
41. Allander T, Jartti T, Gupta S, et al. Human bocavirus and acute wheezing in children. *Clin Infect Dis* 2007; 44:904.
42. Regamey N, Frey U, Deffernez C, et al. Isolation of human bocavirus from Swiss infants with respiratory infections. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26:177.
43. Richard N, Komurian-Pradel F, Javouhey E, et al. The impact of dual viral infection in infants admitted to a pediatric intensive care unit associated with severe bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27:213.
44. Stempel HE, Martin ET, Kuypers J, et al. Multiple viral respiratory pathogens in children with bronchiolitis. *Acta Paediatr* 2009; 98:123.
45. Miron D, Srugo I, Kra-Oz Z, et al. Sole pathogen in acute bronchiolitis: is there a role for other organisms apart from respiratory syncytial virus? *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29:e7.
46. Roddy O'Donnell. Features of respiratory syncytial virus. *Paediatrics and child health* 2008. 19;1:43-47

47. Margaret Burroughs, Maria-Arantxa Horga Matthew, Murrell Anne Moscona. Acute bronchiolitis ed: Gershon A.A, Hotez P.J, Katz S.L. Krugman's Infectious Diseases of Children, 11th ed 2002: 497-501.
48. Kenneth McIntosh. Respiratory Syncytial Virus. Nelson Textbook of Pediatrics (17th ed). Philadelphia: WB Saunders, 2004: 1076-79.
49. Timothy R. Peters, James E. Crowe Jr. Respiratory Syncytial Virus. Ed: Sarah S. Long. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, 3rd ed 2008:1112-17.
50. Reese PE, Marchette NJ. Respiratory Syncytial Virus Infection and Prevalence of Subgroups A and B in Hawaii. Journal of Clinical Microbiology, Nov. 1991: 2614-15.
51. Mc Connochie KM, Hall CB, Walsh EE, Raghman KJ. Variation in the severity of respiratory syncytial virus infections with subtype. J Pediatr 1990;117: 52-62.
52. Taylor CE, Morrow S, Scott M, Young B, Toms GL. Comparative virulence of respiratory syncytial virus subgroups A and B. Lancet 1989; 1: 777-78.
53. Ong GM, Wyatt DE, O'Neill HJ, McCaughey C, Coyle PV. A comparison of nested polymerase chain reaction and immunofluorescence for the diagnosis of respiratory infections in children with bronchiolitis, and the implications for a cohorting strategy Journal of Hospital Infection (2001) 49: 122–28.
54. Hall BC: Respiratory syncytial virus, “Feigin RD, Cherry JD, Demler GJ, Kaplan SL (eds): Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 5 ed. 2315-41, Saunders Company, Philadelphia (2004).
55. Fodha I, Vabret A, Ghedira L et al. Respiratory Syncytial Virus Infections in Hospitalized Infants: Association Between Viral Load, Virus Subgroup, and Disease Severity. Journal of Medical Virology 2007;79:1951–58.
56. American Academy of Pediatrics .[Respiratory Syncytial Virus, Human Metapneumovirus, Rhinovirus infections, coronaviruses]. In:Pickering LK, Bacer CJ, Long SS, McMillan JA Red Book:2006 Report of the Committee on Infectious Diseases. 27th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics;2006:/460-61/560-67/267-68.



