

1309624

T.C
Sağlık Bakanlığı
Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği
Şef: Doç. Dr. Ömer Ceran

**AKUT BRONŞİYOLİTLİ İNFANTLARDA NEBULİZE
SALBUTAMOL VE SALBUTAMOL+FLUTİKAZON
PROPIYANAT SONRASI KAN POTASYUM, GLUKOZ VE CPK-MB
DEĞİŞİKLİKLERİ**

2016 BD 3889

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Ahmet Sami Yazar

İstanbul - 2002



Refik Saydam Koleksiyonu
DYN 2014/5 - 42349

DN 906789

İÇİNDEKİLER

| | |
|------------------------|----|
| ÖNSÖZ..... | 2 |
| KISALTMALAR..... | 3 |
| GİRİŞ VE AMAÇ..... | 4 |
| GENEL BİLGİLER..... | 5 |
| MATERYAL VE METOD..... | 38 |
| BULGULAR..... | 41 |
| TARTIŞMA..... | 52 |
| ÖZET..... | 58 |
| KAYNAKLAR..... | 61 |

ÖNSÖZ

İhtisasım süresince hastanemizde başhekimlik görevlerinde bulunan ve görevleri boyunca hastanemizde eğitim ve çalışma ortamı sağlayan Sayın Op. Dr. Faruk Cemşit, Sayın Prof. Dr. Abdullah Sağlam ve Sayın Prof. Dr. Suphi Acar'a saygılarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince en iyi şekilde yetişmem için çaba sarfeden, bilgi ve deneyimleriyle yol gösteren, her zaman destek ve yakınlıklarını gördüğüm çok değerli hocalarım, Sayın Şefim Doç. Dr. Ömer Ceran ve Sayın Şefim Uzm. Dr. Ahmet Özgüner'e en derin saygı ve şükranlarımı sunarım.

Eğitimime büyük katkıları olan ve bizlerle her zaman yakından ilgilenen Şef yardımcılarımız Sayın Uzm. Dr. Serpil Yavrucu ve Sayın Uzm. Dr. Asuman Kıral'a teşekkürlerim sonsuzdur.

Tezimin hazırlanmasında destek ve yardımlarından ötürü Sayın Uzm. Dr. Sibel Aka ve Sayın Uzm. Dr. Bülent Karadağ'a, her zaman destek ve ilgisini benden esirgemeyen başta Sayın Uzm. Dr. Nihal Karatoprak, Sayın Uzm. Dr. Çağatay Nuhoğlu ve Sayın Uzm. Dr. Tamay Özkozacı olmak üzere bütün çok değerli uzmanlarımıza teşekkürü bir borç bilirim.

Acı tatlı birçok anıyı paylaştığım, daima içten yakınlık ve desteklerini gördüğüm, bana iş arkadaşlığından öte dostluklarını veren, sevgili asistan ve hemşire arkadaşlarıma, hastane personeline gönül dolusu teşekkürlerimi sunarım.

Sevgisi ve hoşgörüsü ile hayatımın anlamı, bana her zaman destek olan ve öğrencilik yıllarımdan bugünlere kadar her zaman yanımda olan sevgili eşim Kadriye Yazar'a ve bugünlere gelmemi sağlayan, hiçbir fedakarlığı esirgemeyen aileme en içten sevgilerimi sunarım.

Dr. Ahmet Sami YAZAR

KISALTMALAR:

CPK-MB: Kreatinin fosfokinaz – myokard brain

RSV: Respiratuvar sinsisyal virüs

RSV Ig M: Respiratuvar sinsisyal virüs immünoglobulin M

RSV Ig G: Respiratuvar sinsisyal virüs immünoglobulin G

HIV: Human immun - deficiency virus

DSS: Dakika solunum sayısı

KTA: Kalp tepe atımı

AOM: Akut otitis mediya

O₂: Oksijen, PO₂: Parsiyel oksijen basıncı, SaO₂: Oksijen satürasyonu

CO₂: Karbondioksit, PCO₂: Parsiyel karbondioksit basıncı,

ESPID: Avrupa Pedyatrik Enfeksiyon Hastalıkları Birliği

YRH: Yüksek riskli hasta

ADH: Anti diüretik hormon

RSVIG: Respiratuvar sinsisyal virüs immünoglobulini

IV IG: İntarvasküler immünoglobulin

NO: Nitrik oksit

AP-1: Aktivatör protein-1

COX-2: Siklooksijenaz-2

SAMP: Siklik adenzin mono fosfat

TNF- α : Tümör nekrotizan faktör

RDAI: Respiratory Distress Assessment Instrument

K⁺: İyonize potasyum

Ca²⁺: İyonize kalsiyum

GR: Glukokortikoid reseptör

GİRİŞ ve AMAÇ

İnfant döneminin en sık alt solunum yolu enfeksiyonu akut bronşiyolittir. Erken yaşamda üst solunum yolu enfeksiyonu semptom ve bulguları sonrası gelişen, hışıltı ile giden hastalık olarak tanımlanan akut bronşiyolit, hastaneye yatışı gerektirebilmesi, bazen semptomlarının haftalarca devam etmesi, sekonder bakteriyel enfeksiyonlara zemin hazırlaması, hatta yapılan bazı çalışmalarda ileri yaşlarda astıma zemin hazırlaması^{1,2,3} nedeniyle infant döneminin en önemli hastalıklarından birisidir.

Bu kadar önemli bir hastalık olmasına rağmen, teşhis ve tedavisi üzerinde halen farklı yaklaşımlar ve fikirler mevcuttur. Halen dünyada birçok merkezde tedavide yeri tartışılmakla birlikte, akut bronşiyolit tedavisinde bronkodilatatör ilaçlar ve kortikosteroidler kullanılmaktadır. Bu ilaçların kullanımı sonucu bazı metabolik yan etkilerinin olduğu bilinmektedir. Bunların içinde bir β -2 agonist olan Salbutamol'ün kan potasyum seviyelerini düşürdüğü ve bazı merkezlerde hiperkalemi tedavisinde alternatif ilaç olarak kullanıldığı bilinmektedir.

Bu çalışmamızda, kliniğimize solunum sıkıntısı, taşipne, wheezing gibi belirtilerle başvuran ve akut bronşiyolit ön tanısı ile servisimize yatırılan 0-2 yaş arası çocuklara uygulanan bir β -2 agonist olan salbutamol ve salbutamol + kortikosteroid tedavisi sonrası kan glukoz, CPK-MB seviyelerindeki değişiklikleri, özellikle salbutamolun serum potasyumu üzerine olan etkisini araştırdık.

GENEL BİLGİLER

Akut bronşiyolit, özellikle 1 ay ile 2 yaş arasındaki çocuklarda görülen, küçük hava yollarında obstrüksiyona sebep olan ve inflamasyonla seyreden, virüslerin sebep olduğu iltihabi bir sendromdur. Hastalık için hışıltılı bronşiyolit, astmatik bronşiyolit, parainfeksiyöz bronşiyal hiperreaktivite, 'virus associated wheezing', 'reversible airways disease' gibi diğer terimler de kullanılmıştır.^{4,5} Büyük çocuk ve erişkinlerde bronşiyoler daralma ve ödem daha iyi tolere edilir, bu nedenle benzer tablonun oluşması beklenmez.⁴

ETYOLOJİ:

Akut bronşiyolitinin en sık nedeni respiratuvar sinsisyal virustur (RSV). Her yıl Amerika'da RSV enfeksiyonu nedeniyle 125.000'den fazla hastaneye yatış olmaktadır.⁶ 2. sırada parainfluenza virusu gelir. Ayrıca diğer viruslar; adenoviruslar, rinoviruslar, influenza virusları, enteroviruslar, herpes simplex virusları da bronşiyolite sebep olabilir. Bakterilerin bronşiyolite neden olduğu konusunda kesin bir delil olmamasına rağmen 'streptococcus pneumoniae, Pneumocystis carinii' gibi bakterilerin de sorumlu olabileceği belirtilmektedir.⁴

2001 yılında Madrid'te 24 aylıktan küçük, alt solunum yolları hastalığı nedeniyle hastanede yatan 617 çocuk ile yapılan bir çalışmada, %64 bronşiyolit, %24.6 wheezy bronşit, %4.4 larenjit ve %6.8 pnömoni olgusu saptanmış. Bunların %55.6'sında en az bir viral ajan izole edilmiş. Bunların da %83.6' sında RSV, %7' sinde parainfluenza virusu, %4.3'ünde adenovirus ve %4'ünde influenza virusu

saptanmıştır.⁷ Yine 2001 yılında Buenos Aires'te, Arjantin'in 4 değişik coğrafik bölgesindeki hastanelerde, alt solunum yolları hastalığı olan 5 yaşın altındaki 1278 çocuğu kapsayan (%74'ü (946) 1 yaşının altında) bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaya katılan, çocukların nasofarenks sürüntüsünde %32 (399) oranında virusler izole edilmiş. Bunların %78.2'si RSV, %7.81'i adenovirusları, %6.88'i parainfluenza, %6.57'si influenza A ve %0.63'ü de influenza B bulunmuştur.⁸ Bu nedenle hastalığın epidemiyolojisi, klinik özellikleri ve tedavisi genelde RSV'nin özelliklerini yansıtır. Ülkemizde 0-2 yaş arası infantlarda yapılmış, RSV' nin sebep olduğu bazı hastalıklar ve sıklıklarını gösteren çalışmalar aşağıda sunulmuştur. (Tablo 1)

TABLO 1

| Bölge, yıl | Yaş grubu | Yöntem | Sıklık | Referans |
|------------------|-----------|--|---|----------|
| Bursa, 2000-2001 | <2 yaş | RSV antijen RSV Ig M, RSV-IgG (Çift serum) | %55 (A. Bronşiyolit) %33 (Viral pnömoni) | 11 |
| İstanbul, 2000 | <2 yaş | RSV Ig M | %25-46 (Hışıltılıçocuk) | 9 |
| İstanbul, 1999 | <2 yaş | RSV antijen | %35-39 (Viral pnömoni) | 10 |

EPİDEMİYOLOJİ:

ABD'de yaşamının birinci yılındaki çocukların %11'i akut bronşiyolit geçirmektedir.⁴ Bursa'da yapılan prospektif bir çalışmada sağlıklı yenidoğan bebeklerin 6 aylık izleminde hastalığın sıklığı %8 olarak saptanmış, bunların yarısında

RSV gösterilmiş, %25'inde ise hastaneye yatış gerekmiştir.¹¹ Yine İstanbul'da yapılan bir çalışmada, hışıltılı çocuklarda bakılan RSV Ig M oranı %46 bulunmuştur.

RSV enfeksiyonlarında mevsimsel özellik önemlidir. Kış ve erken ilkbaharda siktir, tropikal bölgelerde yağmur mevsiminde sık görülür. Parainfluenza ise sonbahar ve ilkbahar epidemisi yapar, RSV'den önce ve sonra görülür. Çok ilginçtir ki Buenos Aires'te yapılan çalışmada birçok RSV vakası Mayıs ve Ekim ayları arasında görülmüş ve Temmuz ayında en üst seviyeye yükselmiştir.⁶ İtalya'da yapılan bir çalışmada ise RSV epidemileri güney İtalya ve adalarda, orta ve kuzey İtalya'ya göre yıl sonuna doğru, daha geç görülmüştür.¹² Epidemiler sıcak ülkelerde genellikle kış ayları boyunca, tropikal ülkelerde ise yağmur mevsiminde görülür.¹³

Olguların %80'i bir yaşın altında olmakla beraber genellikle 2 yaşın altındadır. İki-altı aylar arasında hastalık pik yapar. Ömür boyu reenfeksiyon yaygındır. Genelde ilk 3 yıl içinde tüm çocuklar RSV ile enfekte olur. Kaynak genellikle minör respiratuvar hastalığı olan diğer aile bireyleridir. Daha büyük çocukların ve erişkinlerin küçük hava yolları virus ile enfekte olduğu zaman, bronşiyoler ödemi genç infantlara göre daha iyi tolere ettiklerinden, bronşiyolitinin klinik tablosu ortaya çıkmadan, nazal konjesyon, hafif öksürük tarzında olur.

Anneleri sigara içen infantlarda bronşiyolitinin görülme insidansı daha yüksektir. Diğer risk faktörleri; kord kanı antikor titresinin düşüklüğü, prematüre doğum, ikiz eşi olmak, pulmoner hipertansiyonu olan trisomi 21'li infantlar,¹⁴ bronkodisplazi, immun yetersizlik, konjenital kalp hastalıkları⁸ şeklinde sıralanabilir. (Tablo 2)

TABLO 2

| Hastaya ait risk faktörleri | Çevresel risk faktörleri |
|------------------------------------|-------------------------------------|
| Reaktif solunum yolu hastalıkları | Anne sütü alamama |
| Erkek cinsiyet | Evde sigara içilmesi |
| Bronkopulmoner displazi | Kalabalık çevre ortamı |
| Prematürelilik | Kreşe gidiyor olma |
| Kistik fibroz | Ailede üst solunum yolu enfeksiyonu |
| Konjenital kalp hastalığı | |
| İmmün yetmezlik | |
| İkiz eşi olmak | |
| Trisomi 21 | |

RSV'nin major geçiş yolu damlacık enfeksiyonu ve kontamine yüzeylerle temas sonucudur. Büyük damlalar yüzeylere yapışır, bunlar daha sonra el ve parmaklara bulaşır, buradan da göze ve buruna yayılır. Havadaki küçük damlacıkların bulaşmada fazla önemi yoktur. Ellerdeki virus yaşam süresi değişken olup, ortalama bir saattir. Bu nedenle hastane görevlileri ve bebekler arasında hastaneden bulaşan enfeksiyonlar sıktır ve bu enfeksiyonlar morbidite, mortalite ve hastanede yatış süresini önemli ölçüde etkiler.¹⁵ Diğer yüzeylerdeki yaşama süresi genelde kısadır. Fakat sert, porlu olmayan yüzeylerde, yüksek nem varlığında 30 saat kadar yaşayabilirler. Bu nedenle nemli ortamlarda ve sosyoekonomik olarak düşük yerlerde yaşayanlarda bulaşma riski daha fazladır. Aynı evde oturan ve aynı bakımevine giden çocuklar ve erişkinlere de bulaşma sıktır.

Virus saçma dönemi genellikle 3-8 gün arasında olmakla birlikte, başta küçük bebeklerde olmak üzere, 3-4 haftaya kadar çıkabilmektedir. Kuluçka süresi 2-8 gün, en sık 4-6 gündür.¹⁶

RSV, parainfluenza, kızamık ve kabakulak virusunun içinde bulunduğu paramiksoviridae ailesinden bir RNA virusudur. Fakat genetik olarak kodlanmış 10 proteinden 6-7'sinin farklı olması ve hemaglutinasyon aktivitesi göstermemesi RSV'yi bu ailedeki diğer çocukluk çağı patojenlerinden ayırır. Bu nedenle bazı kaynaklar farklı bir aileden, pnömovirinae ailesinden olduğunu belirtmektedir.^{4,17} RSV'nin A ve B olmak üzere 2 subgrubu vardır.¹⁸ 10 RSV proteininden özellikle ikisi (F ve G) enfeksiyon oluşturma ve koruyucu immunitiyi arttırmadaki potansiyel rolleri nedeniyle özel bir ilgi gerektirir. İkisi de yüzey glikoproteinleridir. G glikoproteini konağın respiratuvar epitel hücrelerine yapışmadan ve A ve B subgrupları arasındaki antijenik ayırmadan sorumludur. F glikoproteini, virusun konak hücrelerine penetrasyondan, hücreden hücreye geçişten ve kültürlerde sinsitya formasyonu oluşumundan sorumludur.¹⁹ RSV ismini respiratuvar sistemine olan afinitesi ve insan hücre kültürlerinde sinsitya formasyonu oluşturmasından almıştır.

RSV 1 yaşın altındaki infantlarda respiratuvar traktusta ortalama 9 gün kolonize olur, nasal aspiratta virus yüksek titrelerde saptanır. Bazı infantlarda özellikle immun yetmezlik sendromu olanlarda kolonizasyon aylarca sürebilir. HIV ile enfekte infantlarda ise 1-199 gün arasında kolonizasyon devam eder.²⁰

Küçük infant ve daha büyük çocuklarda akciğerlerin anatomik yapısındaki farklılıklar, bronşiyolitin infantlardaki şiddetini açıklar. İnfantlarda erişkinlere göre hava yolu resistansının büyük kısmını periferal hava yolu resistansı oluşturur. Normal erişkinlerde ise periferal hava yolu resistansının, ventilasyonun dağılımı üzerine olan etkisi çok azdır, infantlarda ise bu böyle değildir. Ayrıca aynı miktardaki selüler debris

ve ödem infantların küçük hava yollarında, büyük çocuklarınkine göre çok daha fazla obstrüksiyon oluşturur. İnfantlarda efektif kollateral ventilasyonun eksikliği, yama tarzında atalektazi oluşumuna ve gaz değişimindeki anormalliklere neden olur.

Aynı segmentteki hava yolu duvarları, büyük çocuklarla karşılaştırıldığında infantlarda daha kalındır. Dolayısıyla infantların hava yolları, mediatör madde salınımına daha fazla reaksiyon gösterirler.

PATOLOJİ:

Alt solunum yollarının RSV veya diğer patojen viruslarla enfekte olmasından sonra görülen ilk patolojiler respiratuvar traktusun nekrozu, siliar epitelin destrüksiyonu ve submukozada ödem oluşmasıdır. Peribronşiyal epitelyal doku lökositler tarafından (özellikle lenfositler) infiltre edilir, böylece hava yolu ödemi meydana gelir. İnflamasyona bağlı olarak solunum yolu epitelinde nekroz meydana gelir, yerini siliyasız epitel alır, buna bağlı olarak sekresyonların daha büyük hava yollarına, proksimale doğru hareketi azalır ve hava yolu obstrüksiyonu gelişir.²¹ Fakat kollajen ve elastik dokuda destrüksiyon yoktur. Bronşiyollerde hücresel debritle ve fibrin plakları vardır. İnflamasyonlu bronşiyollerin hemen yanındakiler hariç, alveoller genelde normaldir. Çok nadiren alveollerin etkilendiği durumlarda olabilir. Bazı vakalarda ödem sıvısı alveoller içinde toplanabilir.

Bazen adenovirus ve parainfluenza Tip 3 enfeksiyonunda olduğu gibi, RSV enfeksiyonunda da şiddetli respiratuvar epitel hasarı, akciğer parankim nekrozu, hyalen membranlar ile karakterize pnömoni tablosu oluşur.

