

## Akut bronşiyolitte kanıta dayalı tedavi seçenekleri

Pelin Özlem Şimşek<sup>1</sup>, Nural Kiper<sup>2</sup>

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi <sup>1</sup>Pediyatri Araştırma Görevlisi, <sup>2</sup>Pediyatri Profesörü

**SUMMARY:** Şimşek PÖ, Kiper N. (Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey). Evidence-based management of acute bronchiolitis. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2007; 50: 275-284.

Acute bronchiolitis is the most common lower respiratory tract infection in the first year of life, and is generally defined as a self-limiting clinical syndrome, commonly associated with respiratory syncytial virus infection. While the treatment has largely been supportive, including supplemental oxygen and adequate hydration, the use of bronchodilator therapy or other medical treatments remains controversial. There is still insufficient evidence to support the routine use of these drugs in both inpatient and outpatient management. In this review, medical management of acute bronchiolitis according to the available evidence-based data is summarized.

*Key words:* acute bronchiolitis, respiratory syncytial virus, bronchodilator therapy.

**ÖZET:** Akut bronşiyolit, bir yaş altı bebeklerde görülen en sık alt solunum yolu enfeksiyonu olup sıklıkla respiratuar sinsityal virus enfeksiyonu ile ilişkili olan ve genellikle kendi kendini sınırlayan bir klinik sendrom olarak tanımlanmaktadır. Tedavide uygun oksijenizasyon ve hidrasyonun sağlandığı destek tedavisi esas olup bronkodilatör veya diğer medikal tedavi kullanımı ile ilgili sonuçlar çelişkilidir. Gerek hastanede yatan gerekse de ayaktan izlenen hastalarda bu tedavilerin rutin kullanımını destekleyecek yeterli düzeyde kanıta dayalı veri mevcut değildir. Bu derlemede akut bronşiyolitin tedavi seçenekleri kanıta dayalı veriler doğrultusunda gözden geçirilecektir.

*Anahtar kelimeler:* akut bronşiyolit, respiratuar sinsityal virus, bronkodilatör tedavi.

Akut bronşiyolit, iki yaşından küçük çocuklarda görülen, başta respiratuar sinsityal virus (RSV) olmak üzere respiratuar virusların neden olduğu, klinik olarak hızlı solunum, göğüste retraksiyonlar ve hışıltının (wheezing) görüldüğü, patolojik olarak ise küçük solunum yollarının enflamasyonunun izlendiği klinik bir sendromdur<sup>1,2</sup>. Bu durum çoğu zaman kendi kendini sınırlayıp özel bir tedavi gerektirmese de kardiyopulmoner hastalığı veya immün yetmezliği olan çocuklarda ağır ve ölümcül olabilmektedir. Hastanede akut bronşiyolit nedeniyle yatan hastalarda mortalite oranı %0.5-1.5 arasında değişirken<sup>3</sup>, eşlik eden konjenital kalp hastalığı veya kronik akciğer hastalığı olması durumunda bu oran sırasıyla %3.4 ve %3.5'lere çıkmaktadır<sup>4</sup>. Gelişmiş ülkelerde ise akut bronşiyolite bağlı mortalite oranı düşük olsa da hastane başvurularının önde gelen nedenlerinden biri olması ve ilerleyen yaşlarda astım hastalığı gelişimi ile ilgili muhtemel ilişkileri nedeniyle önemini

koruyan bir hastalıktır. Tedavide kullanılan değişik medikal tedavi seçenekleri kanıta dayalı veriler doğrultusunda gözden geçirildiğinde, bu tedavilerin akut bronşiyolitte rutin kullanımını destekleyecek yeterli düzeyde kanıta dayalı veri olmadığı dikkat çekmektedir. Kanıta dayalı tıp bilimi çerçevesinde kullanılan kanıt düzeyleri ve önem dereceleri Tablo I ve Tablo II'de gösterilmiştir.

Akut bronşiyolit tedavisinde temel yaklaşım hastalığın şiddeti ne olursa olsun oksijenizasyon ve hidrasyonun sağlandığı, hastalık şiddeti ve komplikasyonlarının yakın bir şekilde izlenip tedavi edildiği destek tedavisidir<sup>2,5-22</sup> [A]. Bununla beraber akciğer fonksiyon testleri, vital bulgu değişiklikleri ve klinik skorlama sistemleri kullanılarak beta<sub>2</sub>agonistler, epinefrin, kortikosteroid ve antiviral tedavilerin etkilerini araştıran birçok çalışma yapılmıştır. Ancak bu çalışmalardan elde edilen çelişkili sonuçlar nedeniyle kesin bir tedavi protokolu oluşturulamamıştır.