57. Gray GC, McCarthy T, Lebeck MG et al. Genotype Prevalence and Risk Factors for Severe Clinical Adenovirus Infection, United States 2004-2006. *Clin Infect Dis*. 2007;1; 45(9): 1120–31.
58. Neofytos D, Ojha A, Mookerjee B, et al. Treatment of adenovirus disease in stem cell transplant recipients with cidofovir. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13(1):74-81.
59. Barraza EM, Ludwig SL, Gaydos JC, Brundage JF. Reemergence of adenovirus type 4 acute respiratory disease in military trainees: report of an outbreak during a lapse in vaccination. *J Infect Dis* 1999;179(6):1531-33.
60. Bharaj P, Sullender WM, Kabra SK et al. Respiratory viral infections detected by multiplex PCR among pediatric patients with lower respiratory tract infections seen at an urban hospital in Delhi from 2005 to 2007. *Virol J*. 2009;26;6(1):89.
61. Peter Wright. Influenza. Ed: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. *Nelson textbook of pediatrics (17th edition)*. Philadelphia: WB Saunders Co, 2004: 1072.
62. Steiner RWP. Treating acute bronchiolitis associated with RSV. *Am Fam Physician* 2004;69:325-30.
63. Colby TV. Bronchiolitis. Pathologic considerations. *Am J Clin Pathol* 1998; 109:101.
64. Aherne W, Bird T, Court SD, et al. Pathological changes in virus infections of the lower respiratory tract in children. *J Clin Pathol* 1970; 23:7.
65. Wohl ME, Chernick V. State of the art: bronchiolitis. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118:759.
66. Azevedo I, de Blic J, Scheinmann P, Vargaftig BB, Bachelet M. Enhanced arachidonic acid metabolism in alveolar macrophages from wheezy infants. Modulation by dexamethasone. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1208-14.
67. Roman M, Calhoun WJ, Hinton KL et al. Respiratory syncytial virus infection in infants is associated with predominant Th2-like response. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;159:190-95.

68. Griese M. Respiratory Syncytial Virus and Pulmonary Surfactant. *Viral Immunol.* 2002;15(2):357-63.
69. Martinati LC; Boner AL. Clinical diagnosis of wheezing in early childhood. *Allergy* 1995;50(9):701-10.
70. Kim JO, Hodinka RL. Serious respiratory illness associated with rhinovirus infection in a pediatric population. *Clin Diagn Virol.* 1998;10(1):57-65.
71. Franz A, Adams O, Willems R, et al. Correlation of viral load of respiratory pathogens and co-infections with disease severity in children hospitalized for lower respiratory tract infection. *J Clin Virol.* 2010;48(4):239-245.
72. Gerna G, Campanini G, Rognoni V, et al. Correlation of viral load as determined by real-time RT-PCR and clinical characteristics of respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections in early infancy. *J Clin Virol.* 2008;41(1):45-48.
73. Watts K, Goodman D. Wheezing in infants: bronchiolitis. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, Nelson Textbook of Pediatrics 18 th ed. Saunders, Philadelphia, 2007:1773-1777.
74. Kneyber MC, Brandenburg AH, de Groot R, Joosten KF, Rothbarth PH, Ott A, et al. Risk factors for respiratory syncytial virus associated apnoea. *Eur J Pediatr.* 1998;157:331-5.
75. Abreu e Silva FA, Brezinova V, Simpson H. Sleep apnea in acute bronchiolitis. *Arch Dis Child.* 1982;57: 467-72.
76. Rivers RPA, Forsling ML, Oliver RP. Inappropriate secretion of antidiuretic hormone in infants with respiratory infections. *Arch Dis Child.* 1981;56: 358-63.
77. Çokuğraş H, Karadağ B, Dağlı E ve ark. Akut bronşiyolit tanı ve tedavi rehberi. *Toraks Dergisi* 2002;3:29-35.
78. Wang E, Milner R, Navas J, Maj H. Observe agreement for respiratory signs and oxymetry in infants hospitalized with lower respiratory infections. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:106–109.
79. King VJ, Viswanathan M, Bordley C, et al. Pharmacologic treatment of bronchiolitis in infants and children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158:127-37.