RSV'nin bizzat kendisinin sitopatolojik etkisi vardır. Respiratuvar epitel hücrelerini enfekte ederek hücre ölümüne yol açabilir. Yeni çalışmalar infantların üst hava yollarındaki inflamasyonda major rol oynayan hücrelerin nötrofiller olduğunu

desteklemektedir. Lenfosit ve mast hücrelerinin ise rolü azdır, patolojilerden böylece daha ziyade nötrofiller sorumludur.^{22,23} Bu hücreler mukus sekresyonunun major stimülatörüdür. Solunum epitelinde hasar yapar, mukozal ödem ve eksudasyon oluşturur, böylece hava yolunu daraltır.

Yaşamın ilk ayında nötrofillerin kemotaktik faktörlere zayıf yanıtı, bu yaş grubunda neden bronşiyolitin az görüldüğünü de açıklamaktadır.^{24,25}

Bronşiyoler epitelde rejenerasyon, bronşiyolitten 3-4 gün sonra başlar. Siliyalarda rejenerasyon ise daha geç, ortalama 15 gün sonra başlar. Mukus plakları makrofajlar tarafından temizlenir.

Hava yollarındaki ödem, kas spazmı, mukus ve hücre debritleti periferik hava yollarını daraltır. Bazısında kısmi darlık olurken, bazısında total oklüzyon olur. Böylece bazı akciğer alanında atalektazi olurken, kimi bölgelerde hiperinflasyon olur.

Solunum mekaniği bozulmuştur.²⁶ Fonksiyonel rezidüel kapasite iki kat artmıştır. Dinamik komplians azalmıştır. Hava yolu rezistansı değişik oranda artmıştır. Birçok çalışma en fazla artışın respirasyonda olduğunu gösterir. Kompliansın azalışı, rezistansın artması solunum yükünü arttırır.

Bazı yerlerde kısmi obstrüksiyon, bazı yerlerde de atalektazi olması gaz alışverişinin dağılımını etkiler. Ventilasyon perfüzyon oranı bozulduğu için arteriyel hipoksemi meydana gelir. Fakat %40'lık O₂ konsantrasyonu ile oksijen verilmesi hipoksemiye düzeltir.

Bazı infantlarda hafif respiratuvar alkaloz oluşur. Daha sık metabolik asidoz gözlenir. Zayıf kalori ve sıvı alımı bazı infantlarda ketoasidoz tablosu bile oluşturabilir. En son olarak karbondioksit retansiyonu, respiratuvar asidoza yol açar.



KLİNİK BELİRTİLER:

RSV genellikle 5 tip klinik sendromla ilişkilidir: Hafif üst solunum yolu enfeksiyonu (Hafif seröz burun akıntısı, hapşırma, öksürük ve bazen de düşük derecede ateş); krup (Havlar tarzda öksürük, bazen ateş, stridor); bronşit; akut bronşiyolit ve pnömoni. Süt çocuklarında RSV enfeksiyonları %40 oranında alt solunum yolu enfeksiyonu (Akut bronşiyolit veya pnömoni) şeklinde seyreder.⁴

Akut gelişen viral solunum yolu enfeksiyonu beraberinde hışıltı (wheezing) ve akciğer grafisinde yaygın hiperinflasyon klinik tanı için yeterlidir. Rinore ve öksürük gibi üst solunum yolu enfeksiyonu semptomlarını takiben hışıltı ve akut bronşiyolitin diğer semptomları gelişebilir. Sıklıkla evdeki diğer büyük kardeşlerde viral üst solunum yolu enfeksiyonu semptom ve bulguları vardır.

Olgularda ateş genellikle yok veya 38.5°C altındadır, ama orta kulak enfeksiyonu varsa 40°C'ye kadar çıkabilir. Prospektif çalışmalarda, RSV enfeksiyonu olan çocuklarda %57 den %67'e kadar AOM geliştiği rapor edilmiştir.^{27,28} Marcelo ve arkadaşları 2-24 ay arası, 42 bronşiyolitli çocukta yaptıkları çalışmada, %62 çocukta hastalığın başında veya 10 gün içinde bakteriyel orta kulak enfeksiyonu (AOM) geliştiğini saptamışlardır. AOM'li hastaların bir veya her iki orta kulak aspiratında en az bir bakteriyel patojen üretmişlerdir. 33 orta kulak aspiratının 15'inde Streptokokus pnömoni 8'inde Hemofilus influenza, ve 2'sinde Stafilokokus aureus izole etmişlerdir. AOM'li 24 hastada (%17) RSV teşhis edilmiştir. Bakteriyel AOM birçok bronşiyolitli çocukta komplikasyon olarak ortaya çıkabilir.²⁹

Takipne; dakika solunum sayısı (DSS) %93 olguda 50'nin üzerindedir. DSS yüksekliği PaO2 basıncı ile orantılıdır. DSS<60 ise hiperkapni genellikle beklenmez. PCO2 genellikle 30-35 mmHg'dır. PCO2 45-55 mmHg ve üzerinde oluşu solunum

yetersizliği düşündürür ve hastanede yakın takip gerektirir. Taşikardi genellikle vardır. Dispne görülebilir, retraksiyonlar %93 olguda saptanır. %78 olguda kreptan ve subkreptan raller duyulabilir. Perküsyonda %40 hipersonorite saptanabilir. Çıplak kulakla duyulan hışıltı %25 iken, oskültasyonda %100 olguda sibilan ronkus saptanır. Solunum zorluğu varsa sibilan ronkus olmayabilir, ama bu durumda çekilen PA akciğer grafisinde hiperinflasyon, düz diyafram, dağınık atalektazi beklenir. Siyanoz %5 oranında saptanır. Hiperinflame akciğgerlere bağlı birkaç cm. kadar hepatosplenomegali, özellikle uykuda olmak üzere kısa süreli (<15 sn.) apne olabilir. Apnenin etyolojisi bilinmemektedir. RSV'ye bağlı apne insidansı küçük infantlarda %16-%20 olarak belirtilmiştir. Risk faktörleri ise prematürite ve düşük yaştır.^{30,31,32} Fakat apneye sebep olan en önemli faktörün, beyin sapındaki respiratuvar kontrol sisteminin tam olarak gelişmemesi olduğu düşünölmektedir.³³ Altı ayın özellikle 3 ayın altındaki bebeklerde %20 oranında apne görülebilir.

Prematüre ve yenidoğanlarda respiratuvar semptom ve bulgular görünürde minimal olmakla birlikte, letarji, irritabilite, emme azlığı, bazen de apne olabilir.

Büyük çocuk ve erişkinlerde RSV enfeksiyonu viral üst solunum yolu enfeksiyonu gibi, bazen de bronşit gibi seyretmeye meyillidir.

Klinik değerlendirilmesi yapılan bir hastada hastaneye yatış endikasyonları; DSS>60-70, akciğerlerde yaygın kreptan raller, siyanoz, toksik görünüm, pulse oksimetreyle transkutan SaO₂ %90'ın altında olması sayılabilir. Hastaneye yatış ve klinik değerlendirmeye yönelik yapılan birçok çalışma sonucu benzer skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Bunlardan bazıları; Bierman ve Pierson skorlama sistemi (DSS, wheezing, siyanoz, yardımcı respiratuvar kaslarda çekilme şiddetine göre)³⁴, Respiratory Distress Assessment Instrument (RDAI) skorlama sistemi (Ekspiratuvar wheezing; inspiratuvar wheezing; wheezing lokalizasyonu; supraklavikular, interkostal,

subkostal çekilmelerin şiddetine göre)³⁵ ve bizim hastalarımızda kullandığımız skorlama sistemidir. (DSS; ekspiratuvar wheezing; inspiratuvar wheezing; retraksiyonların lokalizasyonu, genel duruma göre)³⁶

Her 100 primer enfeksiyondan 1'i hastaneye yatırılmaktadır ve bunların çoğu başvurduğunda hipoksemiktir. RSV bronşiyoliti nedeniyle interne edilen çocukların mortalitesi gelişmiş ülkelerde %0.1 ile 1 arasındadır.^{37,16} Hastaneye yattıktan sonra iyileşme genellikle 3-4 günde görülür, beklenen ortalama yatış süresi 3-7 gün kadardır. Yatan ve ayaktan izlenen hastalarda iyileşme hızlıdır. Yatan hastaların yaklaşık %7-15'inde entübasyon ve mekanik ventilasyon endikasyonları; Kalp tepe atımı (KTA) >200/dakika, periferel perfüzyon bozukluğu, letarji, iritabilite, solunum yetmezliği, hipoksi, siyanoz ve hiperkapnidir.⁴

LABORATUVAR ve TANI:

Tanı; klinik, çocuğun yaşı, birkaç gün önce geçirilen üst solunum yolu enfeksiyonu ve RSV mevsiminin ve epidemisinin varlığına göre konur. Nasal sekresyonda immunofloresan tekniği veya ELİSA ile viral ayırım hızlıca yapılabilir. Son zamanlardaki altın standart, nazal lavaj, nazal aspirasyon, nazal küretaj gibi yöntemlerle alınan materyalin direkt immünofloresan tekniği ile, dökülen respiratuvar epitel hücrelerinde RSV antijeninin belirlenmesidir.³⁸

Hücre kültürlerinde nazofaringeal salgılardan virüs izolasyonu için 3-5 gün gerekmele birlikte, sonuçlar ve duyarlılık, laboratuvarlar arasında değişmektedir; bunun nedeni, RSV'nin, enfektivitesi oda sıcaklığında ve dondurup çözündürünce hemen azalan görece labil bir virüs olması ve izolasyon yöntemlerinin çok dakik olmayı gerektirmesidir. Akut dönem ve nekahatteki serum örneklerinde serolojik testler yapılarak enfeksiyon kanıtlanabilir; ancak küçük bebeklerde enfeksiyone serolojik tanı

koymanın duyarlılığı düşüktür. RSV'nin saptanmasında polimeraz zincir reaksiyonu teknolojisi de kullanılmış olmakla birlikte, piyasada bulunmamaktadır.¹⁶

Çift serum örneğinde RSV Ig G'nin artışının (2-4 kat) gösterilmesi veya tek serum örneğinde RSV Ig M gösterilmesi önemlidir.⁴

Bronşiyolitin radyolojik bulguları nonspesifiktir. Diyafragmaların düzleşmesiyle birlikte, akciğerlerde havalanma artışı, retrosternal belirginleşme ve infiltrasyonlar genellikle interstisyel pnömoninin işaretidir. Plevral kalınlaşma ve sıvı nadiren gözlenir. Gözlendiği zaman da minimaldir. Bazı hastalar normal göğüs filmine sahip olmalarına rağmen, hospitalize edilecek kadar ağır klinik tabloda olabilirler.

İspanya'da yapılan bir çalışmada, çalışmaya katılan 617 viral alt solunum yolu enfeksiyonu olan infantın %94.3'üne PA akciğer grafisi çekilmiş ve bunların sadece %39.5'inde infiltrasyon veya atalektaziler görülmüş. Akciğer grafisinde özellik olan infantlar ise 38.5°C'nin üstünde ateşi ve 30 mg/dl'nin üstünde reaktif C protein konsantrasyonu fakat düşük RDAI skoruna³⁶ sahiplermiş.⁷

Hemogram genelde tanıda yardımcı değildir. Beyaz küre 5-24.000 hücre/mm³ arasında değişir. Oksijenasyonu değerlendirmek için kan gazı bakılabilir.

TEDAVİ:

Avrupa Topluluğu Pediatrik İnfeksiyon Hastalıkları (ESPID) üyeleri arasında 1995 yılında RSV bronşiyoliti tedavisi hakkında bir araştırma yapmıştır. Bu araştırmaya 22 ülkenin 19'u katılmıştır. Toplam 79 merkezde yapılan çalışmada yılda 7654 bronşiyolit vakası görülmüştür. (Hastane başına ortalama 97 hasta) 79 merkezin katıldığı çalışmanın %74'ü üniversite hastanesi, %15'i eğitim hastanesi ve %11'i de halk sağlığı merkezleridir. Avrupa'daki hastaneler arasında çok farklı tedavi protokolleri ortaya çıkmıştır.³⁹ (Tablo 3)

TABLO 3

| Yapılan Tedavi | Bütün hastalar | Bütün YRH | Seçilmiş YRH | Hiçbiri |
|--------------------|----------------|-----------|--------------|---------|
| Ribavirin | 0 | 16 | 34 | 38 |
| Bronkodilatatörler | 54 | 15 | 15 | 4 |
| Kortikosteroidler | 10 | 23 | 38 | 17 |

YRH: Yüksek riskli hasta (Amerikan Pediatri Akademisi'nin Enfeksiyon Hastalıkları Komitesi raporuna göre.)⁴⁰

Bronşiyolit tedavisi ile ilgili halen oluşturulmuş bir protokol yoktur. Ancak iyi bir izlem ve destek tedavisi, hastalığın tedavisindeki ana unsurlardır.

OKSİJEN TEDAVİSİ:

Head box veya maske ile verilen %35-40'lık oksijen tedavisi pek çok vakada hipoksinin, respiratuvar distresin ve ajitasyonun tedavisi için yeterlidir.

Hafif vakalar hariç, nemlendirilmiş oksijen tüm infantlara verilmelidir. Nemlendirme herhangi bir teknikle olabilir. Fakat oksijen akımının miktarı, karbondioksit retansiyonunu önleyecek minimum miktarda olmalıdır. Genelde solunum depresyonu olmaksızın verilebilir. Önemli olan hipoksik refleksi ortadan kaldırmamaktır.

Fakat oksijen tedavisi, düşük doğum ağırlıklı infantlarda bronkopulmoner displazi gelişimine yol açabilir. Gaz değişim zorluğu olan akut bronşiyolitli infantlarda hipoksemi daha şiddetli olur. Bu infantlara daha yüksek konsantrasyonda oksijen vermek, belki de karbondioksit retansiyonuna sebep olabilir. Çünkü hipoksi muhtemelen bu infantlarda solunum merkezinin major stimulatörüdür. Bu hastalarda oksijen saturasyonu sık aralıklarla takip edilmelidir. Oksijen saturasyonu %94-96

arasında olmalıdır. Ölçüm özellikle hasta sakin iken yapılmalıdır, çünkü ağırlarken veya hareketli iken saturasyon düşük ölçülebilir.

Karbondiyoksit retansiyonu, arteriyel kan gazları ile değerlendirilmelidir. Kronik karbondiyoksit retansiyonu olan hastalarda ek oksijen verilmesi, hipoksinin solunum uyarıcı etkisini ortadan kaldıracığı için bu tip hastalarda karbondiyoksit retansiyonunu daha da artırır.

SIVI TEDAVİSİ:

Solunum sıkıntısı ve öksürük nedeniyle yetersiz olan sıvı alımı düzeltilmezse dehidratasyona yol açabilir. Öksürüğün neden olabileceği kusma da dehidratasyonu artırabilir. Buna rağmen uygunsuz ADH salınımı nedeniyle hiponatremi gelişebileceğinden verilen sıvının idame sıvı ihtiyacının 2/3'si ile sınırlandırılması gerekir.

İsrail'de; 23 akut bronşiyolitli infantta yapılan bir çalışmada; bronşiyolit süresince vücut ağırlığının ortalama $\%1.9 \pm 1.4$ oranında arttığı, üriner osmolaritenin arttığı (737 ± 193 mmol/L), plazma osmolaritesinin düştüğü (275 ± 4 mmol/L), plazma ADH seviyelerinin arttığı (114 ± 225 pg/mL) ve plazma rennin aktivitesinin de arttığı ($11-55$ ng anjiotensin 1/mL/h) gösterilmiştir. Fakat artmış ADH sekresyonu ve sekonder hiperaldosteronizm ile birlikte hiperrenninemi su retansiyonu yapmalarına rağmen, serum sodyum seviyelerinde birbirlerini dengelemişlerdir⁴¹

Hava yolu obstrüksiyonunun üstesinden gelmek için gerekli olan büyük negatif intraplevral basıncın varlığında, sol ventrikülün yükü artar. Ayrıca negatif intratorasik basınç damarların etrafındaki interstiyuma iletilir. Bu da akciğerlerde sıvı birikimini artırır. Hava yolu obstrüksiyonunun eşit olmayan dağılımı bu negatif basıncı

arttırır ve sıvı birikimini arttırır. Ayrıca ADH yüksekliği, serum osmolaritesinin azlığı, idrar osmolaritesinin artması da sıvı retansiyonunun daha da artmasına neden olur.⁴²

RİBAVİRİN:

Ribavirin bir sentetik purin (guanozin) nükleozid analogudur. İn vitro olarak hem RNA, hem de DNA viruslarına etkili geniş spektrumlu bir antiviral ilaçtır.⁴³ Virostatik etkilidir. Ancak klinikte, özellikle bebekler ve çocuklarda tehlikeli pnömoni ve bronşiyolit yapan RSV ve Afrika'da endemik olarak bulunan Lassa ateşinin tedavisi için yararlıdır. Antiviral etkisi iki mekanizmaya dayanır:

1) Hücrede fosforile edilmiş ribavirin (Ribavirin 5'- monofosfat ve ribavirin 5'- trifosfat), viral DNA'nın ve DNA'nın yapımında kullanılan guanozin prekürsörlerinin sentezini bozar.

2) Ribavirin 5'- trifosfat, viral mRNA'nın konakçı hücresinin ribozomuna bağlanmasını ('Capping olayını') inhibe ederek hücrede viral protein sentezini durdurur.

RSV enfeksiyonu tedavisinde sistemik toksik etkisinden sakınmak için aerosol şeklinde solunum yoluna lokal olarak uygulanır. Bunun için ml'de 20 mg ilaç içeren (300 ml steril su içinde 6 gr ribavirini çözerek) solüsyonu hazırlanır ve ufak tanecikli aerosol şeklinde respiratör, maske veya çadır ile günde 18 saat inhale ettirilir; uygulama 3-7 gün sürer.^{44,45}

RSV titreleri genellikle bronşiyolit semptomları başladıktan sonra 3 gün içinde pik yapar, tipik olarak virus alındıktan yaklaşık 10 gün sonra bu semptomlar ortaya çıkar.⁴⁶ Ribavirinin etki mekanizması, aktif replikasyon fazında viral replikasyonu inhibe etmesidir.⁴⁷ Bu nedenle Ribavirin tedavisine erken başlamak daha yararlı olur.

Son zamanlarda ciddi RSV enfeksiyonu olan infantlarda yapılan çalışmalarda; ribavirin tedavisinin, ribavirin kullanılmayan veya plasebo verilen infantlara göre,

anlamli olarak oksijen saturasyonunu yükselttiği,^{48,49,50,51,52} mekanik ventilasyon ihtiyacini azalttiği,⁴⁵ hastanede kalma süresini kısalttiği,⁴⁵ ve pulmoner fonksiyonları düzelttiği⁵³ gösterilmiştir. Buna rağmen mekanik ventilasyon yapılmak zorunda kalınan bazı infantlar ve RSV enfeksiyonuna bağlı ciddi alt solunum yolu enfeksiyonu olan küçük çocuklarda yapılan bazı çalışmalarda da ribavirin tedavisi başarısız olmuştur.^{54,55,56,57} Yoğun bakımdaki hastalarda ribavirin tedavisinin efektif olup olmadığı halen saptanamamıştır ve bunun için yeni çalışmalar gerekmektedir.