**Tablo I.** Kanıt düzeyleri

Düzyey I	İyi tasarlanmış çok sayıda metaanaliz ve kontrol gruplu çalışmalar.
Düzyey II	İyi tasarlanmış en az bir deneysel çalışma.
Düzyey III	İyi tasarlanmış randomize olmayan, kontrol gruplu, tek grup, pre-post kohort, zaman eşleştirilmiş vaka kontrollü deneysel çalışmalar.
Düzyey IV	İyi tasarlanmış karşılaştırmalı ve korelasyon tanımlamalı çalışmalar gibi deneysel olmayan çalışmalar ve olgu çalışmaları.
Düzyey V	Olgu sunumları, klinik deneyimler ve uzman görüşleri.

**Tablo II.** Kanıt önem dereceleri

Derece A	Kanıtlar düzey I çalışmalara dayalıdır veya II., III. ve IV. düzeyde kanıt sağlayan pek çok çalışma vardır.
Derece B	Kanıtlar düzey II, III, IV çalışmalara dayalıdır ve bulguları genellikle tutarlıdır.
Derece C	Kanıtlar düzey II, III, IV çalışmalara dayalıdır ve bulguları tutarlı olmayabilir.
Derece D	Çok düşük düzeyde veya hemen hemen hiç olmayan ampirik kanıtlar vardır.

Akut bronşiyolitın şiddetine göre genel tedavi yaklaşımı Tablo III'te gösterilmiştir. Bunun yanında tedavi sırasında dikkat edilmesi gereken temel noktalar aşağıda kısaca özetlenmiştir:

- Hastaların izlenmesinde anne-baba işbirliği, hastalığın süresi ve kontrollere uyum önemli bir faktördür [A].
- Akut bronşiyolit sırasında hastalara mümkün olduğunca az dokunulmalı, mevcut olan solunum sıkıntılarına olumsuz yönde katkıda bulunulmamalıdır [B].
- Solunum temas önlemleri alınmalı ve gerekli durumlarda izolasyon uygulanmalıdır. El yıkamaya özellikle dikkat edilmelidir [B].

- Orofarinks ve nazofarenksteki sekresyonların aspirasyonu hastalığın erken döneminde önemlidir. Beslenme veya uygulanacaksa inhalasyon tedavisi öncesinde nazal sekresyonların aspire edilmesi faydalı olacaktır [D].

- Göğüs fizyoterapisi sırasında bebeklerin kötüleştiğini ve apne geliştirerek solunum desteğine ihtiyaç duyduklarını gösteren çalışmalar vardır. Fizyoterapi uygulanması rutin olarak önerilmemektedir [B].

- Hastalar sigara dumanıyla karşılaşmamalıdır [B].

- Anne sütü ile beslenme ve emzirme cesaretlendirilmelidir [C].

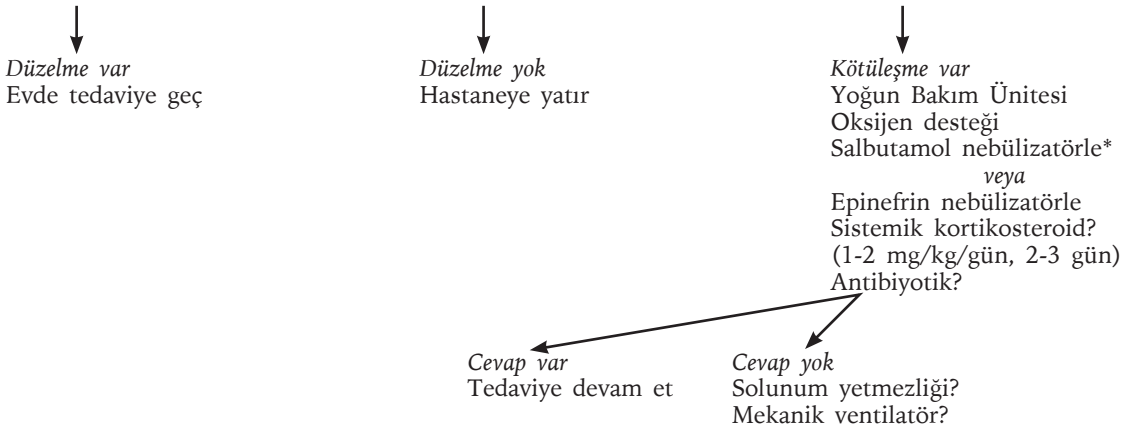
**Tablo III.** Akut bronşiyolitte hastalık şiddetine göre tedavi yaklaşımı**Hafif dereceli hastalık**

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

**Orta dereceli hastalık**

Klinikte ayaktan tedavi ve izlem

Oksijen satürasyon ölçümü %90'nın altındaysa ise oksijen ver  
Salbutamol veya Epinefrin nebulizatörle  
Sistemik kortikosteroid?