80. Smyth RL, Openshaw PJ. Bronchiolitis. *Lancet*. 2006;22:312-22.
81. Atay N, Pişkin İ. Akut bronşiolit tedavisinde yeni yaklaşımlar. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2007; 55(2):213-220.
82. Güler N. Solunum Sisteminin Viral Enfeksiyonları. *Çocuk Göğüs Hastalıkları İstanbul Tıp Kitabevi*, 2007: 223-230.
83. Purcell K, Fergie J. Lack of usefulness of an abnormal white blood cell count for predicting a concurrent serious bacterial infection in infants and young children hospitalized with respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26(4):311-315.
84. Peltola V, Mertsola J, Ruuskanen O. Comparison of total white blood cell count and serum C-reactive protein levels in confirmed bacterial and viral infections. *J Pediatr*. 2006;149(5):721-724.
85. Benito-Fernández J, Vázquez-Ronco MA, Morteruel- Aizkuren E, Mintegui-Raso S, Sánchez-Etxaniz J, Fernández-Landaluce A. Impact of rapid viral testing for influenza A and B viruses on management of febrile infants without signs of focal infection. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 1153-1157.
86. Mackie PL, McCormick EM, Williams C. Evaluation of Binax NOW RSV as an acute point-of-care screening test in a paediatric accident and emergency unit. *Commun Dis Public Health* 2004; 7: 328-330.
87. Laham FR, Trott AA, Bennett BL, Kozinetz CA, Jewell AM, Garofalo RP, et al. LDH concentration in nasal-wash fluid as a biochemical predictor of bronchiolitis severity. *Pediatrics*. 2010;125:e225-33.
88. Skoner D, Caliguiri L. The wheezing infant. *Pediatr Clin North Am* 1988; 35:1011-30.
89. Okutan Ö, Çeltik C. Akut bronşiolitlerde güncel bilgiler, *sted* 2005;14:1-7.
90. Yalçın E, Özçelik U. Akut bronşiyolitte tedavi. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2005;36:38-42.
91. Bush A, Thomson AH. Acute bronchiolitis. *BMJ* 2007;17:1037-41.

92. Khoshoo V, Ross G, Kelly B, Edell D, Brown S. Benefits of thickened feeds in previously healthy infants with respiratory syncytial viral bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol.* 2001;31(4):301-2.
93. Gadomski AM, Brower M. Bronchodilators for bronchiolitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 12. Art.No.: CD001266. DOI: 10.1002/14651858.pub3
94. Amirav I, Balanov I, Gorenberg M, Luder AS, Newhouse MT, Groshar D. Beta-agonist aerosol distribution in respiratory syncytial virus bronchiolitis in infants. *J Nucl Med* 2002;43(4):487-91.
95. Menon K, Sutcliffe T, Klassen TP. A randomised trial comparing the efficacy of epinephrine with salbutamol in the treatment of acute bronchiolitis. *J Pediatr* 1996;126:1004-7.
96. Karadag B, Ceran O, Guven G, et al. Efficacy of Salbutamol and ipratropium bromide in the management of acute bronchiolitis - A Clinical Trial. *Respiration* 2008;76:283-7.
97. Ramesh P, Samuels M. Are methylxanthines effective in preventing or reducing apnoeic spells in infants with bronchiolitis? *Arch Dis Child* 2005;90(3):321-2.
98. Pişkin İE, Erkek Atay N, Karacan CD İpek MŞ, Yöney A. Türkiye'deki pediatriklerin akut bronşiolite güncel yaklaşımları. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2007;50:168-73.
99. Kirstiansson S, Lodrup CKC, Wennergren G, et al. Nebulised racemic adrenaline in the treatment of acute bronchiolitis in infants and toddlers. *Arch Dis Child* 1993;69:650-4.
100. Wainwright C, Altamirano L, Cheney M, 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.
101. Mull CC, Scarfone RJ, Ferri LR, et al. A randomized trial of nebulized epinephrine vs. albuterol in the ED treatment of bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158:113-8.