Birçok uzmanın görüşü, ribavirin tedavisinin en son çare olarak, çok ağır hastalara verilmesinin faydalı olacaktır. Çünkü virostatik ajanlar etkilerini viral replikasyon pikinden önceki zaman diliminde göstermektedirler. Ciddi RSV bronşiyoliti olan infantlarda ise bu zaman dilimi, tanı konulduğu anda başlamalıdır.

Amerikan Pediatri Akademisi ribavirin tedavisi için bazı öneriler yayınlamıştır.⁵⁸ (Tablo 4)

Sonuç olarak en yeni antiviral tedavi aerosol olarak verilen ribavirin tedavisidir ve bu tedavide maksimum verimi almak için, RSV bronşiyolitinin teşhisinden sonra, olabildiğince erken tedaviye başlanmalıdır.⁵⁹

Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları Çalışma Grubu ribavirinin rutin kullanımını önermemektedir.⁴

Ribavirinin önemli bir sakıncası sık olarak hemoliz yapması ve anemiye neden olmasıdır. Kemik iliğini baskılayabilir.⁴²

İlaç uygulanan infantlar ve onların ebeveynleri veya bakıcıları açısından güvenilirliği konusunda pek çok şüphe olmasına rağmen, rapor edilmiş yan etkiler oldukça nadirdir. İnfantlarda bu yan etkiler cilt döküntüleri ve hafif bronkospazm olarak rapor edilmiştir.⁶⁰ Hastane personelinin riski oldukça düşük olmasına rağmen hamile kadınların ilaca maruz kalmamasına dikkat edilmelidir.^{61,62}

TABLO 4

| |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Pulmoner hipertansiyonu olan komplike konjenital kalp hastalarına, |
| <ul style="list-style-type: none">• Bronkopulmoner displazi, kistik fibroz, veya diğer kronik akciğer hastalıkları olanlara, |
| <ul style="list-style-type: none">• Önceden sağlıklı olan prematüre infantlar (<37 gestasyon haftası) ve 6 haftadan küçük infantlara, |
| <ul style="list-style-type: none">• Kazanılmış immun yetersizlik sendromu gibi altta yatan immunsupresif hastalıklar veya immunosupresif tedavi alanlar, ciddi kombine immun yetersizlik hastalık veya organ nakli olanlara, |
| <ul style="list-style-type: none">• Mekanik ventilasyona ihtiyaç duyan veya duymayan ağır hastalığı olanlara, |
| <ul style="list-style-type: none">• Hastaneye yatırılan 6 haftadan küçük veya altta yatan multiple konjenital anomalileri veya nörolojik veya metabolik hastalığı olan yüksek riskli hastalara, |

ANTİBİYOTİK TEDAVİSİ:

RSV bronşiyolitli infantlarda sekonder bakteriyel enfeksiyonlar sık değildir.⁶³

Birçok merkezde bronşiyolitli hastaların çoğunda antibiyotik tedavisinin yeri olmadığı belirtilmektedir. Aynı görüşler Avrupa'da enfeksiyon hastalıkları uzmanlarınca da kabul edilmektedir.⁶⁴

RSV'nin sebep olduğu enfeksiyonla birlikte gelişen sekonder bakteriyel alt solunum yolu hastalığı oranı sadece %1.2'dir.⁶⁵ Bu nedenle klinisyenlerin viral bir enfeksiyon tespit edildiğinde antibiyotik kullanımını engellemeleri gerekmektedir.

Buna rağmen Hollanda'daki merkezlerin 2/3'ü,⁶⁶ İsrail'deki merkezlerin de %24'ü⁶⁷ rutin olarak sistemik antibiyotik uygulaması yapmaktadır.

Rutin antibiyotik kullanımının bronşiyolitin gidişini değiştirdiği gösterilememiştir. Hatta gereksiz antibiyotik kullanımı sonucu birçok dirençli bakteri suşu ortaya çıkmaktadır.⁶⁸

RSV ya da diğer virusları teşhis etmek için hızlı diagnostik tekniklerin yokluğu, akut olarak hastalanan infantlarda hastalığın sebebinin belirsizliği ve viral enfeksiyonların sekonder bakteriyel enfeksiyonlara yol açtığı yolundaki argumanlar antibiyotik kullanımını haklı çıkarmak için kullanılmaktadır.

Ancak çok ağır hastalığı olan ve atipik özellikler gösterenler ve sepsis bulguları olan çok küçük infantlarda antibiyotik başlamak anlamlı olabilir.⁶³

Ayrıca akut otitis media işaret ve semptomları bulunan infantlara da antibiyotik tedavisi uygun olur.

BETA-ADRENERJİK RESEPTÖR AGONİSTLERİ (BETA-MİMETİKLER)

Bu gruptaki ilaçlar, bronş düz kaslarının membranındaki β_2 -adrenerjik reseptörleri uyararak bronş ve bronşiyolleri genişletir. Ayrıca bronş mukozasındaki mast hücrelerinden ve lokal havayolu iltihabının karakteristik üyesi olan eozinofil lökositlerden bronkokonstriktör mediyatörlerin salıverilmesini inhibe etmelerinin, bronkodilatör etkilerine ufak ölçüde katkısı olabilir. Beta-agonistler, β_2 reseptör aktivasyonu sonucu adenilat siklaz-sAMP sistemini stimüle ederler. SAMP, protein kinaz A'yı (sAMP'ye bağımlı protein kinazı) aktive ederek sonuçta bronş düz kas hücre membranındaki Ca^{+2} ile aktive edilen K^+ kanallarının (maksik-K kanalları)

açılmasını fasilite eder; bu olay düz kasın hiperpolarizasyonu ve gevşemesi ile sonuçlanır.

Yeterli dozda verildiklerinde bu gruptaki çeşitli ilaçların yaptıkları bronş dilatasyonunun derecesi farklı değildir. Bronkodilatör olarak eşit-etkin dozda verildiklerinde aralarındaki fark, esas olarak kardiyak β 1-reseptörleri etkileme dereceleri bakımındandır. Bazı beta mimetik ilaçlar (izoproterenol gibi) bronkodilatör olarak selektif değildirler; şu anlamda ki β 1-reseptörleri de belirgin bir derecede uyarırlar ve sık olarak ve oldukça güçlü bir şekilde kalp ile ilgili yan tesirler yaparlar; hatta bazılarının ilave olarak α -mimetik etkileri de vardır, böylece kan basıncını yükseltirler (adrenalin ve efedrin gibi). Mast hücrelerinin bütün tiplerinden, antijen-antikor reaksiyonu sonucu histamin ve diğer otakoidlerin salıverilmesini güçlü bir şekilde inhibe ederler.

Aralarındaki diğer farklar farmakokinetik özellikleri ve buna bağlı olarak veriliş yolları ve etki süreleri bakımındandır.

Beta mimetik ilaçlar ağızdan veya inhalasyonla nöbetlerin önlenmesine yönelik kronik tedavi için kullanılırlar. Bronkodilatör olarak efikasitelerinin yüksek olması bu ilaçların üstünlüğünü oluşturur; fakat uzun süre (bazen birkaç hafta) kullanılışları halinde, bronkodilatör etkilerine karşı kısmi tolerans gelişir. Birlikte glukokortikoid ilaç kullanılması kısmi tolerans gelişimini önler. Öte yandan beta-agonistler glukokortikoid hormon ve ilaçların antiastmatik etkisini önleyebilir.

Beta-mimetiklerin bronkodilatör etkinliğini azaltan diğer bir olay daha vardır. Şöyle ki, hastada hipoksiye bağlı olarak gelişmiş asidoz varsa, beta-mimetik ilaçların bronkodilatör etkisi azalır, bu durumda tedaviden önce asidozun düzeltilmesi gerekir.

Beta-mimetik ilaçların kardiyak yan tesirlerinin önemli olanları, taşikardi, palpasyon ve aritmi yapmaları ve myokardın oksijen tüketimini artırmalarıdır. Son

(kalp/akciğer eşit-etkin doz oranını) hesaplamak suretiyle bulunan selektiflik indeksleri ise in vitro preparatlardakine göre epeyi düşüktür. Örneğin kalp/akciğer eşit-etkin doz oranı bir çalışmada terbutalin için yaklaşık 5 bulunmuştur. (Wilson ve McPhilips, 1978). Bu değerler in vitro modellerde çok daha yüksektir. Aradaki farkın nedeni, in vivo durumda, selektif ilaçların vazodilatasyon yapmalarından doğan refleks kalp hızlandırıcı etkilerinin aynı yöndeki zayıf direkt etkilerini güçlendirmesidir.

Selektif etkili beta-mimetik bronkodilatör ilaçların sayısı giderek artmaktadır. Bunlardan nispeten fazla denenmiş olanlar orsiprenalin (metaproterenol), terbutalin, salbutamol, etilnoradrenalin karbuterol ve protokiloldur. Bunlar kısa etki süreli ilaçlardır. Daha sonra çıkan etki süresi uzun olan salmeterol ve formoterol bunların yerini almaktadır. Diğer beta-mimetik ilaçlarla olduğu gibi selektif etkili ilaçların bronkodilatör etkisine karşı da uzun süre kullanıldıklarında kısmen tolerans oluşur.

Selektif beta-mimetikler genellikle ağızdan sistemik olarak değil, aerosol inhalasyonu ile lokal uygulanırlar.⁶⁹ (Tablo 5)

TABLO 5

| SEMPATOMİMETİK BRONKODİLATÖRLER: FARMAKOLOJİK ETKİLERİ VE FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLERİ | | | | |
|---|--|----------------------|--------------------------------|------------------------|
| Sempatometik | Adrenerjik Reseptör Etkinliği | Uygulama Yolu | Başlangıcı (dakika) | Süre (saat) |
| Albuterol* | $\beta_1 < \beta_2$ | Oral | 30 dk | 4-8 |
| | | İnhalasyon | 5 dk | 3-8 |
| Bitolterol* | $\beta_1 < \beta_2$ | İnhalasyon | 3-4 | 5-8 |
| Efedrin | $\alpha \sim \beta_1 \sim \beta_2$ | Oral | 60 dk | 3-5 |
| | | Subkutan | >20 | 1 |
| | | İntramüsküler | 10-20 | 1 |
| Epinefrin | $\alpha \sim \beta_1 \sim \beta_2$ | İntravenöz | - | - |
| | | Subkutan | 5-15 | 1-4 |
| | | İntramüsküler | - | 1-4 |
| Etilnorepinefrin | $\alpha \sim \beta_1 < \beta_2$ | İnhalasyon | 1-5 | 1-3 |
| | | Subkutan | 5-10 | 1-2 |
| İzoetarin* | $\beta_1 < \beta_2$ | İntramüsküler | 5-10 | 1-2 |
| | | Subkutan | 5-10 | 1-2 |
| İzoproterenol | $\beta_1 \sim \beta_2$ | İnhalasyon | 5 dk | 1-3 |
| | | Dil altı | 30 | 1-2 |
| | | İntravenöz | Derhal | <1 |
| Metaproterenol | $\beta_1 < \beta_2$ | İnhalasyon | 2-5 | 0,5-2 |
| | | Oral | 30 | 4 |
| Pirbuterol* | $\beta_1 < \beta_2$ | İnhalasyon | 5-30 | 2-6 |
| | | Oral | 30 | 4 |
| Salmeterol | $\beta_1 < \beta_2$ | İnhalasyon (MDI) | 5 dk | 5 |
| Terbutalin* | $\beta_1 < \beta_2$ | İnhalasyon | 60 | 10-12 |
| | | Oral | 30 | 4-8 |
| | | Subkutan | 5-15 | 1,5-4 |
| | | İnhalasyon | 5-30 | 3-6 |

(*) Bu ajanların minör β_1 etkinliği vardır.

Kaynak: Facts and Comparisons, Loose-Leaf Drug Information Service; 1992: 173a⁷⁰

SALBUTAMOL (ALBUTEROL):

Etkisinin niteliği bakımından terbutaline benzeyen selektif bir bronkodilatördür. Bronşiyal astım ve bronşiyolit nöbetlerini önlemek için, daha çok inhalasyon şeklinde uygulanır. Ölçülü inhalatör içindeki basınçlı aerosolü her seferinde iki kez (toplam 200µg) inhale edilir; her bir puf 100 µg ilaca eşdeğerdir. Etkisi beş dakikada başlar, 30-40 dakikada maksimuma çıkar ve 4-8 saat kadar sürer. Bu şekilde günde 3-4 kez uygulanabilir. Kuru toz halinde inhalasyon yapılmaya özgü müstahzarları da yapılmıştır, bir kez de 200-400 µg dozunda inhale edilir.%0.5'lik solüsyonu nebulizör içinden inhale edilebilir veya bir ventilatör aracılığı ile intermitan pozitif basınçlı ventilasyon yöntemi ile uygulanabilir.

Ağız yolundan günde tablet şeklinde 3-4 kez 2-4 mg dozunda verilebilirse de yan tesirleri fazla olduğu için bu şekilde kullanılması tercih edilmez. Bu yoldan kullanılmak üzere oral osmotik terapötik sistem şeklinde yavaş salıverilen (uzun etkili) tablet içinde günde bir kez 8 mg veya iki kez 4 mg verilebilir.⁶⁹

Nebülizör ile veya hazne aygıtı olan bir ölçülü dozlu inhaler (MDI) ile elde edilen klinik etki karşılaştırılabilir düzeydedir. Akut, şiddetli hava yolu obstrüksiyonu olan hastalarda kullanılması gereken aerosol halindeki beta agonisti dozunun daha az şiddetli stabil hava akımı obstrüksiyonu olan hastalarda gerekli olandan daha yüksek olduğunu düşündüren kanıtlar mevcuttur. Salbutamol (2.5 mg/doz) ya da metaproterenol (15 mg/doz) gibi selektif β2 agonistleri izoetarine (5 mg/doz) yeğlenir. Nebülizerin hazne aygıtlı MDI'ye göre güç oranı 7/1'dir, bu nedenle 2.5 mg'lık salbutamol ile nebulizasyon, kabaca her bir sıkımda 90 µg veren bir salbutamol MDI'nin 4-12 sıkımına eşdeğerdir. (MDI için eşdeğer doz aralığı 0.36-1.08 mg'dır).

Normal bir kişide MDI dozunun yalnızca %10'u alt hava yollarına ulaşır; hava akımı obstrüksiyonu olan hastalarda ise %6'sı alt hava yoluna, %3'ü de hava yollarının en distal bölümüne ulaşır. Hazne aygıtının kullanılması bu miktarı kabaca iki katına çıkarır.⁷¹

Salbutamol'ün yan tesirleri diğer beta-agonistlerinkine benzer. Salbutamol'ün santral sinir sistemi üzerinde de etkisi vardır. Çocuklarda yan tesir olarak hiperaktivite ve manik davranış oluşturduğu görülmüştür. İntravenöz infüzyonu psikotik depresyonlu hastalarda antidepresan etkinlik gösterebilir. Salbutamol inhalasyonunun, oluşturduğu öfori verici etki nedeniyle astımlı olmayan kişiler tarafından suistimal edildiği belirtilmiştir.⁶⁹

BRONŞİYOLİTTE BRONKODİLATÖR TEDAVİ:

Bronkodilatörler, bronşiyolit tedavisinde 1950'lerden beri çok sık kullanılmasına rağmen,⁷² bronkodilatörlerin etkisi hakkında ikna edici veriler azdır.

Pediyatrik İnfeksiyon Hastalıkları Avrupa Topluluğu'nun (ESPID) 1995 yılında yaptığı araştırmada, hemen hemen katılan tüm merkezlerdeki doktorların bronkodilatör tedavisini kullandığını yayınlamıştır. Bu merkezlerin sadece %5'i bronkodilatör ilaçları hiçbir zaman kullanmadıklarını, %17'si bütün yüksek riskli hastalarda ve %17'si de bazı yüksek riskli gruplarda kullandıklarını belirtmişlerdir. Birçok bronkodilatör ilaç, çeşitli varyasyonlarda kullanılmıştır. Bununla beraber en sık tercih edilen ilacın Salbutamol olduğu ortaya çıkmıştır. (%77 merkezde)³⁹

1996'da yapılan bir meta-analizde acil ünitelerinde yapılan bronşiyolit tedavisinde aerosol şeklinde verilen bronkodilatör tedavisinin etkili olduğu gösterilmiştir.⁷³ Aynı çalışmada hospitalize edilen çocuklardaki etkisinin bilinmediği ve etki süresinin kısa olduğu belirtilmiştir. Aynı şekilde Toronto'da yapılan bir meta-

analizde bronkodilatör tedavisinin hafif ve ağır bronşiyolitte kısa süreli bir düzelme yaptığı belirtilmiştir.⁷⁰ Goh ve arkadaşları ise Singapur'da yaptıkları çalışmada bronkodilatörlerin hastalığın seyrini değiştirmedeği ve bu nedenle bronşiyolit tedavisinde etkili olmadıklarını savunmuşlardır.⁷⁴ Bronkodilatör tedavisinin sadece klinik cevap veren hastalarda düşünülmesi ve sürdürülmesi gerektiği vurgulanmıştır.⁶⁹ İtalya'da yapılan bir çalışmada da bronkodilatör ilaç dozunun erişkin dozuna eşit veya daha yüksek dozda verilmesinin gerektiği belirtilmiştir.

Başka araştırmacılar ise epinefrin ve rasemik epinefrin tedavisinin, şu ana kadar çalışılan ana ilaç olan albuterole göre daha etkili olduğunu belirtmişlerdir.^{75,76} Benzer olarak 2001 yılında Şili'de yapılan bir çalışmada nebulize epinefrin tedavisinin, nebulize salbutamol tedavisine göre daha etkili olduğu ve ikisinde eşit olarak emniyetli olduğunu belirtmişlerdir.⁷⁷

2001 yılında yapılan başka bir çalışmada nebulize epinefrinin solunum sistemi direncini erttirdiği, fakat oksijenizasyon ve ventilasyon sayısına etki etmediği belirtilmiştir.

Wright ve arkadaşlarının 2002 yılında yaptıkları çalışmada rasemik veya L-epinefrin verilen hastaların 3 saatlik bir tedaviden sonra güvenle acil servisten taburcu edilebileceğini ve hastaneye yatış oranının azalacağını göstermişlerdir.⁷⁸

Son olarak bronşiyolit tedavisi hakkında pratik ve klinik rehberlere dayalı ulusal ve uluslararası konsensus oluşturulmasına büyük ihtiyaç vardır.⁷⁹

KORTİKOSTEROİDLER:

Kortikosteroidler, hava yollarının çeşitli bronkokonstriktör etkenlere karşı hiperreaktifliğine yol açan ve bazı araştırmacılara göre astım patogeneğinde primer nedeni teşkil eden mukozadaki inflamasyonu suprese ederler (antiinflamatuvar etki).