102. Cade A, Brownlee KG, Conway SP, et al. Randomised placebo controlled trial of nebulised corticosteroids in acute RSV bronchiolitis. *Arch Dis Child* 2000;8:126-30.
103. Bulow SM, Nir M, Levin E, et al. Prednisolone treatment of RSV infection: a randomized controlled trial of 147 infants. *Pediatrics* 1999;104:E77.
104. Garrison MM, Christiakis DA, Harvey E, et al. Systemic corticosteroids in infant bronchiolitis: a meta-analysis. *Pediatrics* 2000;105:E44.
105. Covar RA, Spahn JD. Treating the wheezing infant. *Pediatr Clin North Am* 2003;50:631-54.
106. Black CP. Systematic review of the biology and medical management of RSV infection. *Respir Care* 2003;48:209-33.
107. Plint AC, Johnson DW, Patel H et al. Epinephrine and dexamethasone in children with bronchiolitis. *N Engl J Med*. 2009;14;360(20):2079-89.
108. Law BJ, Wang EE, Mac Donald N, et al. Does ribavirin impact on the hospital course of children with RSV infection? An analysis using the pediatric investigators collaborative network on infections in Canada RSV database. *Pediatrics* 1997;99:E7.
109. Hall CB, McBride JT, Gala CL, et al. Ribavirin treatment of RSV infection in infants with cardiopulmonary disease. *JAMA* 1985;253:3047-51.
110. Guerguerian AM, Gauthier M, Lebel MH, et al. Ribavirin in ventilated RSV bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:829-34.
111. Davison C, Ventre KM, Luchetti M, et al. Efficacy of interventions for bronchiolitis in critically ill infants: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Crit Care Med* 2004;5: 482-9.
112. Randolph AG, Wang EEL. Ribavirin for RSV infection of the lower respiratory tract. In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2003.
113. Friis B, Andersen P, Brenoe E, et al. Antibiotic treatment of pneumonia and bronchiolitis. A prospective randomised study. *Arch Dis Child* 1984;59:1038-45.
114. Landau L. Current pharmacological treatments for bronchiolitis are useless. *Paed Respir Rev* 2006;7:101-3.

115. Chipps BE, Sullivan WF, Portnoy JM. Alpha-2a interferon for treatment of bronchiolitis caused by RSV. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:653-8.
116. Bisgaard H. A randomized trial of montelukast in respiratory syncytial virus postbronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:379-83.
117. Tahan F, Ozcan A, Koc N. Clarithromycin in the treatment of RSV bronchiolitis: a double-blind, randomised, placebocontrolled trial. *Eur Respir J*. 2007;29:91-7.
118. Hollman G, Shen G, Zeng L, et al. Helium-oxygen improves clinical asthma scores in children with acute bronchiolitis. *Crit Care Med* 1998;26:1731-6.
119. Mile'si C, Matecki S, Jaber S, Mura T, Jacquot A, Pidoux O, et al. 6 cm H<sub>2</sub>O continuous positive airway pressure versus conventional oxygen therapy in severe viral bronchiolitis: A randomized trial. *Pediatr Pulmonol*. 2013;48:45-51.
120. Essouri S, Durand P, Chevret L, Balu L, Devictor D, Fauroux B, et al. Optimal level of nasal continuous positive airway pressure in severe viral bronchiolitis. *Intensive Care Med*. 2011;37:2002-7.
121. Mejías A, Ramilo O. Review of palivizumab in the prophylaxis of respiratory syncytial virus (RSV) in high-risk infants. *Biologics*. 2008;2:433-9.
122. Swingler GH, Hussey GD, Zwarenstein M. Duration of illness in ambulatory children diagnosed with bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2000;154:997-1000.
123. Daviskas E, Anderson SD, Gonda I, Eberl S, Meikle S, Seale JP, et al. Inhalation of hypertonic saline aerosol enhances mucociliary clearance in asthmatic and healthy subjects. *European Respiratory Journal* 1996;9(4):725-32.
124. Kellett F, Redfern J, Niven RM. Evaluation of nebulised hypertonic saline (7%) as an adjunct to physiotherapy in patients with stable bronchiectasis. *Respiratory Medicine* 2005;99(1):27-31.
125. Shoseyov D, Bibi H, Shai P, Ahoseyov N, Shazberg G, Hurvitz H. Treatment with hypertonic saline versus normal saline nasal wash of pediatric chronic sinusitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1998;101(5):602-5.

126. Wark PAB, McDonald V, Jones AP. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. [DOI: 10.1002/14651858.CD001506.pub2]
127. Schroeder AR, Marmor AK, Pantell RH, Newman TB. Impact of pulse oximetry and oxygen therapy on length of stay in bronchiolitis hospitalizations. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004;158(6):527-530.
128. Luo Z, Fu Z, Liu E, et al. A randomized controlled trial of nebulized hypertonic saline treatment in hospitalized children with moderate to severe viral bronchiolitis. *Clin Microbiol Infect.* 2010. Epub ahead of print.
129. Mandelberg A, Tal G, Witzling M, Someck E, Houry S, Balin A, Priel IE. Nebulized 3% hypertonic saline solution treatment in hospitalized infants with viral bronchiolitis. *Chest* 2003;123:481–487.
130. Sarrell EM, Tal G, Witzling M, Someck E, Houry S, Cohen HA, Mandelberg A. Nebulized 3% hypertonic saline solution treatment in ambulatory children with viral bronchiolitis decreases symptoms. *Chest* 2002;122:2015–2020.
131. Tal G, Cesar K, Oron A, Houry S, Ballin A, Mandelberg A. Hypertonic saline/epinephrine treatment in hospitalized infants with viral bronchiolitis reduces hospitalization stay: 2 years experience. *Israel Medical Association Journal* 2006;
132. Tarran R. Regulation of airway surface liquid volume and mucus transport by active ion transport. *Proc Am Thorac Soc.* 2004;1(1):42-46.
133. Tarran R, Grubb BR, Parsons D, et al. The CF salt controversy: in vivo observations and therapeutic approaches. *Mol Cell.* 2001;8(1):149-158.
134. Wills PJ, Hall RL, Chan W, Cole PJ. Sodium chloride increases the ciliary transportability of cystic fibrosis and bronchiectasis sputum on the mucus-depleted bovine trachea. *J Clin Invest.* 1997;99(1):9-13.
135. Sood N, Bennett WD, Zeman K, et al. Increasing concentration of inhaled saline with or without amiloride: effect on mucociliary clearance in normal subjects. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(2):158-163.




136. Robinson M, Hemming A, Regnis J, Wong A, Bailey D, Bautotvich GJ, et al. Effect of increasing doses of hypertonic saline on mucociliary clearance in patients with cystic fibrosis. *Thorax* 1997;**52**(10):900–3.
137. Ziment I. *Respiratory pharmacology and therapeutics*. Philadelphia: WB Saunders, 1978.
138. Assouline G, Leibson V, Danon A. Stimulation of prostaglandin output from rat stomach by hypertonic solution. *European Journal of Pharmacology* 1977;**44**:271–3.
139. Anderson SD. Indirect challenge tests: airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. *Chest*. 2010;138(2 suppl):25S-30S.
140. Kuzik BA, Flavin MP, Kent S, et al. Effect of inhaled hypertonic saline on hospital admission rate in children with viral bronchiolitis: a randomized trial. *CJEM*. 2010;12(6):477-484.
141. Yoo Y., Sohn JW., Park DW., Kim JY. Clinical Evaluation of the SD Bioline Influenza Virus Antigen Test for Rapid Detection of Influenza Viruses A and B in Children and Adults during the Influenza Season. *Clinical and Vaccine Immunology*. 2007, doi: 10.1128/CVI.00465-06
142. Patel H, Platt RW, Pekeles GS, Ducharme FM. 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.
143. Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Wainwright C, Klassen TP. Nebulized hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 4. Art. No.: CD006458. DOI: 10.1002/14651858.CD006458.pub2.
144. Anil AB, Anil M, Saglam AB, Cetin N, Bal A, Aksu N. Nebulized salbutamol, epinephrine, 3% saline and normal saline are equally effective in mild bronchiolitis in pediatric emergency department. *Pediatric Pulmonology* 2010; 45:41-47
145. Chen Y-J, et al., Nebulized Hypertonic Saline Treatment Reduces both Rate and Duration of Hospitalization for Acute Bronchiolitis in Infants: An Updated Meta Analysis, *Pediatrics and Neonatology* 2014, j.pedneo.2013.09.013