Ayrıca mukozadaki ödemi azaltırlar ve bronş düz kaslarındaki beta-adrenerjik reseptörlerin adrenerjik nörotransmitere ve hormona (noradrenalin ve adrenalin) duyarlılığını artırır. Bu reseptörleri aktive ederek bronşları genişleten ve bronkokonstriktör stimullara karşı koruyucu etki yapan beta-mimetik ilaçlara karşı tolerans gelişmesini önlerler. Bu özellikleri nedeniyle, hava yolları düz kaslarındaki hiperreaktiviteyi azaltırlar veya ortadan kaldırır.

Bronkodilatör etkileri yoktur. Etkileri bronkodilatör ilaçlarındakinden farklı olarak hemen başlamaz. Deney hayvanlarının akciğer homojenatlarında, rayoligand bağlama yöntemi ile yapılan incelemelerde dokuda beta-reseptörlerin dansitesini ve böylece hücrelerin beta-mimetik etkenlere reaksiyon yeteneğini artırdıkları saptanmıştır. Ayrıca, noradrenalin ve adrenalinin ekstanöronal uptake'ini inhibe ederler.

Antiinflamatuvar etki mekanizmaları: Havayolları mukozasındaki antiinflamatuvar etkileri, iltihaba katkıda bulunan hücrelerin çekirdeğindeki gen transkripsiyonu olaylarını inhibe etmek suretiyle,

- 1) İltihap mediyatörleri olan sitokinlerin endotelin-1'in sentezini yapan enzimlerin,
- 2) Nitrik oksit (NO) sentezini yapan indüklenebilir NO sentetazın,
- 3) İnflamatuvar prostaglandinlerin, tromboksan A2'nin ve lökotrienlerin,

Sentezinde rol oynayan siklooksijenaz-2 (COX-2) ve lipooksijenazın ekspresyonunu azaltmalarına bağlıdır.

İltihap dokusunda oluşan proinflamatuvar sitokinler, iltihap hücrelerinde, bir transkripsiyon faktörü olan aktivatör protein-1'i (AP-1) aktive ederek iltihap mediyatörlerinin sentezine (ekspresyonunu) arttırırlar. Aktive edilmiş glukokortikoid

reseptör (GR) proteini ise çekirdekte AP-1 ile inaktif protein-protein kompleksi yaparak proinflamatuvar sitokinlerin sentezini inhibe eder. Örneğin akciğerdeki ve periferik kandaki insan monositlerinde tümör nekrotizan faktör- α (TNF- α) ve forbol esterleri tarafından aktive edilen AP-1'in hedef DNA ardışımına bağlanması olayı glukokortikoidler tarafından inhibe edilir. Bunun tersi de doğrudur; yani AP-1'de glukokortikoidlerin etkisini azaltır. Dokuda aşırı miktarda AP-1 oluşmuşsa glukokortikoidlere resistans (steroid resistansı) meydana gelebilir.

Aerosol şekilleri yapılmış olan glukokortikoidler; beklometazon dipropionat, flutikazon propionat, budesonid ve flunisolid'dir. İnhalasyonla uygulanan glukokortikoidler ufak dozda güçlü lokal etki yaptıklarından bunların absorpsiyonuna bağlı sistemik yan tesirler, ağızdan veya parenteral verilen glukokortikoidlerinkine göre belirgin derecede zayıf, sayıca az ve seyrek olur. Uzun süre uygulanan glukokortikoidlerin en ciddi yan tesiri olan adrenal korteks supresyonu veya atrofsi optimal dozlarıyla genellikle olmaz.

Aerosol şeklinde uygulamada en sık görülen yan tesirler; disfoni, öksürük ve oral kandidiyazistir. İnhalasyondan sonra su ile ağız ve boğaz gargarası yapılarak orofarenkse yapışan ilacın uzaklaştırılması bu yan tesirlerin olasılığını azaltır.⁶⁹

Sistemik yan tesirlerden bazıları şunlar olabilir:

- Hipotalamus-hipofiz-böbreküstü ekseninin baskılanması,
- Kemik metabolizması üzerine istenmeyen etkiler (osteoporoz gibi),
- Çocuklar ve ergenlerde büyüme geriliği,
- Ekimoz ve deride incelme,
- Psikolojik değişiklikler,
- Oküler hipertansiyon ve geniş açılı glokom,
- Katarakt oluşumu.

BRONŞİYOLİTTE KORTİKOSTEROİD TEDAVİSİ:

Bronşiyolit tedavisindeki yeri tartışılmakla birlikte Avrupa Birliği Pediatrik İnfeksiyon Hastalıkları Grubu'nun 1997 yılında yaptıkları 22 ülkeden 137 merkezin katıldığı araştırmada; katılan merkezlerin sadece %19'unun hiç kortikosteroid kullanmadığını, bunun yanında %11 merkezin bütün hastalara, %26 merkezin de yüksek riskli hastalara kortikosteroid tedavisi verdiği açıklanmıştır.⁸⁰

Aynı çalışmada kortikosteroid uygulama yolu olarak; %24 merkezin inhalasyon, %18'inin parenteral (çoğunlukla intravenöz), %6'sının oral, %52'sininde kombinasyon şeklinde (inhalasyon, parenteral ve/veya oral) tercih ettiği belirtilmiştir.⁸⁰

1961 yılında Oski yaptığı bir çalışmada kortikosteroid tedavisinin etkinliğinin iyi olduğunu ve hastalığın seyrini olumlu yönde etkilediğini göstermiştir.⁸¹ Bu çalışmanın sonucuna göre oksijen ihtiyacında anlamlı bir azalma olmuş ve hastanede kalma süreleri anlamlı bir şekilde azalmıştır. Ancak bu çalışmaya 20 infant alınmış olup bunların 9'u Dexametazon ve 11'i plasebo almıştır.

2000 yılında Kajosaari ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada inhale kortikosteroid tedavisinin akut atak boyunca ve sonrasında etkili olduğunu ve astım gelişme riskini azaltabileceğini belirtmişlerdir.⁸²

Battistini'nin yazdığı bir makalede kortikosteroidler ve β 2-agonist ilaçların birlikte kullanıldıklarında etkiyi artırabileceklerini ve bu ilaçların kullanımının bırakılmasının bir hata olacağını belirtmiştir. Aynı makalede steroidlerin en güvenli ve terapötik yollarının oral ve parenteral yollar olduğunu ancak inhale kortikosteroidlerin sadece daha hafif vakalarda ve kronik astımda kullanıldan daha yüksek dozda verilmesinin daha uygun olabileceğini belirtmiştir.⁸³

Tal ve arkadaşlarının 1983 yılında yaptıkları çalışmada Salbutamol ve Dexametazon kombinasyonunun bronşiyolit tedavisinde kullanılmasının olası bir avantaj olduğunu ve kombinasyon tedavisinin tek başına Salbutamol, tek başına Dexametazon ve tek başına plasebo tedavisinden anlamlı bir şekilde daha etkili olduğunu göstermişlerdir.⁸⁴ Bunun aksine Klassen ve arkadaşları 1997 yılında Journal of Pediatrics dergisinde yayınlanan çalışmalarında Salbutamol kullanılan bronşiyolitli infantlarda dexametazon tedavisinin hiçbir etkisinin olmadığını ve kullanılmaması gerektiğini savunmuşlardır.⁸⁵

2002 yılında yapılan bir çalışmada hastaneye akut bronşiyolit tanısı ile başvuran ve interne edilmeyen 24 aydan küçük infantlara 1 mg/kg tek doz oral Dexametazon tedavisi verilmiş. 4 saat sonra tekrar değerlendirilen infantlarda hastaneye yatış ve klinik olarak plasebo grubuna göre anlamlı derecede iyileşme gözlemlenmiş.⁸⁶

Bunların yanında birçok yayında steroid tedavisinin etkinliği olmadığı gösterilmiştir.^{87,88,89,90}

DİĞER TEDAVİLER:

Buhar tedavisinin akut bronşiyolit tedavisinde etkili olduğuna dair veri yoktur.⁹¹

F glikoproteinine karşı olan monoklonal antikorlar hayvan modellerinde efektif bulunmuştur. Bu da infantlarda da etkili olabileceği konusunda ümitleri arttırmıştır.⁹²

RSV, interferonu indüklemeye zayıf ve interferon etkilerine oldukça hassastır. İnterferon α uygulamasının bronşiyolitli infantlarda yararlı olabileceğini düşündürmüştür ancak klinik çalışmalarda anlamlı bir yarar saptanmamıştır.

Webb ve arkadaşları akut bronşiyolitli çocuklarda göğüs fizyoterapisinin etkinliğini araştırmışlar, 44 çocuğa günde iki defa 5 ayrı postürel drenaj pozisyonunda 3'er dakika fizyoterapi uygulanmış. 46 fizyoterapi uygulanmayan bronşiyolitli çocukla yapılan karşılaştırmada tedaviye yanıtta anlamlı bir fark bulamamış ve sonuç olarak göğüs fizyoterapisinin tedavide etkili olmadığı görüşüne varmışlardır.⁹³

İMMÜNÖTERAPİ:

RSV'nin sebep olduğu bronşiyolitte başka bir strateji de yüksek titrede immünoglobulin uygulamasıdır. Bir randomize, çift kör çalışmada, daha önce sağlıklı olan ve RSV'ye bağlı alt solunum yolu enfeksiyonu geçiren infant ve küçük çocuklara 1500 mg/kg RSV immünoglobulini (RSVIG) veya plasebo verilmiş.⁹⁴ Başka bir randomize, çift kör çalışmada da aynı dozda RSVIG veya plasebo verilmiş, fakat konjenital kalp hastalığı, kronik akciğer hastalığı olan veya prematüre doğan (<32 gestasyon haftası) yüksek riskli infantlar ve küçük çocuklar seçilmiş.⁹⁵ İki çalışma da, RSVIG'nin güvenli olduğunu ve nasofarengeal sekresyonlardaki viral yükü azattığını göstermiş. Fakat RSVIG ve plasebo grubu arasında anlamlı bir fark bulunamamış. RSVIG alan yüksek riskli hastalarda faydalı olduğuna dair bir veri bulunmamaktadır.

Bir RSV monoklonal antikoru olan ve intamüsküler olarak uygulanan Palivizumab da RSV'ye bağlı alt solunum yolu enfeksiyonu olan yüksek riskli infant ve küçük çocuklarda denenmiş ve plasebo ile karşılaştırılmış, nazofarengeal sekresyonlardaki viral yükü azaltmasına rağmen, hastanede yatış süresini engellemede anlamlı bir fark bulunamamıştır.⁹⁶

Hem RSVIG hem de Palivizumab, bronkovasküler displazi ya da prematüre (<35 gestasyon haftası) olan 24 aylıktan küçük bebeklerde RSV hastalığından korunma sağlaması amacıyla kullanılması Amerikan Pediatri Akademisi Enfeksiyon Hastalıkları

Komitesi tarafından onaylanmıştır.RSV enfeksiyonunun tedavisi amacıyla RSVIG ya da Palivizumab kullanımı ise onaylanmamıştır.⁹⁷

RSVIG, RSV mevsiminden hemen önce ve mevsim boyunca ayda bir kez, 15 ml/kg (750 mg/kg) dozunda uygulanır. Palivizumab RSV mevsimi boyunca ayda bir kez im olarak, 15 mg/kg dozunda verilir.⁹⁸ Palivizumab ve RSVIG endikasyonları tablo 6'da belirtilmiştir.

TABLO 6 (4)

Önerilen; (özellikle RSV mevsiminde, aylık iv RSVIG veya aylık im palivizumab

- Bronkopulmoner displazi; <2 yaş
- Diğer kronik akciğer hastalıkları; <2 yaş
- <32 haftalık prematürel; <12 ay

Yarar görmesi olası durumlar;

- 32-35 haftalık prematürel; (ek risk faktörü varsa)
- Ağır immün yetersizlik durumu (aylık IVIG alıyorsa RSV mevsiminde normal IVIG yerine RSVIG önerilir.

PROGNOZ:

Akut bronşiyolit geçiren infantların çoğunda prognoz oldukça iyidir. Bronşiyolitli bebekler hastaneye yatırıldıklarında her ne kadar ağır hasta gözükseler de, uygun bir destekleyici tedavi ile klinik olarak 3-4 gün içinde iyileşirler. Çoğu infantın solunum hızı, arteriyel O₂ ve CO₂ basınç parametreleri, hastalıktan 2 hafta sonra tekrar değerlendirildiğinde normal sınırlarda bulunmuştur.

Son yıllarda mortalite hızı %1'den az olarak bildirilmiştir.⁴² Ancak, riskli infantlarda mortalite hızı da yüksektir. Örneğin konjenital kalp hastalığı olan

infantlarda mortalite %37 olarak belirtilmiştir.⁹⁹ Destek tedavisindeki yeni ilerlemelerle riskli infantlardaki bu yüksek mortalite hızı % 4 gibi düşük değerlere inmiştir.¹⁰⁰

Bazı infantlarda apneyi izleyen ani klinik bozulma gözlenir. Sebebi tam bilinmemekle birlikte, üst havayolu obstrüksiyonu ve hipoksinin olayı aktive ettiği düşünülmektedir. Bu hastalarda arteriyel kan gazlarının sık moniterizasyonu, progresif bir CO2 retansiyonu olmadığını göstermektedir.

Roones ve Williams; RSV bronşiyolitli infantları 2-7 yaş arasında tekrar değerlendirdiğinde, yarısından fazlasında wheezing epizodlarının devam ettiğini gözlemlemişlerdir. Sigurs ve arkadaşları da hastaneye yatırılacak kadar ağır bronşiyolit hikayesi olan infantların, 7 yaşına geldiklerinde astım gelişimi ve allerji duyarlılıklarında artma olduğunu ve bu sonuçların RSV'nin astım gelişimi ve allerjiye sebep olan mekanizmalarını etkilediği teorisini desteklediğini açıklamıştır.¹ Benzer şekilde Martin Mateos'un 2001 yılında yazdığı makalesinde RSV'ye bağlı ciddi bronşiyolit enfeksiyonunun atopik kişilerde daha sık ortaya çıktığını ve daha önce RSV bronşiyoliti geçirenlerde, geçirmeyenlere göre ekstrinsik astım ortaya çıkmasının daha sık görüldüğünü belirtmiştir.¹⁰¹

Bütün bu çalışmalara karşı Kneyber ve arkadaşları RSV bronşiyoliti geçiren çocukların 5 yıl veya daha fazla takip sonrası, astım gelişimi açısından kontrol grubuna göre anlamlı bir fark bulamamışlardır. Bu nedenle RSV bronşiyolitinin ileri hayatta atopik astıma sebep olmayacağını ileri sürmüşlerdir.¹⁰²

Van Woensel ve arkadaşları da ileri yaşlarda bronşiyolit sonrası astım gelişebileceğini savunan çalışmaları baz alarak bronşiyolit sırasında kullanılan oral prednizolonun ileriki yaşlarda astım gelişimini önleyip önlemediğini araştırmışlardır. Çalışmalarının sonucunda akut RSV bronşiyoliti sırasında 1 mg/kg/gün 7 gün oral prednizolon kullanan grup ile plasebo kullanan grup arasında ileri yaşlarda astım

gelişimi açısından bir fark bulamamışlar ve RSV bronşiyoliti sırasında prednizolon kullanımının, astımı ve bronşiyolit sonrası gelişen wheezingi önlemediğini açıklamışlardır.¹⁰³

B2 AGONİST İLAÇLARIN POTASYUM DÜŞÜRÜCÜ ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI:

Beta-agonistler, β_2 reseptör aktivasyonu sonucu adenilat siklaz-sAMP sistemini stimüle ederler. sAMP, protein kinaz A'yı (sAMP'ye bağımlı protein kinazı) aktive ederek sonuçta bronş düz kas hücre membranındaki Ca^{+2} ile aktive edilen K^+ kanallarının (maksik-K kanalları) açılmasını fasilite eder; bu olay düz kasın hiperpolarizasyonu ve gevşemesi ile sonuçlanır. K^+ kanal aktivitesi, dinlenme halinde olan membran potansiyelinde ve havayolu düz kas hücrelerinin elektriksel uyarılmasında çok önemli bir rol oynamaktadır.¹⁰⁴

Bir β_2 agonist olan salbutamol de aynı mekanizmayla K^+ kanallarının açılmasına sebep olarak kan K^+ seviyelerinde düşüşe neden olabilir.

β_2 agonist ilaçların siklik AMP üzerinden K^+ kanallarına etkisini araştırmak üzere birçok çalışma yapılmıştır. Scott ve arkadaşlarının kültüre edilmiş insan havayolu düz kas hücreleri üzerinde yaptıkları çalışmada β_2 agonistlerin bütün hücrelerde sAMP düzeylerini ve sAMP'e bağımlı elemanın sebep olduğu gen ekspresyonunu artırdığını göstermişlerdir.¹⁰⁵

Coats'ın anestezi altındaki tavşanlar, fareler ve hint domuzunda yaptıkları bir çalışmada α agonist ilaçların kan K^+ seviyesini yükselttiğini, K^+ seviyelerindeki düşüşün sadece β agonist ilaçlarla olduğunu göstermiştir. Ancak adrenoseptör agonisti ilaçların kan K^+ seviyeleri üzerine etkisinin türler arasında farklılıklar taşıdığını göstermişlerdir.¹⁰⁶

Chang'ın sıçan diyafragmaları üzerinde yaptığı bir araştırmada, salbutamolün β_2 reseptörlerini etkileyerek mikrovasküler kan akımını artırdığını ve vazodilatasyona sebep olduğunu ve başka bir deneyde de bir beta-bloker olan propranol'ün salbutamolün yaptığı vazodilatasyonu inhibe ettiğini göstermiştir. Aynı çalışmanın sonucunda K^+ kanallarının inaktif dinlenme halindeki (kasılı olmayan) diyafragmatik mikrosirkülasyonda ve vazodilatasyonda etkili olmadığını, ancak β_2 agonist ilaçların verilmesi ile parsiyel olarak aktivelebileceğini ve vasküler düz kas hücrelerinde sAMP artışına sebep olabileceğini açıklamıştır.¹⁰⁷

Bütün bu çalışmalar salbutamolün bronşlardaki bronkodilatasyona, mikrovasküler kan akımındaki artışa ve vazodilatasyona, K^+ kanallarını açarak sebep olabileceğini ve buna bağlı olarak kan potasyum seviyelerinde düşüğe sebep olabileceğini göstermektedir. Benim bu çalışmadaki amacım nebulize salbutamol kullanılan bronşiyolitli hastalarda kan potasyum seviyesindeki değişiklikleri göstermektir.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya 01-12-2001 ile 01-04-2002 tarihleri arasında Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'ne akut bronşiyolit ön tanısı ile yatırılan 53 olgu alındı. Olguların yaşları 0-24 ay arasında değişmekte olup 32'si erkek, 21'i kızdı.