146. Ho L, Collis G, Landau LI, Le Souef PN. Effect of salbutamol on oxygen saturation in bronchiolitis. *Arch Dis Child*. 1991 Sep;66(9):1061-4.
147. Iles R, Lister P, Edmunds AT. Crying significantly reduces absorption of aerosolised drug in infants. *Arch Dis Child* 1999;81: 163–165.
148. Ipek IO, Yalcin EU, Sezer RG, Bozaykut A. The efficacy of nebulized salbutamol, hypertonic saline and salbutamol/hypertonic saline combination in moderate bronchiolitis. *Pulm Pharmacol Ther* 2011;24:633e7.
149. Kuzik BA, Al Qaghi SA, Kent S, Flavin MP, Hopman W, Hotte S, et al. Nebulized hypertonic saline in the treatment of viral bronchiolitis in infants. *Journal of Pediatrics* 2007;151:266–70.
150. Grewal S, Ali S, McConnell DW, Vandermeer B, Klassen TP. A randomized trial of nebulized 3% hypertonic saline with epinephrine in the treatment of acute bronchiolitis in the emergency department. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine* 2009;163(11):1007–12.

## 8. EKLER

### Ek 1: Etik Kurul Kararı

	<p style="text-align: center;"><b>T.C.</b> <b>ZONGULDAK KARAELMASÜNİVERSİTESİ</b> <b>Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar</b> <b>Etik Kurul Başkanlığı</b></p>	
<p><b>TOPLANTI TARİHİ : 08.03.2011</b> <b>TOPLANTI NO : 2011/02</b></p>		
<p><b>KARARLAR :</b></p>		
<p>8 - Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 2011-08-08/03 Protokol no'lu "Akut Viral Bronşiolitli Hastalarda Kısa Etkili Beta Agonistler ile Kombine veya Tek Başına Nebulize Hipertonik Salinin Etkinliğinin Karşılaştırılması" konulu başvurusunun Etik Kurallara uygun olduğuna,</p>		
<p>Oy Birliği ile karar verilmiştir.</p>		
<p style="text-align: center;"><b>ASLI GİBİDİR</b></p>		
<p style="text-align: center;"></p>		
<p style="text-align: center;"><b>Doç.Dr. Hasan ÜSTÜN</b> <b>Bilimsel Araştırmalar Etik Kurul Başkanı</b></p>		

## **Ek 2: Aydınlatılmış (Bilgilendirilmiş) Onam Formu**

Akut viral bronşiolit hastalığında şimdiye kadar nebulizatörle (makineyle verilen) kullanılan tedavilerin etkinliklerinin birbirileri ile karşılaştırılması üzere yeni bir araştırma yapmaktayız. Araştırmanın ismi " Akut viral bronşiolitli hastalarda kısa etkili beta agonistler ile kombine veya tek başına nebulize hipertonic salinin etkinliğinin karşılaştırılması " dır. Sizin onayınızla çocuğunuzun bu araştırmaya katılmasını öneriyoruz. Bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız. Araştırmaya davet edilmenizin nedeni çocuğunuzda akut viral bronşiolit hastalığın bulunmasıdır, bu hastalığın tedavisinde nebulizatörle( makineyle) verilen çeşitli ilaçlı hava tedavisi uygulanmaktadır, bizler bu çalışmada bronşiolitte şimdiye kadar kullanılan tedavilerden farklı bir tedavi vermeyeceğiz, hastalık için kabul görmüş bir tedavi başlayacağız ve tedavi ile meydana gelmiş olan değişiklikleri ortaya koymak için çocuğunuzdaki bazı bulguları kayıt edeceğiz, tedaviden 24 saat sonra ve 1 hafta sonra olmak üzere sizi telefonla arayıp çocuğunuzun durumunu soracağız. Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Yrd.Doç.Dr.Mutlu Yüksek veya onun görevlendireceği bir hekim tarafından çocuğunuz muayene edilecek ve bulgular kaydedilecektir. Bu çalışmayı yapabilmek için çocuğunuzun kolundan 3 (1-2 tüp) ml. kadar kan almamız ve çocuğunuz burnunun içinden pamuklu çubukla örnek almamız gerekmektedir. Alınan kandan ve burun sürüntüsünden çalışmada kullanılacak olan tetkikler çalışılacaktır. Bu aşamada başarısız olduğunda bir kez daha kan verilmesi veya burundan sürüntü alınması istenebilir. Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

### ***Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler:***

- 1-) İğne batmasına bağlı olarak çocuğunuz az bir acı duyabilir
- 2-) Az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır.