Prospektif, kör ve randomize çalışmaya dahil edilen hastaların özellikleri Tablo 7'de sıralanmıştır.

TABLO 7

1. 0-24 ay arası yaş grubu,
2. Akut başlangıç,
3. Zeminde kronik akciğer hastalığı, kistik fibroz, konjenital kalp hastalığı vb. hastalık olmaması,
4. Bronkodilatör veya kortikosteroid ilaç kullanmaması,
5. Fizik muayene ve radyolojik bulguların bronşiyoliti desteklemesi,

Bu kriterleri taşıyan hastalar Tablo 8'de verilen Wang ve arkadaşlarının yapmış olduğu skorlama sistemine göre değerlendirildi.

Hastalar klinik skorlama sistemine göre hafif, orta ve ağır olmak üzere üç gruba ayrıldı. Çalışmaya orta ve ağır derecede skorlama puanı olan olgular dahil edildi. Her bir olgu rastgele numaralandırıldı.

TABLO 8⁽¹⁰⁸⁾

| Skor | 0 | 1 | 2 | 3 |
|-------------|-----|----------------|----------------------------|--|
| DSS | <30 | 30-45 | 45-60 | >60 |
| Wheezing | Yok | Ekspiryum sonu | Tüm ekspiryum | Ekspiryum + inspiryum |
| Retraksiyon | Yok | Subkostal | İnterkostal + subkostal | İnterkostal + subkostal + burun kanadı solunumu |
| Genel durum | İyi | Orta | Kötü | Ağır |

Hafif: 0-4 puan (Çalışmaya alınmadı.)

Orta: 5-8 puan (İnterne edilerek çalışmaya alındı.)

Ağır:9-12 puan (İnterne edilerek çalışmaya alındı.)

Olgular iki gruba ayrıldı. 1. gruba klinik skorlamaya göre orta derecede skoru olan infantlar dahil edildi. 2. gruba klinik skorlamaya göre ağır derecede skoru olan infantlar dahil edildi.

Hastalar interne edildikten sonra hiçbir tedavi almadan kan alınarak, *glukoz*, *potasyum ve CPK-MB* değerleri Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Merkez Biyokimya Laboratuvarı'nda *Hitachi PPI Modüler* marka otoanalizör ile ölçüldü.

1. gruba klinik durumuna göre değişik aralıklarla (2-3-4 saat aralarla) 0,15 mg/kg/doz salbutamol nebule *Omron C-1 Flentio* marka nebulizatör ve yüz maskesi ile uygulandı.

2. gruba yine klinik durumuna göre değişik aralıklarla (2-3-4 saat aralarla) 0,15 mg/kg/doz salbutamol nebule ve 0,5 mg/2cc flutikazon propiyonat nebule'den, kilo ve yaş ayırt etmeksizin günde iki doz 250 µg/doz (1 cc) aynı nebulizatör ve yüz maskesi ile uygulandı. (Tablo 9)

TABLO 9

| | Salbutamol | Flutikazon propiyonat | Klinik Skor |
|----------------|--|------------------------------------|--------------------|
| 1. Grup | 0,15 mg/kg/doz (2-3-4 saat ara ile) | Yok | Orta |
| 2. Grup | 0,15 mg/kg/doz (2-3-4 saat ara ile) | 250 µg/doz (1 cc) (Günde 2 kez) | Ağır |

1. gruba 4 doz salbutamol nebule uygulandıktan 2 saat sonra kanları alınarak kontrol *glukoz,potasyum ve CPK,MB* değerleri ölçölmek üzere Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Merkez Biyokimya Laboratuvarı'na gönderildi.

2. gruba da 4 doz salbutamol nebule uygulandıktan 2 saat ve en az bir kez flutikazon propiyonat nebule uygulandıktan sonra kanları alınarak kontrol *glukoz,potasyum ve CPK,MB* değerleri ölçölmek üzere Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Merkez Biyokimya Laboratuvarı'na gönderildi.

Hastanede yatış süresince olgulara destek tedavisi (Oksijen ve sıvı tedavisi) dışında herhangi ek bir tedavi uygulanmadı.

BULGULAR:

Çalışmaya akut bronşiyolitli toplam 53 infant dahil edildi. Olgular rastgele numaralandırılarak yukarıda belirtildiği gibi klinik skorlamaya göre iki gruba ayrıldı. 1. gruba klinik skorlamaya göre orta derecede skoru olan infantlar dahil edildi. 2. gruba klinik skorlamaya göre ağır derecede skoru olan infantlar dahil edildi.

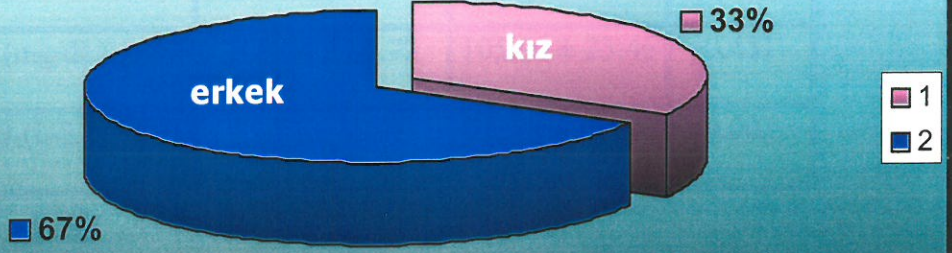
Tablo 10'da iki grubun demografik özellikleri karşılaştırıldı.

TABLO 10

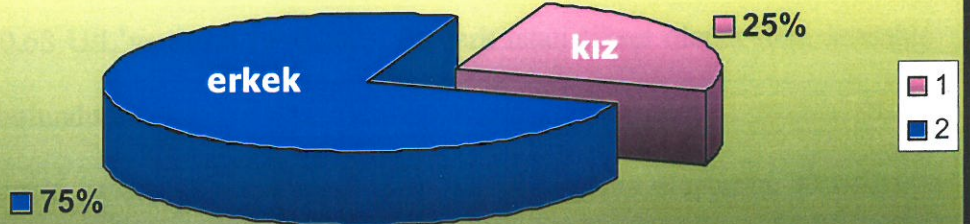
| | 1. Grup (n=33) | 2. Grup (n=20) | p |
|--|---------------------------|---------------------------|--------------|
| Yaş (ay) | 5.74 ± 5.35 | 8,05 ± 4.71 | 0.118 |
| Cinsiyet E/K | 22/11 | 15/5 | 0.758 |
| Atak sayısı | 1.69 ± 0.80 | 1.60 ± 1.09 | 0.713 |
| Daha önce bronkodilatör kullanımı | (-) | (-) | |

İki grup arasındaki yaş ortalamalarının ve atak sayısının karşılaştırılması unpaired t testine, cinsiyet oranlarının karşılaştırılması da Fischer's exact teste göre yapıldı. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. 2. grubun cinsiyet oranları Grafik 1 ve 2'de gösterilmiştir.

GRAFİK 1
GRUP 1'İN CİNSİYET YÜZDELERİ



GRAFİK 2
GRUP 2'NİN CİNSİYET YÜZDELERİ



Önce çalışmaya katılan bütün infantların salbutamol öncesi ve 4 doz salbutamol sonrası kan potasyum, glukoz ve CPK-MB değerleri alındı. Flutikazon alıp almadığı önemsenmedi. Değerler paired t testi kullanılarak karşılaştırıldı, two-tailed p değeri hesaplandı. (Tablo 11)

TABLO 11 (1. Grup + 2. Grup)

| | Salbutamol öncesi | 4 doz sonra | p |
|------------------|-------------------|----------------|-------|
| Potasyum (mEq/L) | 4.53 ± 0.59 | 4.37 ± 0.66 | 0.065 |
| Glukoz (mg/dL) | 109.64 ± 40.72 | 105.00 ± 23.46 | 0.431 |
| CPK-MB (U/L) | 31.13 ± 13.98 | 26.58 ± 10.68 | 0.002 |

Flutikonazon alıp almadığı ayırt edilmeksizin yapılan değerlendirmede salbutamol öncesi ortalama kan potasyum seviyesi 4.53 ± 0.59 mEq/L iken 4 doz salbutamol sonrası 4.37 ± 0.66 mEq/L'ye düştü ($p=0.065$). Fakat potasyum seviyesindeki bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Aynı şekilde ortalama kan glukoz seviyesi 109.64 ± 40.72 mg/dL iken 105.00 ± 23.46 mg/dL'ye düştü ($p=0.431$). Bu fark da istatistiksel olarak anlamlı değildi.

CPK-MB değerlerini karşılaştırdığımızda; ortalama değer 31.13 ± 13.98 U/L iken 26.58 ± 10.68 U/L'ye düştü ($p=0.002$). Bu fark istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı olarak bulundu.

Bir sonraki basamakta sadece salbutamol alan 1. grubu oluşturan, 33 infantın salbutamol öncesi ve 4 doz salbutamol sonrası kan potasyum, glukoz ve CPK-MB değerleri paired t testi kullanılarak karşılaştırıldı. Two-tailed p değeri hesaplandı. (Tablo 12)

TABLO 12 (1. Grup)

| | Salbutamol öncesi | 4 doz sonrası | p |
|-------------------------|-------------------|----------------|-------|
| Potasyum (mEq/L) | 4.48 ± 0.65 | 4.36 ± 0.69 | 0.299 |
| Glukoz (mg/dL) | 107.27 ± 45.96 | 105.67 ± 23.51 | 0.798 |
| CPK-MB (U/L) | 27.57 ± 11.15 | 24.45 ± 8.71 | 0.073 |

1. grubun salbutamol öncesi ortalama kan potasyum seviyesi 4.48 ± 0.65 mEq/L iken 4 doz salbutamol sonrası 4.36 ± 0.69 mEq/L'ye düştü. Bu değişiklik istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.299$).

Salbutamol öncesi ortalama kan glukoz seviyesi 107.27 ± 45.96 mg/dL iken 4 doz salbutamol sonrası 105.67 ± 23.51 mg/dL'ye düştü, bu değişiklik de istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.798$).

Salbutamol öncesi ortalama kan CPK-MB seviyesi 27.57 ± 11.15 U/L iken 4 doz salbutamol sonrası 24.45 ± 8.71 U/L'ye düştü. Yukarıda flutikazon alıp almaması ayırt edilmeksizin yapılan değerlendirmedeki anlamlı düşüşün tersine, 1. grubun CPK-MB değerlerindeki düşüş p değerinin 0.05'e çok yakın olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.073$).

2. grubu oluşturan 20 infantın (Flutikozan propiyanat + salbutamol) salbutamol öncesi ve 4 doz salbutamol sonrası kan potasyum, glukoz ve CPK-MB değerleri paired t testi kullanılarak karşılaştırıldı. Two-tailed p değeri hesaplandı. (Tablo 13)

TABLO 13 (2. Grup)

| | Salbutamol öncesi | 4 doz sonrası | p |
|-------------------------|--------------------------|----------------------|----------|
| Potasyum (mEq/L) | 4.62 ± 0.49 | 4.39 ± 0.64 | 0.098 |
| Glukoz (mg/dL) | 113.55 ± 30.89 | 104.55 ± 23.98 | 0.321 |
| CPK-MB (U/L) | 37.00 ± 16.36 | 30.10 ± 12.79 | 0.013 |

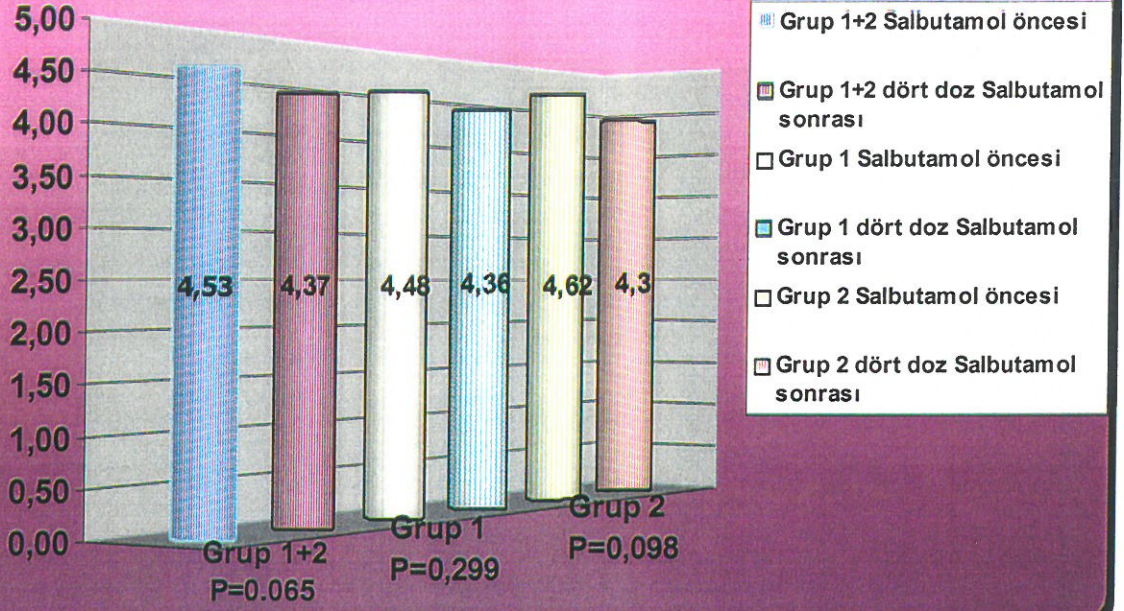
2. grubun salbutamol öncesi ortalama kan potasyum seviyesi 4.62 ± 0.49 mEq/L iken 4 doz salbutamol sonrası 4.39 ± 0.64 mEq/L'ye düştü, bu düşüş de istatistiksel olarak anlamlı olarak bulunmadı ($p=0.098$).

2. grubun ortalama kan glukoz seviyesi ise salbutamol öncesi 113.55 ± 30.89 mg/dL iken 4 doz salbutamol sonrası 104.55 ± 23.98 mg/dL'ye düştü. Bu değişiklikte istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p=0.321$).

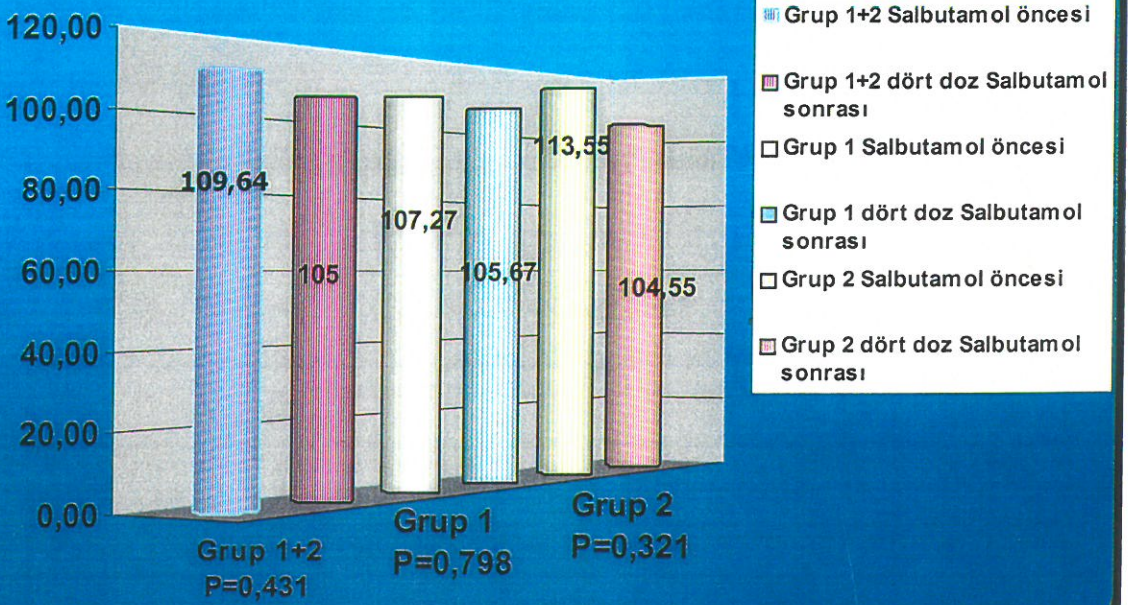
2. grubun salbutamol öncesi ortalama kan CPK-MB seviyesi 37.00 ± 16.36 U/L iken 4 doz salbutamol sonrası 30.10 ± 12.79 U/L'ye düştü. Bu düşüş bütün infantları kapsayan değerlendirmedekine paralel olarak ileri derecede anlamlı bulundu ($p= 0.013$).

Bütün gruplardaki salbutamol öncesi ve 4 doz salbutamol sonrası, kan potasyum, glukoz ve CPK-MB değerleri grafiklerle gösterildi. (Grafik 3,4,5)

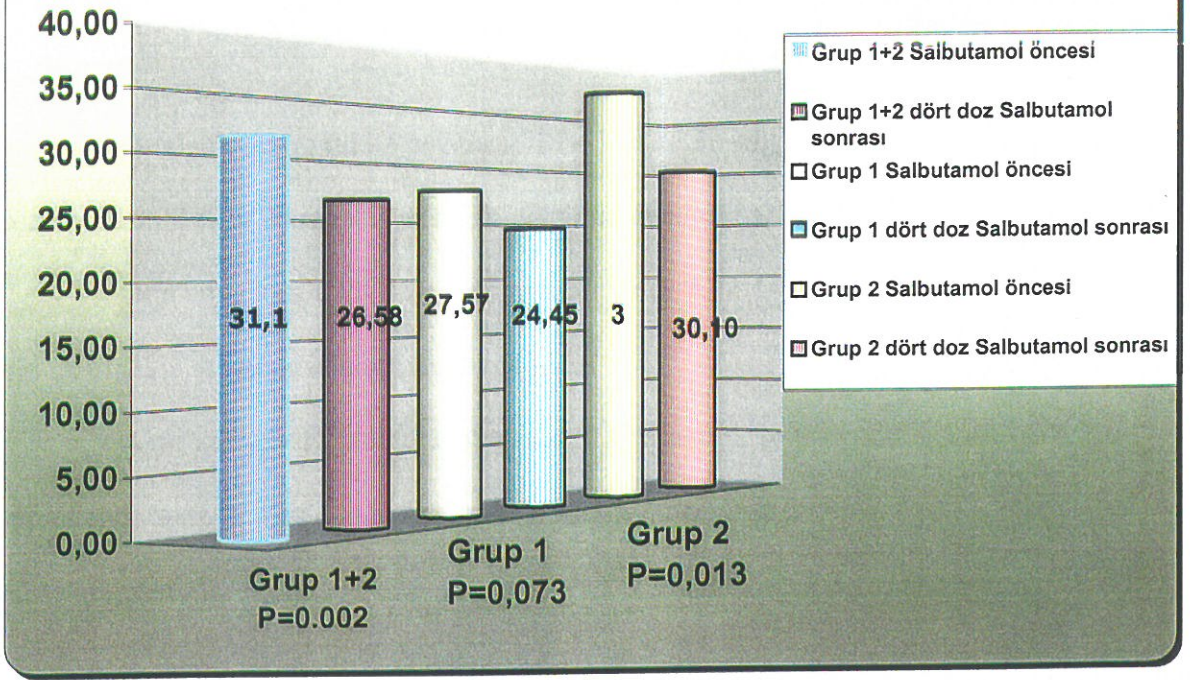
GRAFİK 3
Gruplarda Potasyum (mEq/L) Değerlendirilmesi



GRAFİK 4
Gruplarda Glukoz (mg/dL) Değerlendirilmesi



GRAFİK 5
Gruplarda CPK-MB (U/L) Değerlendirilmesi



Hastalara klinik durumlarına göre farklı aralıklarda salbutamol verildiği için hastalar bu defa sıklık sayısına göre 3 ayrı gruba ayrıldı. A grubu (11 hasta) 2 saat ara ile, B grubu (22 hasta) 3 saat ara ile, C grubu (20 hasta) 4 saat ara ile salbutamol almıştı. Her bir grubun ayrı ayrı kan potasyum, glukoz ve CPK-MB değerleri paired t testi kullanılarak two-tailed p değerleri hesaplandı. (Tablo 14)

TABLO 14 (A grubu)

| | Salbutamol öncesi | 4 doz sonra | p | Doz aralığı |
|------------------|-------------------|----------------|-------|-------------|
| Potasyum (mEq/L) | 4.43 ± 0.69 | 4.29 ± 0.83 | 0.372 | 2 saat |
| Glukoz (mg/dL) | 121.45 ± 57.38 | 108.09 ± 20.39 | 0.348 | 2 saat |
| CPK-MB (U/L) | 30.90 ± 9.22 | 29.36 ± 9.87 | 0.695 | 2 saat |

A grubunun salbutamol öncesi ortalama kan potasyum seviyesi 4.43 ± 0.69 mEq/L iken 4 doz salbutamol sonrası 4.29 ± 0.83 mEq/L'ye düştü fakat anlamlı bulunmadı.