Yukarıda sayılanlar böylesi bir analizde yaşanabilecek potansiyel risklerdir. Ancak bunlardan hastanın en az oranda zarar görmesini sağlamak için elimizden geleni yapacağız.

### ***Burun sürüntüsü alınması sırasında oluşabilecek riskler:***

- 1-) Burun sürüntüsü alınması sırasında burunda az miktarda kanama olabilir

***Yapılacak araştırmanın getireceği olası yararlar:*** Böyle bir analiz çocuğunuzun hastalığının kısa sürede tedavisine yardımcı olabilecek, hastaneye yatışları azaltabilecek, hastanede kalış süresini kısaltabilecektir. Şu anda bu çalışmanın hemen size bir fayda olarak

dönüp dönmeyeceğini bilmiyoruz. Ancak ilgili hastalığın temelinde yatan nedenlerin öğrenilmesi ve etkin tedavisinin belirlenmesi tedavide yeni yaklaşımlara ve ileride ilgili hastalıktan etkilenmiş bireylere fayda sağlayacaktır. Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide ya da bundan sonra kliniğimizde size karşı davranışlarımızda herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

#### ***Hasta adına hasta yakınının beyanı***

Sayın Yrd.Doç.Dr.Mutlu Yüksek tarafından ZKÜ Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalında tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya çocuğum “katılımcı” (denek) olarak davet edildi. Eğer bu araştırmaya çocuğumun katılmasına izin verirsem bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında bilgilerin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden çocuğumu araştırmadan çekilebilirim. (*Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim*). Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından çocuğum araştırma dışı tutulabilir. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır. İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle çocuğumda meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim). Çocuğum bu araştırmaya katılmak zorunda değil ve katılmasına izin vermeyebilirim. Araştırmaya çocuğumun katılması konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer çocuğumun katılmasını reddedersem, bu durumun tıbbi çocuğumun bakımına ve hekim ile olan ilişkisine herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde çocuğumun “katılımcı” (denek) olarak yer almasına karar verdim. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Hastanın Adı-Soyadı:

Adresi:

(varsa Telefon No, Faks No):

Veli veya Vasisinin (kendi el yazısı ile)

Adı Soyadı:

İmzası:

Adresi:

Varsa Telefon No, Faks No:

Tarih (gün/ay/yıl): .../.../....

Onay Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar Tanıklık Eden Kuruluş Görevlisinin

Adı-Soyadı:

İmzası:

Görevi:

Tarih (gün/ay/yıl):...../...../.....

Açıklamaları Yapan Doktorun

Adı-Soyadı:

İmzası:

Tarih (gün/ay/yıl):.../.../.....

### Ek 3: Bronşiyolit Hasta Formu

**ÇALIŞMANIN ADI:** Akut viral bronşiyolitli hastalarda kısa etkili beta agonistler ile kombine veya tek başına nebulize hipertonic salinin etkinliğinin karşılaştırılması

**Hastanın protokol numarası:**      **Hastanın adı:**      **Hasta yaşı :**  
**Tel:**      **Doğum kilosu:**      **Anne sütünü ne kadar aldı:**

**Cinsiyet :** kız [ ] erkek [ ]      **İlk atak yaşı:**      **Anne yaşı:**      **Baba yaşı:**

**Anne eğitim durumu:**      **Baba eğitim durumu:**

#### Atak mevsimi/Aylar

İlkbahar [ ] ( mart, nisan, mayıs )

Yaz [ ] (haziran, temmuz, ağustos )

Sonbahar [ ] (eylül, ekim, kasım )

Kış [ ] (aralık, ocak, şubat )