Ortalama kan glukoz seviyesi 121.45 ± 57.38 mg/dL iken 4 doz salbutamol sonrası 108.09 ± 20.39 mg/dL'ye düştü, fakat bu düşüş de anlamlı değildi.

Ortalama kan CPK-MB seviyesi 30.90 ± 9.22 U/L iken 29.36 ± 9.87 U/L olarak ölçüldü ve bu da anlamlı bulunmadı.

Aynı şekilde B grubunu oluşturan 22 infantın salbutamol öncesi ve 4 doz salbutamol sonrası aynı istatistiksel yöntemler kullanılarak hesaplanan değerler Tablo 15'te belirtildi.

TABLO 15 (B grubu)

| | Salbutamol öncesi | 4 doz sonra | p | Doz aralığı |
|------------------|--------------------|--------------------|-------|-------------|
| Potasyum (mEq/L) | 4.68 ± 0.64 | 4.54 ± 0.60 | 0.310 | 3 saat |
| Glukoz (mg/dL) | 115.68 ± 42.17 | 107.18 ± 29.05 | 0.343 | 3 saat |
| CPK-MB (U/L) | 33.00 ± 17.43 | 25.31 ± 10.79 | 0.001 | 3 saat |

B grubunun salbutamol öncesi ortalama kan potasyum seviyesi 4.68 ± 0.64 mEq/L iken 4 doz salbutamol sonrası 4.54 ± 0.60 mEq/L'ye düştü. Bu düşüş de istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. ($p=0.310$)

Salbutamol öncesi ortalama kan glukoz değeri 115.68 ± 42.17 mg/dL iken 4 doz salbutamol sonrası 107.18 ± 29.05 mg/dL'ye düştü. Bu değerde istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p=0.343$)

Salbutamol öncesi ortalama kan CPK-MB değeri 33.00 ± 17.43 U/L iken 4 doz salbutamol sonrası 25.31 ± 10.79 U/L'ye düştü. İstatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p=0.001$)

C grubunu oluşturan 20 infantın salbutamol öncesi ve 4 doz salbutamol sonrası aynı istatistiksel yöntemler kullanılarak hesaplanan değerler Tablo 16'da belirtildi.

TABLO 16 (C grubu)

| | Salbutamol öncesi | 4 doz sonra | p | Doz aralığı |
|------------------|-------------------|-------------------|-------|-------------|
| Potasyum (mEq/L) | 4.42 ± 0.46 | 4.23 ± 0.63 | 0.229 | 4 saat |
| Glukoz (mg/dL) | 96.5 ± 23.13 | 100.9 ± 18.05 | 0.536 | 4 saat |
| CPK-MB (U/L) | 29.20 ± 12.11 | 26.5 ± 11.23 | 0.919 | 4 saat |

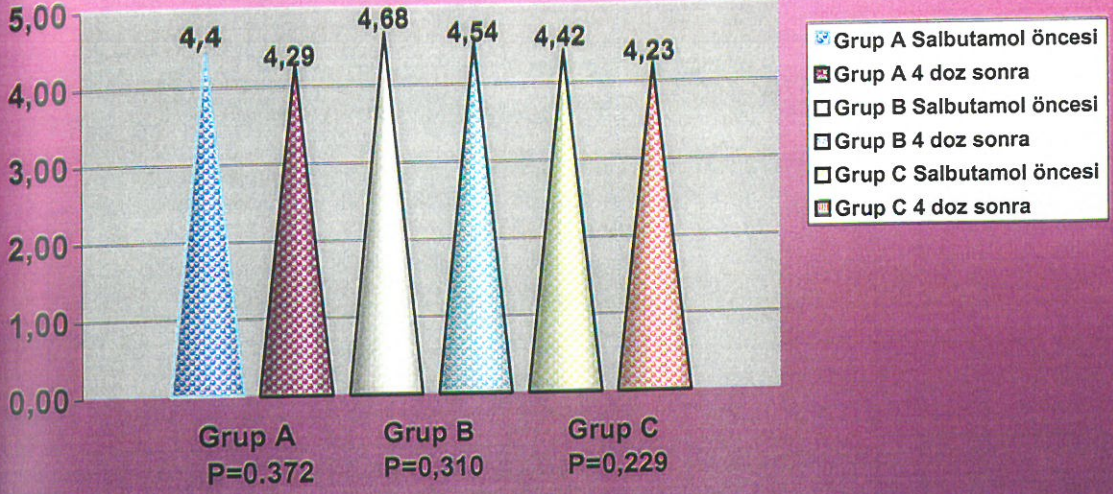
Salbutamol öncesi ortalama kan potasyum seviyesi 4.42 ± 0.46 mEq/L iken salbutamol sonrası 4.23 ± 0.63 mEq/L'e düştü fakat bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. ($p=0.229$)

Salbutamol öncesi ortalama kan glukoz değeri $96,5 \pm 23.13$ mg/dL iken 4 doz salbutamol sonrası 100.9 ± 18.05 mg/dL'ye yükseldi. Bu değerde istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p=0.536$)

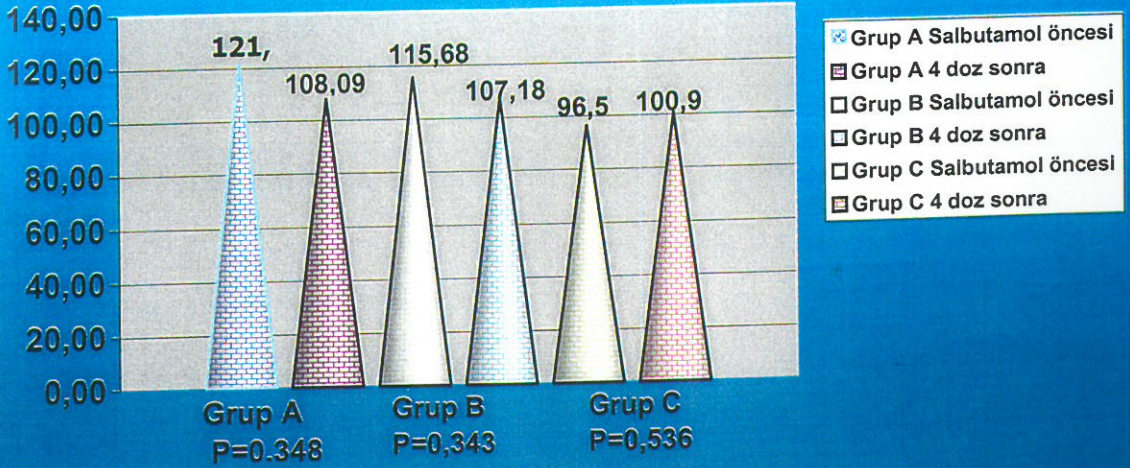
Salbutamol öncesi ortalama kan CPK-MB değeri 29.20 ± 12.11 U/L iken 4 doz salbutamol sonrası 26.5 ± 11.23 U/L'ye düştü. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. ($p=0.919$)

Bütün gruplardaki potasyum, glukoz ve CPK-MB değişiklikleri grafikler üzerinde gösterildi. (Grafik 6,7,8)

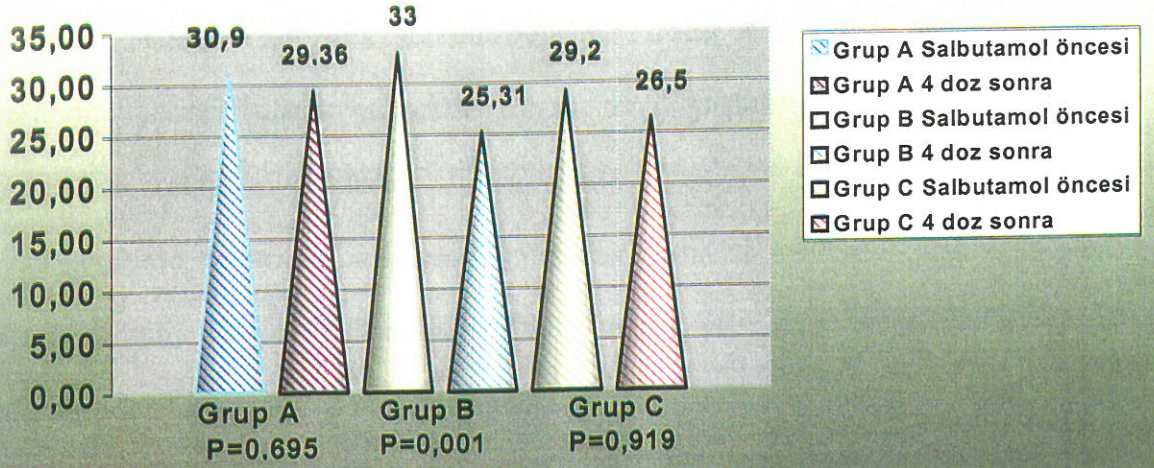
GRAFİK 6
Gruplarda Potasyum (mEq/L) Değerlendirilmesi



GRAFİK 7
Gruplarda Glukoz (mg/dL) Değerlendirilmesi



GRAFİK 8
Gruplarda CPK-MB (U/L) Değerlendirilmesi



TARTIŞMA:

Akut bronşiyolit, infant dönemi alt solunum yolu enfeksiyonlarının en sık sebebidir. Sağlıklı infantlarda mortalite %1-5 gibi düşük bir değerde olmasına rağmen, morbidite belirgin olarak yüksektir. Morbiditenin yüksekliği efektif bir tedavinin gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Rutin tedavinin ana esasları, destek tedavisi ve hafif olgular dışında nemlendirilmiş oksijen kullanımınıdır. Diğer tedavi yöntemleri üzerinde ise kabul edilmiş ortak bir konsensus mevcut değildir.

Klinik semptomların akut astım atağına benzerliği birçok pediatrik pulmonoloğun aklına, astımda kullanılan bronkodilatörlerin akut bronşiyolitli olgularda da kullanılıp kullanılmayacağı sorusunu getirmiştir.

Bronkodilatörler, bronşiyolit tedavisinde 1950'lerden beri çok sık kullanılmasına rağmen,¹⁰⁹ bronkodilatörlerin etkisi hakkında ikna edici veriler azdır.

Pediatrik İnfeksiyon Hastalıkları Avrupa Topluluğu'nun (ESPID) 1995 yılında yaptığı araştırmada, hemen hemen katılan tüm merkezlerdeki doktorların bronkodilatör tedavisini kullandığını yayınlamıştır. Bu merkezlerin sadece %5'i bronkodilatör ilaçları hiçbir zaman kullanmadıklarını, %17'si bütün yüksek riskli hastalarda ve %17'si de bazı yüksek riskli gruplarda kullandıklarını belirtmişlerdir. Birçok bronkodilatör ilaç, çeşitli varyasyonlarda kullanılmıştır. Bununla beraber en sık tercih edilen ilacın Salbutamol olduğu ortaya çıkmıştır. (%77 merkezde)³⁹

Bizim hastanemizde de halen bir β -2 adrenerjik agonist olan salbutamol, akut bronşiyolit tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır.

β -2 adrenerjik agonistlerin terapötik dozlarda bile kullanımında metabolik bazı değişiklikler bildirilmiştir. Bu ilaçların gerek nebulizasyon, gerek inhalasyon,

gerekse intravasküler infüzyonla verildiklerinde ortaya çıkan metabolik etkilere yönelik çok sayıda çalışma vardır. Bu çalışmaların çoğu erişkin hastalar üzerinde yapılmıştır. β -2 agonist ilaçların erişkinlerde özellikle hipokalemik etkisi çok belirgin olup, bu etkileriyle hiperkalemi tedavisinde kullanılımları söz konusudur.

A.R. Guhan ve arkadaşları, 16 sağlıklı erişkinde yaptıkları çift kör, randomize bir çalışmada salmeterol ve formoterolün metabolik etkilerini plasebo ile karşılaştırmışlar. Her iki ilacın da doza bağımlı olarak kalp hızını, diastolik kan basıncını, plazma potasyum konsantrasyonunu düşürdüğünü, sistolik kan basıncını ise arttırdığını bildirmişlerdir.¹¹⁰

Dickens GR ve arkadaşları da ciddi astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan 10 erişkinde 2,5 mg. nebulize salbutamol sonrası her 15 dakikada bir 2 saat boyunca serum potasyum, kalp hızı ve kan basıncı değerlerini ölçmüşler. 75. dakika sonunda serum potasyum seviyesinde anlamlı bir düşüş saptadıkları halde kalp hızında anlamlı bir değişiklik saptamamışlardır.¹¹¹

Hung CH ve arkadaşları salbutamolün solunum hızını azaltıcı etkisi ile hipokalemi etkisinin birbirleriyle korele olduğunu, ayrıca Pv O₂ ve PEF değerlerindeki artışın da hipokalemi etkisi ile beraber olduğunu ve bu nedenle bronkodilatasyon ile hipokaleminin aynı mekanizma ile oluştuğunu savunmuşlardır.¹¹²

Hayvanlar üzerinde yapılan birçok çalışmada, bronkodilatasyonun solunum yollarındaki düz kas hücrelerinde bulunan ATP-bağımlı K⁺ (potasyum kanallarının) açılması ile olduğu gösterilmiştir. Potasyum kanallarının açılması, β adrenoseptörlerinin uyarılması ile olmaktadır. Bu uyarı sonucu hücre içi siklik AMP oranı artmakta ve düz kas hücrelerinde gevşeme ve damar endotelinde vazodilatasyon ortaya çıkmaktadır.

Ellis ve arkadaşları hücre içinde siklik AMP artışı ile salmeterol ve salbutamolün domuz trakeasındaki düz kas hücrelerindeki gevşetici etkisinin korelasyonunu araştırmışlar. Çalışma sonucu her iki ilacın, metakolinin indüklediği tonus artışını geri çevirdiğini ve hücre içinde siklik AMP oranında belirgin bir artışa sebep olduğunu bulmuşlardır. Ancak salbutamolün, salmeterole göre daha büyük gevşeme ve daha hızlı hücre içi siklik AMP artışına sebep olduğunu göstermişlerdir.¹¹³

Randall ve McCulloch ise sıçandan izole ettikleri mezenterik arter yatağında beta-adrenoseptörlerin aracılık ettiği damar gevşemesindeki ATP'e duyarlı K⁺ kanallarının rolünü araştırmışlar ve beta reseptörlerin ATP'e duyarlı K⁺ kanallarına bağlanması ile hücre içi siklik AMP'nin aşırı derecede arttığı görmüşlerdir. Bunun sonucunda hem β -1 hem de β -2 adrenoseptörlerinin aktive olması ile ATP bağımlı K⁺ kanallarının açıldığını ve β adrenoseptörlerinin aracılık ettiği vazodilatasyonda K⁺ kanallarının fizyolojik bir rol oynadığını belirtmişlerdir.¹¹⁴ Chang'ın yaptığı bir çalışmada ise ATP bağımlı K⁺ kanallarının β -2 agonist ilaçların indüklediği vazodilatasyona bizzat sebep olduğu gösterilmiştir.¹¹⁵ β -agonist ilaçların K⁺ kanallarını açarak vazodilatasyon ve bronkodilatasyona sebep olarak, kan potasyum seviyesini düşürdüğü hayvanlar üzerinde yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir.^{116,117,118}

İnsan bronş kası hücrelerinde yapılan çalışmalarda da aynı sonuçlar ortaya çıkmıştır.^{119,120,120} Scott ve arkadaşlarının insan hava yolu düz kas hücre kültürlerinde yaptıkları çalışmada salbutamol, terbutalin, salmeterol (β -2 agonist ilaçlar) ve isoprenalinin (non-selektif β -agonist ilaç) β reseptörleri uyararak K⁺ kanallarını açtığını, hücre içi siklik AMP'yi ve siklik AMP gen ekspresyonunu arttırdıklarını göstermişlerdir.¹²¹

Burgess CD ve arkadaşları formoterol, salbutamol ve terbutalinin plazma potasyumunu azaltıcı etkisini karşılaştırmışlar. Maksimum azalmanın formoterol ile

olduğunu, onu terbutalin ve salbutamolün izlediğini bildirmişlerdir. Ayrıca nebulize formoterol ve terbutalinin hipokalemi etkisinin salbutamolden daha belirgin ve daha uzun süreli olduğunu belirtmişlerdir.¹²²

S. Salmeron ve arkadaşları 47 hastayı kapsayan çift kör randomize bir çalışmada salbutamolün damar içi (iv) uygulanmasındaki hipokalemi etkisinin nebulize uygulamadan daha belirgin olduğunu bildirmişlerdir.¹²³ Bizim çalışmamızda da serum potasyumundaki düşüşün anlamlı olmamasının sebebi de nebulizasyon ile verdiğimiz salbutamol olabilir. Ayrıca β -2 agonistlerin gerek nebulize gerekse iv verilişlerinde oluşan metabolik etkilerin terapötik dozda anlamlı olmadığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır. Anstead MI ve arkadaşlarının bir çalışmasında iki hafta boyunca günde 4 kez verilen inhale salbutamolün belirgin metabolik etkilerinin olmadığı bildirilmiştir. (Plazma potasyum ve glukoz değerlerinde anlamlı bir değişiklik olmamıştır.)¹²⁴

β -2 agonist ilaçların çocuklarda ve özellikle süt çocuklarda kullanımları sonucu oluşabilecek metabolik etkilere yönelik, erişkinlerdeki kadar çok sayıda araştırma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızın da ana amacı bu oldu.