#### Risk faktörleri :

Prematürite:[ ] Sigara: [ ] Kardeş sayısı: [ ] Evde soba [ ] Eksik aşı [ ] Evdeki kişi sayısı [ ]

Okula giden çocuk sayısı [ ] Başka çocuklarla temas [ ]

**Ailede doktor tanımlı alerjik hastalık hikayesi:** var ( ) yok ( )

Yukarıdaki soruya yanıt “var” ise : Astım [ ] kimde:

Alerjik rinit [ ] kimde:

Atopik dermatit [ ] kimde:

Besin alerjisi [ ] kimde:

Ürtiker – Anjioödem [ ] kimde:

**Yerleşim yeri:** Köy [ ] kent [ ] **Aşılarda:** genel bağışıklama [ ] eksik [ ]

**Semptomlar :** Ateş [ ] Öksürük [ ] Hışıltı [ ] Beslenme güçlüğü [ ] Burun akıntısı [ ]

Gözlerde sulanma [ ] Retraksiyon [ ] Siyanoz [ ] Huzursuzluk [ ]

**Laboratuvar:** HB:      HTC:      AES( Eozinofil sayısı):      Eozinofil yüzdesi: %

TOTAL IGE:      ECP:

**Tedavi şekli** Ayaktan tedavi [ ] Hastanede yatarak [ ]

**Hastalık etkenleri nazofarenks hızlı test :** RSV [ ] İnfluenza A ve B [ ] Adenovirus [ ]

**BRONŞİOLİT TANIMI:** Üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları ( burun akıntısı, hapsirik, hafif ateş) ile vizing ya da oskültasyonla ronküs birlikteliğini bronşiyolit olarak kabul et

#### AŞAĞIDAKİ ÖZELLİKLER VARSA ÇALIŞMAYA DAHİL ET:

- 2 yaş altı,

-hafif ve orta şiddette (klinik skoru 1-9 arası) bronşiyolit kliniği

**Bronşiolitte klinik skora**

	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
<b>DSS</b>	<30	30-45	45-60	>60
<b>Hışıltı</b>	Yok	Ekspiryumda stetoskopsuz	Ekspiryumda stetoskopsuz	İnspiryum ve ekspiryumda
<b>Çekilme</b>	Yok	İnterkostal	Trakeosternal	Burun kanadı solunumu
<b>Genel Durum</b>	Normal	Hafif huzursuz	Huzursuz ve beslenmede azalma	Bilinç değişikliği, beslenememe

**AŞAĞIDAKİ ÖZELLİKLER VARSA ÇALIŞMADAN ÇIKAR:**

- Prematürite öyküsü,
- kistik fibrozis, kronik akciğer hastalığı, kronik renal ve kardiyak hastalık gibi altta yatan hastalığı olanlar,
- atopik dermatit, alerjik rinit veya astım öyküsü olanlar,
- oda havasında oksijen saturasyonu < %85 olanlar,
- bronşiolit klinik skoru >9 olanlar,
- bilinç bulanıklığı,
- mekanik ventilasyon ihtiyacı gerektirecek solunum sıkıntısı,
- son 2 hafta içinde steroid tedavisi alanlar,

**HASTAYA NEBULİZE SALBUTAMOL VEYA HİPERTONİK SALİN TEDAVİSİ UYGULANIŞI VE VERİLERİN KAYDEDİLMESİ:**

**0. dakikada :** Bronşiolit skoru ( ) SPO2 düzeyi( ) Kalp tepe atımı( )

**Nebulize salbutamol veya hipertonic salin tedavisi ver ( kod numarası: )**

**60. dakikada :** Bronşiolit skoru ( ) SPO2 düzeyi( ) Kalp tepe atımı( )

**Nebulize salbutamol veya hipertonic salin tedavisi ver ( kod numarası: )**

**120. dakikada :** Bronşiolit skoru ( ) SPO2 düzeyi( ) Kalp tepe atımı( )

**180. dakikada :** Bronşiolit skoru ( ) SPO2 düzeyi( ) Kalp tepe atımı( )

**24. saatteki genel durumu:**

**1 hafta sonraki genel durumu:**