Hung CH ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada akut astım atakları için kullanılan nebulize salbutamol ve terbutalinin her ikisinin de çocuklarda anlamlı bir hipokalemiye neden olduğu bildirilmiştir.¹²⁵

Helfrich E ve arkadaşları salbutamolün inhale veya infüzyon şeklinde çocuklarda da aritmi yapmaksızın kullanılabileceğini ileri sürmüşlerdir.¹²⁶

Del Rio-Navarro BE ve arkadaşlarının bir çalışmasında 6 hafta boyunca inhale beklametazon+ salmeterol ve yalnızca inhale beklametazon kullanımının çocuklarda serum potasyum ve CPK-MB üzerine etkisini araştırmışlar, her iki grupta da serum potasyum düzeyinde anlamlı bir değişiklik saptamamışlardır. Oysa her iki

grupta da EKG değişikliği olmaksızın CPK-MB değerlerinde anlamlı bir artış saptamışlardır.¹²⁷

Tunaoğlu FS ve arkadaşları da günlük 200 mikrogram inhale salmeterol tedavisi verilen astmatik 17 çocukta, 3 haftalık tedavi sonrası serum potasyum, kan basıncı, kalp hızı, ejeksiyon fraksiyonu, EKG'de QT intervali ve kardiyak outputta değişiklik saptamamışlardır.¹²⁸

Bu iki çalışma da bizim çalışmamızla benzerlik göstermektedir. Ancak bizim çalışmamızda serum potasyum ve glukoz değerlerinde değişiklik olmamasına rağmen, serum CPK-MB değerleri Del Rio-Navarro'nun çalışmasının aksine her iki grubumuzda da anlamlı bir Şekilde düşüş göstermektedir. Navarro'nun çalışmasında çocukların yaşları 11 +/- 2,18'dir ve astımlı çocuklarda çalışılmıştır. Tunaoğlu'nun çalışmasında da çocukların yaşları 6-13 arasında değişmekte ve astımlı çocuklarda çalışılmıştır. Bizim çalışmamız ise akut bronşiyolitli 0-2 yaş süt çocuklarını içermektedir. Belki de bu farklılıklar CPK-MB değerlerinin yaş ile değişiklik göstermesinden ya da β -2 reseptörlerinin yoğunluğunun yaşla değişmesinden kaynaklanmaktadır.

Amy B. Goldstein ve arkadaşlarının 41 tane sağlıklı infantta (yaşları 5,4-141,4 hafta arasında değişen) yaptığı çalışmalarında 28 olguya inhale albuterol, 13 tanesine de plasebo uygulamışlar, 10 dakika sonra FEV%50 ve FEF %75 ve FEF %85 değerlerini ölçmüşler. Plaseboya göre ölçümlerde anlamlı bir artış saptamışlardır. En fazla artışı ise en küçük yaş grubunda ve maternal sigara dumanına maruz kalanlarda tespit etmişlerdir. Bu grupta bronkodilatatör cevabın daha belirgin olduğunu ileri sürmüşlerdir.¹²⁹

F. Chen ve arkadaşları neonatal ve erişkin tavşan ventrikül myositlerinde ATP duyarlı K⁺ kanallarını karşılaştırmışlar. alışmalarının sonucunda neonatal

myositlerinde belirgin olarak daha az sayıda bulmuşlar. Potasyum kanallarında yaşa bağlı değişiklikler olduğunu ileri sürmüşlerdir.¹³⁰ Bu da infantlarda potasyum kanallarının daha az olması sonucu salbutamolün daha az etkili olabileceği düşüncesini aklımıza getirmiştir.

Bu çalışmalar erişkinlere kıyasla çocuklarda gerek ATP bağımlı K⁺ kanallarının sayısının gerekse bronkodilatatör cevabın yaşa bağlı değişiklikler gösterebileceğini ve buna bağlı olarak çocuklarda salbutamol sonrası olması beklenen serum potasyumundaki düşüşün anlamlı olmadığını ve salbutamolün çocuklarda hiperpotasemi tedavisinde yeri olmadığını düşündürmektedir.

Çalışmamızın sonuçları çocuklarda erişkinlerden farklı olarak terapötik dozlarda kullanılan salbutamolün serum potasyum düzeylerinde anlamlı bir değişikliğe yol açmadığını göstermiştir. Bunun sebebi olarak da ATP bağımlı potasyum kanallarının sayısında yaşla bağlantılı olarak sayısal değişikliklerin rol oynadığını düşünmekteyiz.

Ayrıca olgularımızın tümünün orta ve ağır bronşiyolit vakaları olması nedeniyle hospitalizasyonun gerekli görüldüğü infantlar olması ve bu infantların başvurdukları zaman var olan solunum sıkıntısının kalp kası üzerindeki olumsuz rolünün, salbutamol tedavisi ile ortadan kalkmış olmasının, CPK-MB değerlerindeki anlamlı düşüşten sorumlu olabileceğini düşünmekteyiz.

ÖZET:

İnfant döneminin en sık alt solunum yolu enfeksiyonu akut bronşiyolittir. Bu kadar önemli bir hastalık olmasına rağmen, teşhis ve tedavisi üzerinde halen farklı yaklaşımlar ve fikirler mevcuttur. Halen dünyada birçok merkezde tedavide yeri tartışılmakla birlikte, akut bronşiyolit tedavisinde bronkodilatator ilaçlar ve kortikosteroidler kullanılmaktadır. Bunların içinde bir β -2 agonist olan salbutamol'ün kan potasyum seviyelerini düşürdüğü ve birçok merkezde özellikle erişkinler için hiperkalemi tedavisinde alternatif ilaç olarak kullanıldığı bilinmektedir. Salbutamolün sistemik etkileri, erişkinler üzerinde yapılan birçok çalışmada gösterilmiş olmasına karşı çocuklarda ve infantlarda yapılan çok az çalışma vardır. Bu nedenle salbutamolün sistemik etkilerini infantlarda araştırmak amacıyla, kan potasyum, glukoz ve CPK-MB değerlerindeki değişiklikleri araştırdık.

Çalışmamıza 0-2 yaş arası, akut bronşiyolit nedeniyle hastanemize yatırılan 53 infant katıldı. Olgular iki gruba ayrıldı. 1. gruba klinik skorlamaya göre orta derecede skoru olan infantlar dahil edildi. 2. gruba klinik skorlamaya göre ağır derecede skoru olan infantlar dahil edildi. 1. gruba sadece salbutamol 0.15 mg/kg/doz nebule verildi. 2. gruba ise salbutamol ve günde iki doz 250 μ g/doz (1 cc) Flutikonazon propiyanat nebule verildi. 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Önce Flutikonazon alıp almadığı ayırt edilmeksizin yapılan değerlendirmede salbutamol öncesi ortalama kan potasyum seviyesi 4.53 ± 0.59 mEq/L iken 4 doz salbutamol sonrası 4.37 ± 0.66 mEq/L'ye düştü. (Grup 1 + Grup 2 (p=0.065)). Aynı şekilde ortalama kan glukoz seviyesi 109.64 ± 40.72 mg/dL iken 105.00 ± 23.46 mg/dL'ye düştü (p=0.431). Bu fark da istatistiksel olarak anlamlı değildi. CPK-MB değerlerini karşılaştırdığımızda; ortalama değer 31.13 ± 13.98 U/L iken 26.58 ± 10.68

U/L'ye düştü ($p=0.002$). Bu fark istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı olarak bulundu.

Orta klinik skorlu infantların (Grup 1) 4 doz salbutamol (0.15 mg/kg/doz) sonrası kan potasyum, glukoz ve CPK-MB değerlerinde düşüş oldu fakat bu istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p=0,299$, $p=0,798$, $p=0,073$)

Ağır klinik skorlu infantların (Grup 2) 4 doz salbutamol nebule ve günde iki doz 250 μ g/doz (1 cc) flutikonazon propiyanat nebule sonrası kan potasyum ve glukoz değerlerindeki düşüş anlamlı değildi. ($p=0,098$, $p=0,321$) Fakat CPK-MB değerlerindeki düşüş ise anlamlı bulundu. ($p=0,013$)

Hastalara klinik durumlarına göre farklı aralıklarda salbutamol verildiği için hastalar bu defa sıklık sayısına göre 3 ayrı gruba ayrıldı. A grubu (11 hasta) 2 saat ara ile, B grubu (22 hasta) 3 saat ara ile, C grubu (20 hasta) 4 saat ara ile salbutamol almıştı.

A grubunun 4 doz salbutamol sonrası kan potasyum, glukoz ve CPK-MB değerlerinde düşüş oldu fakat hiçbiri istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p=0,372$, $p=0,348$, $p=0,695$)

B grubunun da 4 doz salbutamol sonrası kan potasyum, glukoz ve CPK-MB değerlerinde düşüş oldu. Bu grupta kan potasyum ve glukoz değerlerindeki düşüş anlamlı olmazken ($p=0,310$, $p=0,343$) kan CPK-MB değerindeki düşüş ileri derecede anlamlı bulundu. ($p=0,001$)

C grubunun da 4 doz salbutamol sonrası kan potasyum, glukoz ve CPK-MB değerlerinde düşüş bulundu ve hiçbiri anlamlı değildi. ($p=0,229$, $p=0,536$, $p=0,919$)

Sonuç olarak bütün bu değerlendirmeler nebulize salbutamolün kan potasyum, glukoz ve CPK-MB seviyelerini düşürdüğünü fakat bu değişikliklerin infant döneminde çok etkili olmadığını göstermektedir.

Çalışmamızın sonuçları çocuklarda erişkinlerden farklı olarak terapötik dozlarda kullanılan nebulize salbutamolün serum potasyum düzeylerinde anlamlı bir değişikliğe yol açmadığını göstermiştir. Bunun sebebi olarak da ATP bağımlı potasyum kanallarının sayısında yaşla bağlantılı olarak sayısal değişikliklerin rol oynadığını düşünmekteyiz.

Ayrıca olgularımızın tümünün orta ve ağır bronşiyolit vakaları olması nedeniyle hospitalizasyonun gerekli görüldüğü infantlar olması ve bu infantların başvurdukları zaman var olan solunum sıkıntısının kalp kası üzerindeki olumsuz rolünün, salbutamol tedavisi ile ortadan kalkmış olmasının, CPK-MB değerlerindeki anlamlı düşüşten sorumlu olabileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR:

- ¹ Sigurs N, Bjarnason R: Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 May; 161 (5) : 1501-7
- ² Martin Mateos MA.: Respiratory syncytial virus infection and asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2001 May-June; 29 (3) :140-6
- ³ Dutau G, Micheau P, Rittie JL, Juchet A, Rance F, Bremont F.: Relationship between respiratory syncytial virus bronchiolitis and asthma. *Arch Pediatr* 2000 Jun; 7 Suppl 3:536s-543s
- ⁴ Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (Respiratuvar sinsisyal virus enfeksiyonları ve akut bronşiyolit);Alt Solunum Yolları Enfeksiyonları Çalışma Grubu Raporu. Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Yayınları; Bursa,2001; 33-43
- ⁵ Henderson FW, Clyde WA, Collier AM: The etiology and epidemiologic spectrum of bronchiolitis in pediatric practice. *J Pediatr* 1979; 95: 183
- ⁶ Shay DK, Holman RC, NewmanRD, et al: Bronchiolitis-associated hospitalizations among US children, 1980-1996. *JAMA* 1999, 282: 1440-1446
- ⁷ Garcia Garcia ML, Ordobas Gabin M, Calvo Reya C, Gonzalez Alvarez M, Aguilar Ruiz J, Arregul Sierra A, Perez Brena P.: Viral infection of the lower respiratory tract in hospitalized infants: etiology, clinical features and risk factors. *An Esp Pediatr* 2001 Aug; 55(2): 101-7
- ⁸ Carballal G, Videla CM, Espinosa MA, Savy V, Uez O, Sequerira MD, Knez V, Requeijo PV, Posse CR, Miceli I. Multicentered study of viral acute lower respiratory infections in children from four cities of Argentina, 1993-1994. *J Med Virol* 2001 Jun; 64(2) : 167-74

⁹ Öneş U, Nişli K, Güler N, Tamay Z. Evaluation of total Ig E- serum levels of IL-4, RSV antibodies in wheezy infants. 56th Annual meeting of American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, 2000

¹⁰ Yılmaz G, Uzel N, Işık N, Baysal SU, Aslan S, Badur S. Viral lower respiratory tract infections in children, in Istanbul, Turkey. *Pediatr Infect Dis J* (letter) 1999; 18: 173

¹¹ Aynacı E. A.bronşiyolitli olguların nasofarengeal sekresyonlarında RSV aranması ve maternal RSV antikorlarının bebeklkteki seyri. *Pediatric uzmanlık tezi* (Yürütücü: Hacımustafaoğlu M). Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Bursa 2001.

¹² Alvaro G, Zuccotti GV. Epidemiological aspects of respiratory syncytial virus (RSV) infections in Italy: a national survey. *J Int Med Res* 2000 Sep-Oct; 28 (5): 207-13

¹³ Sung RYT, Murray HGS, Chan RCK, et al: Season patterns os respiratory syncytial virus infection in Hong Kong: A preliminary report. *J Infect Dis* 1987; 156: 527-528

¹⁴ Gleezen WP, Taber LH, Kasel JA,: Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. *Am J Dis Child* 1986; 140:543-6

¹⁵ American Academy of Pediatrics. Respiratory syncytial virus. In: Pickering LK, ed. 2000 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 25th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2000: 484

¹⁶ American Academy of Pediatrics. Respiratory syncytial virus. In: Pickering LK, ed. 2000 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 25th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2000: 483-487

¹⁷ Collins PL, McIntosh K, Chanok RM: Respiratory syncytial virus, in: Fields BN, Knipe DM, Howley PM (eds): Fields Virology, vol 1. (ed 3). Philadelphia, PA, Lippincott, 1996:1313-1351

¹⁸ Coates HV, Alling DW, Chanock RM: An antigenic analysis of respiratory syncytial virus isolates by a plaque reduction neutralization test. *Am J Epidemiol* 1966; 89: 299-313

¹⁹ Johnson PR, Spriggs MK, Olmsted RA, et al: The G glycoprotein of human respiratory syncytial viruses of subgroups A and B: Extensive sequence divergence between antigenically related proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 84 1987; 5625-5629

²⁰ Stretton M, Ajizion SJ: Intensive care course and outcome of patients infected with respiratory syncytial virus. *Pediatr Pulmonol* 1992; 132: 143-50

²¹ Schwarts MW: Bronşiolit. *Pediatric pratik yaklaşım*. 2000: 178

²² Everald ML, Sworbrick HF: Analysis of cells obtained by bronchial lavage of infants with RSV infection. *Arch Dis Child* 1994; 71: 428-432

²³ Everord ML, Fox G: Tryptase and IgE concentrations in the respiratory tract of infants with acut bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1995; 72: 64-9

²⁴ Pullen LR: Wheezing, asthma and pulmonary dysfunction 10 years after infection with RSV in infancy. *Br Med J* 1982; 284: 1665-9

²⁵ Dos Santos C, Davidson D: Neutrophils chemotaxis to leukotriene B4 is decreased in the human neonate. *Pediatr Res* 1933; 33: 242-6

²⁶ Nokayoma T, Sonoda S, Makima S: Detection of alpha-interferon in nasopharyngeal secretions and sera in children infected with respiratory syncytial virus. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 925-9

-
- ²⁷ Ruuskanen O, Arola M, Putta-Laurila A, et al. Acute otitis media and respiratory virus infections. *Pediatr Infect Dis J.* 1989; 8: 94-99
- ²⁸ Heikkinen T, Waris M, Ruuskanen O, Putto-Laurila A, Mertsola J. Incidence of acute otitis media associated with group A and B respiratory syncytial virus infections. *Acta Paediatr.* 1995; 84: 419-423
- ²⁹ Marceo A. Andrade, Alejandro Hoberman, Joseph Glustein, Jack L. Paradise, Ellen R. Wald: Acute otitis media in children with bronchiolitis. *Pediatrics* 1988; vol. 101 No:4 April: 617-619
- ³⁰ Anas N, Boettrich C, Hall CB, Brooks JG The association of apnoea and respiratory syncytial virus infection in infants. *J Pediatr* 1982; 101: 65-68
- ³¹ Bruhn FW, Mokrohisky ST, McIntosh K Apnoea associated with respiratory syncytial virus infection in young infants. *J Pediatr* 1977; 90: 382-386
- ³² Church NR, Anas NG, Hall CB, Brooks JG Respiratory syncytial virus related apnoea in infants. *Am J Dis Child.* 1948; 138: 247-250
- ³³ Kneyber MCJ, Brandenburg AH, Groot R, Joosten KFM, Tothbarth PH, Ott A, Moll HA. Risk factors for respiratory syncytial virus associated apnoea. *Eur J Pediatr* 1996; 157: 331-335
- ³⁴ Bierman CW, Pierson WE: The pharmacologic management of status asthmaticus in children. *Pediatrics* 1974; 54: 245
- ³⁵ Lowell DI, Lister G, Von Koss H, McCarthy O. Wheezing in infants: the response to epinephrine. *Pediatrics* 1987; 79: 939-945
- ³⁶ Elaine EC Wang, Rutin Milner, Upton Allon, Helen Maj. Bronchodilators for treatment of mild bronchiolitis: a factorial randomized trial. *Arch of Disease in child* 1992; 67: 289-293

-
- ³⁷ Ruuskanen O, Ogra PL. Respiratory syncytial virus. *Curr Probl Pediatr* 1993; 23: 50-79
- ³⁸ Balfour-Lynn IM, Girdhar DR, Aitken C. Diagnosing respiratory syncytial virus by nasal lavage. *Arch of Dis in Child* 1995; 72: 58-59
- ³⁹ Kimpen Jan LL, Schaad UB. Treatment of respiratory syncytial virus bronchiolitis: 1995 poll of members of the European Society for Paediatric Infectious Diseases. *Pediatr Infect Dis J*, 1997; 16: 479-81
- ⁴⁰ Committee on Infectious Diseases. Use of ribavirin in the treatment of respiratory syncytial virus infection. In: Peter G, ed. *Report of the Committee on Infectious Diseases (Red Book)*. 23rd ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 1994: 570-4
- ⁴¹ David Gozal, Andrew A Colin, Michael Jaffe, Zeev Hochberg. Water, electrolyte, and endocrine homeostasis in infants with bronchiolitis. *Pediatr Res* 1990; 27: 204-209
- ⁴² Meert K. Clinical characteristics of RSV infections in healthy versus previously compromised hst. *Pediatr Pulmol* 1989; 7: 167-170
- ⁴³ Bertram G. Katzung. Inhibition of nucleic acid synthesis; Ribavirin. *Basic&Clinical Pharmacology*. 1995; 731-732
- ⁴⁴ Kayaalp SO. Ribavirin. *Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji*: 2000; 1. cilt: 357
- ⁴⁵ Knight V, McClung GW, Wilson SZ, Waters BK, Quarles JM, Cameron RW, et al. Ribavirin small particle aerosol treatment of influenza. *Lancet* 1981; 3: 1945-9

⁴⁶ McIntosh K, Chanock RM. Respiratory syncytial virus. In: Fields BN, Knipe DM, Chanock RM, Hirsch MS, Melnick JL, Monath TP, et al, editors. *Virology*. 2nd ed. New York: Raven Press; 1990; 1045-72

⁴⁷ Lugo RA, Nahata MC. Pathogenesis and treatment of bronchiolitis. *Clin Pharm* 1993; 12: 95-116

⁴⁸ Smith DW, Frankel LR, Mathers LH, Tang AT, Ariagno RL, Prober CG,. A controlled trial of aerosolized ribavirin in infants receiving mechanical ventilation for severe respiratory syncytial virus infection. *N Engl J Med* 1991; 325: 24-9

⁴⁹ Hall CB, McBride JT, Walsh Ee, Bell DM, Gala CL, Hildreth S, et al. Aerosolized ribavirin with respiratory syncytial virus infection. *N Engl J Med* 1983; 308: 1443-7

⁵⁰ Hall CB, McBride JT, Gala CL, Hildreth SW, Schnabel KC. Ribavirin treatment of respiratory syncytial viral infection in infants with underlying cardiopulmonary disease. *JAMA* 1985; 254: 3047-51

⁵¹ Rodriguez WJ, Kim HW, Brandt CD, Fink RJ, Getson PR, Arrobio J, et al. Aerosolized ribavirin in treatment of patients with respiratory syncytial virus disease. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6: 159-163

⁵² Groothuis JR, Woodin WA, Katz R, Robertson AD, McBride JT, Hall CB, et al. Early ribavirin treatment of respiratory syncytial virus infection in high-risk children. *J Pediatr* 1990; 117: 792-8

⁵³ Hiatt P, Treece D, Morris L, Taber L. Longitudinal pulmonary function (PF) following treatment with ribavirin in infants hospitalized with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 179: A354

⁵⁴ Meert KL, Sarnaik AP, Gelmini MJ, Lieh Lai MW. Aerosolized ribavirin in mechanically ventilated children with respiratory syncytial virus lower respiratory tract disease: a prospective, double-blind, randomized trial. *Crit Care Med* 1994; 22: 566-72

⁵⁵ Wheeler JG, Wofford J, Turner RB. Historical cohort evaluation of ribavirin efficacy in respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 209-13

⁵⁶ Janai HK, Stutman HR, Zaleska M, Rub B, Eyzaguirre M, Marks MI, et al. Ribavirin effect on pulmonary function in young infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 214-8

⁵⁷ Law B, Wang EE, Mac Donald N, McDonald J, Dobson S, Boucher F, et al. Does ribavirin impact on the hospital course of children with respiratory syncytial virus infection? An analysis using the pediatric investigators collaborative network on infections in Canada (PICNIC) RSV database. *Pediatrics* 1997; 99: E7

⁵⁸ American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Reassessment of the indication for ribavirin therapy in respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics* 1996; 97: 137-40

⁵⁹ Rodriguez W. Management strategies for respiratory syncytial virus infections in infants. *J Pediatr* 1999;

⁶⁰ Janai HK: Ribavirin: Adverse drug reactions, 1986-1988. *Pediatr Infect Dis.* 1990: 209-11

⁶¹ Infections Diseases and Immunization Committee, Canadian Pediatric Society: Ribavirin: Is there a risk to hospital personnel? *Can Med Assoc j* 1991; 144: 285-6

⁶² American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Disease: Use of ribavirin in the treatment of RSV infection. *Pediatrics* 1993; 92: 501-4

⁶³ Chonmaitree T, Hall CB, Simons RL: Interferon production by human mononuclear leukocytes differences between respiratory syncytial virus and influenza viruses. *Infect Immunol* 1981; 32: 300-3

⁶⁴ Kimpen JLL, Schaad UB: Treatment of respiratory syncytial virus bronchiolitis: 1995 poll of members of European Society for Pediatric Infectious Diseases. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 479-481

⁶⁵ Hall CB, Powell KR, Schnabel KC, et al: Risk of secondary bacterial infection in infants hospitalized with RSV infection. *J Pediatr* 1988; 113: 266-271

⁶⁶ Brand PI, Vaessen-Verberne AA: Differences in management of bronchiolitis between hospitals in The Netherlands: Dutch Paediatric Respiratory Society. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 343-347

⁶⁷ Offer I, Ashkenazi S, Livni G, et al: the diagnostic and therapeutic approach to acute bronchiolitis in hospitalized children in Israel: a nation-wide survey. *Isr Med Assoc J* 2000; 2: 108-110

⁶⁸ Kaplan SL: The emerging antibiotic resistance of *Streptococcus pneumoniae*. *Semin Pediatr Infect Dis* 1996; 7: 245-249

⁶⁹ Kayaalp SO. Beta-adrenerjik reseptör agonistleri (Beta-mimetikler). *Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji* 2000; 1. cilt: 700-704

⁷⁰ Facts and Comparisons, Loose-Leaf Drug Information Service; 1992: 173a

⁷¹ Kavuru Mani S, Wiedemann HP. Bronkodilatör tedavisi. *Astımda tanı ve tedavi* 1999: 148-149

⁷² Flores G, Horwitz RI. Efficacy of β_2 Agonists in bronchiolitis: A reappraisal and meta-analysis. *Pediatr* 1997; 100: 233-238

-
- ⁷³ Kellner JD, Gadomski AM, Ohlsson A, et al: Efficacy of bronchodilator therapy in bronchiolitis. A meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996; 150: 1166-1172
- ⁷⁴ Goh A, Chay OM, Foo AL, Ong EK. Efficacy of bronchodilators in the treatment of bronchiolitis. *Singapore Med J* 1997; 38: 326-8
- ⁷⁵ Klassen TP: Determining the benefit of bronchodilators in bronchiolitis: When is there enough benefit to warrant adoption into clinical practice? *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996; 150: 1120-1121
- ⁷⁶ Menon K, Sutcliffe T, Klassen TP: A randomized trial comparing the efficacy of epinephrine with salbutamol in the treatment of acute bronchiolitis. *J Pediatr* 1995; 126: 1004-1007
- ⁷⁷ Bertrand P, Aranibar H, Castro E, Sanchez I. Efficacy of nebulized epinephrine versus salbutamol in hospitalized infants with bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 2001; 31: 284-8
- ⁷⁸ Wright RB, Pomerantz WJ, Luria JW. New approaches to respiratory infections in children. *Emerg Med Clin North Am* 2002; 20: 93-114
- ⁷⁹ Martinon Trres F, Rodriguez Nunez A, Martinon Sanchez JM. Acute bronchiolitis: evidence-based therapy. *An Esp Pediatr* 2001; 55: 345-354
- ⁸⁰ Kimpen Jan LL, Schaad Urs B. Treatment of respiratory syncytial virus bronchiolitis: 1995 poll of members of the European Society for Pediatric Infectious Diseases. *Pediatr Infect Dis J*, 1997; 16: 479-481
- ⁸¹ Oski FA, Salitsky S, Barness LS. Steroid therapy in bronchiolitis: a double blind study. *Am J Dis Child* 1961; 102: 759
- ⁸² Kajosaari M, Syvanen P, Forars M, Juntunen-Backman K. *Pediatr Allergy Immunol*, 2000; 11: 198-202

⁸³ Battistini A. Medical treatment of respiratory emergencies. *Pediatr Med Chir*, 2000; 21: 171-9

⁸⁴ Tal A, Bavilski C, Yohai D. Dexametasone and salbutamol in the treatment of acute wheezing in infants. *Pediatrics*, 1983; 71: 13-18

⁸⁵ Klassen TP, Sutcliffe T, Watters LK. Dexametasone in salbutamol-treated inpatients with acute bronchiolitis: A randomized, controlled trial. *J Pediatrics*, 1997; 130: 191-196

⁸⁶ Schuh S, Coates AL, Binnie R, Allin T, Goia C, Corey M, Dick PT. Efficacy of oral dexametasone in outpatients with acute bronchiolitis. *J Pediatr*, 2002; 140: 27-32

⁸⁷ van Woensel JB, Kimpen JL, Sprikkelman AB, et al: Long term effects of prednisolone in the acute phase of bronchiolitis caused by respiratory syncytial virus. *Pediatr Pulmonol*, 2000; 30: 92-96

⁸⁸ Cade A, Brownlee KG, Conway SP, et al: Randomised placebo controlled trial of nebulized corticosteroids in acute respiratory syncytial viral bronchiolitis. *Arch Dis Child*, 2000; 82: 126-130

⁸⁹ Leer JA, Green JL, Heimlich EM, et al: Corticosteroid treatment in bronchiolitis: A controlled collaborative study in 297 infants and children. *Am J Dis Child*, 1969; 117: 495

⁹⁰ Wang EE, Milner R, Allen U, Maj H. Bronchodilators for treatment of mild bronchiolitis: a factorial randomised trial. *Arch Dis Child*, 1992; 67: 289-293

⁹¹ Webb MSC: Chest physiotherapy in acute bronchiolitis. *Arch Dis Child*, 1985; 60: 1078-9

⁹² Taylor G: Monoclonal antibodies protect against RSV. *Lancet* 2: 976, 1983

⁹³ Webb MSC, Martin JA, Carlhidge PHT, NG YK, Wright NA. Chest physiotherapy in acute bronchiolitis. *Arch Dis Child*, 1985; 60: 1078-1079

⁹⁴ Rodriguez WJ, Gruber WC, Groothuis JR, Simoes EA, Rosas AJ, Lepow M, et al. Respiratory syncytial virus immune globulin treatment of RSV lower respiratory tract infection in previously healthy children. *Pediatrics*, 1997; 100: 937-942

⁹⁵ Rodriguez WJ, Gruber WC, Welliver RC, Groothuis JR, Simoes EA, Meissner HC, et al. Respiratory syncytial virus immune globulin intravenous therapy for severe RSV infections: Respiratory Syncytial Virus Immune Globulin Study Group. *Pediatrics*, 1997; 99: 454-61

⁹⁶ De Vincenzo CF, Malley R, Ramilo O, Dennehy P, Meissner H, Gruber W, et al. Viral concentration in upper and lower respiratory secretions from respiratory syncytial virus infected children treated with RSV monoclonal antibody (MEDI-493). *Pediatr RES*, 1998; 43: 144

⁹⁷ American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn. Prevention of respiratory syncytial virus infections: indications for the use of palivizumab and update on the use of RSV-IGIV. *Pediatrics*, 1998; 102: 1211-1216

⁹⁸ American Academy of Pediatrics. RSV enfeksiyonlarından korunma. In: Pickering LK, ed. 2000 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 25th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2000: 485

⁹⁹ McDonald NE. RSV infection in infants with congenital heart disease. *N Eng J Med*, 1982; 307: 397-400

¹⁰⁰ Moler FW. RSV morbidity and mortality in congenital heart disease patients. A recent experience. *Crit Care Med* 10, 1992; 10: 1406-13

¹⁰¹ Martin Mateos MA. Respiratory syncytial virus infection and asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2001; 29: 140-6

¹⁰² Kneyber MCJ, Steyeberg EW, de Groot R, Moll HA. Long-term effects of respiratory syncytial virus bronchiolitis in infants and young children: a quantitative review. *Acta Paediatr*, 2000; 89: 654-60

¹⁰³ Van Woensel JB, Kimpen JL, Sprikkelman AB, Ouweland A, van Aalderen WM. Long-term effects of prednisolone in the acute phase of bronchiolitis caused by respiratory syncytial virus. *Pediatr Pulmonol*, 2000; 30: 92-6

¹⁰⁴ Small RC, Foster RW, Boyle JP. K⁺ channel opening as a mechanism for relaxing airways smooth muscle. *Agents Actions Suppl*, 1988; 23: 89-94

¹⁰⁵ Scott M GH, Swan C, Jobson TM, Rees S, Hall IP. Effects of a range of B₂ adrenoceptor agonists on changes in intracellular cyclic AMP and on cyclic AMP driven gene expression in cultured human airway smooth muscle cells. *Brit J Pharm*, 1999; 128: 721-729

¹⁰⁶ Coats RA. The effects of adrenoceptor agonists and antagonists on plasma potassium concentration in anaesthetized guinea-pigs, rabbits and rats. *Brit J Pharm*, 1985; 86: 827-836

¹⁰⁷ Chang HY. The involvement of ATP-sensitive potassium channels in beta 2- adrenoceptor agonist-induced vasodilation on rat diaphragmatic microcirculation. *Brit J Pharm*, 1997; 121: 1024-1030

¹⁰⁸ Elaine EC Wang, Rutin Milner, Upton Allon, Helen Maj. Broncodilators for treatment of mild bronchiolitis. A factorial randomized trial. *Arch Dis Child*, 1992; 67: 289-293

¹⁰⁹ Flores G, Horwitz RI. Efficacy of β_2 Agonists in bronchiolitis: A reappraisal and meta-analysis. *Pediatr* 1997; 100: 233-238

-
- ¹¹⁰ Guhan AR, Cooper S, Osborne J, Lewis S, Bennett J, Tattersfield AE. Systemic effects of formoterol and salmeterol: a dose-response comparison in healthy subjects. *Thorax* 2000 Aug; 55 (8): 650-6
- ¹¹¹ Dickens GR, McCoy RA, West R, Stapczynski JS, Clifton GD. Effect of nebulized albuterol on serum potassium and cardiac rhythm in patients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacotherapy* 1994 Nov-Dec; 14 (6): 729-33
- ¹¹² Hung CH, Chu DM, Wang CL, Yang KD. Hypokalemia and salbutamol therapy in asthma. *Pediatr Pulmonol* 1999 Jan; 27 (1): 27-31
- ¹¹³ KE Ellis, R Mistry, JP Boyle, RA Challis. Correlation of cyclic AMP accumulation and relaxant actions of salmeterol and salbutamol in bovine tracheal smooth muscle. *British J Pharmacology*; 116: 2510-2516
- ¹¹⁴ MB Randall and AI McCulloch. The involvement of ATP- sensitive potassium channels in beta-adrenoceptor-mediated vasorelaxation in the rat isolated mesenteric arterial bed. *British J Pharmacology*, 115: 607-612
- ¹¹⁵ HY Chang. The involvement of ATP-sensitive potassium channels in beta-2 adrenoceptor agonist-induced vasodilatation on rat diaphragmatic microcirculation. *British J Pharmacology*, 121: 1024-1030
- ¹¹⁶ Cook SJ, Small RC, Berry JL, Chiu P, Downing SJ, Foster RW. Beta-adrenoceptor subtypes and the opening of plasmalemmal K⁺- channels in trachealis muscle: electrophysiological and mechanical studies in guinea-pig tissue. *Br J Pharmacol* 1993 Aug; 109: 1140-8
- ¹¹⁷ F Chen, GT Wetzel, WF Friedman, TS Klitzner. ATP-sensitive potassium channels in neonatal and rabbit ventricular myocytes. *Ped Research* 32; 230-35

¹¹⁸ RA Coats. The effects of adrenoceptor agonists and antagonists on plasma potassium concentrations in anaesthetized guinea-pigs, rabbits and rats. *Br J Pharmacol*; 86:827-836

¹¹⁹ AT Nials, RA Coleman, M Johnson, H Magnussen, KF Rabe, CJ Vardey. Effects of beta-adrenoceptor agonists in human bronchial smooth muscle. *Brit J Pharmacol*, 110; 1112-1116

¹²⁰ VA Snetkov, H Pandya, SJ Hirst; JP Ward. Potassium channels in human fetal airway smooth muscle cells. *Ped Research*, 43; 548-554

¹²¹ Mark GH Scott, Caroline Swan, Timothy M Jobson, Steve Rees, Ian P Hall. Effects of a range of β -2 adrenoceptor agonists on changes in intracellular cyclic AMP and on cyclic AMP driven gene expression in cultured human airway smooth muscle cells. *Brit J Pharmacol* 128: 721-729

¹²² Burgess CD, Flatt A, Siebers R, Crane J, Beasley R, Purdie G. A comparison of the extent and duration of hypokalemia following three nebulized beta 2-adrenoceptor agonists. *Eur J Pharmacol* 1989; 36: 415-7

¹²³ S Salmeron, L Brochard, H Mal, A Tenailon, M Henry-Amar, D Renon. Nebulized versus intravenous albuterol in hypercapnic acute asthma. A multicenter, double-blind, randomized study. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.*, 149, No. 6, 06 1994, 1466-70

¹²⁴ Anstead MI, Hunt TA, McConnell JW Jr, Burki NK. Effects of therapeutic doses of albuterol on beta 2-adrenergic receptor density and metabolic changes. *J Asthma* 2001 Feb; 38: 59-64

¹²⁵ Hung CH, Hua YM, Lee MY, Tsai YG, Yang KD. Evaluation of different nebulized bronchodilators on clinical efficacy and hypokalemia in asthmatic children. *Acta Paediatr Taiwan* 2001 Sep-Oct; 42: 287-290

¹²⁶ Helfrich E, de Vries TW, van Roon EN. Salbutamol for hyperkalemia in children. *Acta Paediatr* 2001 Nov; 90: 1213-6

¹²⁷ Del Rio-Navarro BE, Sienna-Monge JJ, Alvarez-Amador M, Reye-Ruiz N, Arevalo-Salas A, Berber A. Serum potassium levels, CPK-MB and ECG in children suffering asthma treated with beclomethasone or beclomethasone-salmeterol. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2001 Jan-Feb; 29: 16-21

¹²⁸ Tunaoglu FS, Turhtas I, Olgunturk R, Demirsoy S. Cardiac side effects of long-acting beta-2 agonist salmeterol in asthmatic children. *Pediatr Int* 1999 Feb; 41: 28-31

¹²⁹ Goldstein AB, Castile RG, Davis SD, Filbrun DA, Flucke RL, McCoy KS, Tepper RS. Bronchodilator responsiveness in normal infants and young children. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001 August; 164: 447-454

¹³⁰ F Chen, GT Wetzel, WF Friedman, TS Klitzner. ATP-sensitive potassium channels in neonatal and adult rabbit ventricular myocytes. *Ped Research*, 1992; 32: 230-235