\*Uygulanan inhalasyon tedavisine klinik olarak olumlu yanıt alınması durumunda tedaviye devam edilir.

### Beslenme ve sıvı tedavisi

*Hastaların sıvı tedavisi klinik olarak değerlendirilmeli ve hidrasyon hastalık süresince enteral veya parenteral yoldan sağlanmalıdır [D]*

Hafif şiddetli bronşiyolit hastalarında beslenme belirgin şekilde etkilenmezken orta ve ağır şiddetli hastalarda beslenme bozulmaktadır. Bu hastalarda hidrasyon enteral veya parenteral yoldan sağlanmalı<sup>8,23</sup>, bu sırada gelişebilecek uygunsuz antidiüretik hormon sendromu veya kalp yetmezliği bulguları açısından dikkatli olunmalıdır<sup>19</sup>. Parenteral sıvı verilen hastalara serum elektrolit kontrolü yapılmalı ve sıvı tedavisi tekrar gözden geçirilmelidir<sup>5,10,14,15</sup>.

### Oksijen tedavisi

*Hastanın oksijen satürasyon değeri oda havasında %90'ın altına düşüyorsa oksijen tedavisi başlanmalıdır [D].*

İzlem sırasında oksijen satürasyon değerinin ısrarlı bir şekilde %90'ın altına düşmesi durumunda oksijen desteğine devam edilmeli, %90'ın üzerine çıkması ve solunum sıkıntısının belirgin azalması durumunda ise oksijen tedavisine son verilmelidir [D]. Hastalar solunum yetmezliği bulguları açısından dikkatli bir şekilde izlenmeli ve gerekli görüldüğü durumlarda mekanik ventilatör ya da diğer yardımcı solunum desteklerinden yararlanılmalıdır<sup>8,11</sup>.

### Bronkodilatör tedavisi

*Akut bronşiyolit tedavisinde bronkodilatörlerin rutin bir şekilde kullanılması önerilmemektedir [B].*

Bununla beraber gözetim altında verilecek inhale bronkodilatör tedavisi hekimler için bir seçenek olabilir. Bronkodilatör tedaviye verilen klinik yanıtın olumlu olması durumunda tedaviye devam edilmeli, uygulama sonrasında 30-60 dakika içinde klinik olarak olumlu bir etki veya oksijenizasyonda düzelme gözlenmezse bronkodilatör tedavisi sonlandırılmalıdır [B]<sup>7,14,15,24</sup>.

Akut bronşiyolit tedavisinde, küçük solunum yolu obstrüksiyonu patogenezinde mekanik faktörler ve enflamasyona ek olarak bronkokonstriksiyonun da yer aldığı düşünülmesi ve fizik muayenede hışıltı gibi astım hastalığına benzer bulguların tespit edilmesi, akut bronşiyolit tedavisinde beta adrenerejik reseptör agonistlerin kullanım gerekçeleridir. Astım hastalarının bronkodilatör ilaçlara olan cevapları oldukça dramatik olurken, akut bronşiyolitteki bronkodilatör yanıtı çelişkili olabilmektedir<sup>14,17,18,25</sup>. Etki mekanizması olan

bronkodilatasyonun sağlanmasıyla ekspiratuar akımın iyileştirildiği öne sürülmektedir. Bununla beraber akut bronşiyolit tedavisinde ilk olarak 1950'li yılların sonuna doğru kullanılmaya başlanan beta<sub>2</sub> agonistlerin etkinliği hâlâ tam olarak bilinmemektedir<sup>25,26</sup>. Akut bronşiyolit tedavisinde bronkodilatör kullanımı ile ilgili yapılan randomize, kontrol gruplu çalışmalar sonucunda, acil serviste izlenen veya hastaneye yatırılan hastalar arasında genel olarak çok belirgin ve kalıcı bir klinik etki tespit edilmemekten, bazı sistematik gözden geçirmelerde özellikle acil serviste izlenen hastaların klinik skorlarında erken dönemde orta derecede iyileşmeler olduğu tespit edilmiştir [B]<sup>20,25,26</sup>.

Acil serviste izlenen hastalara inhale albuterol veya salbutamol kullanımı ile oksijen satürasyon değerlerinde ve klinik skorlarda orta derecede iyileşmeler olabildiğini<sup>27,28</sup>, bununla beraber benzer etkinin yatan hastalarda izlenmediğini bildiren çalışmalar vardır<sup>29</sup>. Mekanik ventilatörde izlenen ağır şiddetli akut bronşiyolit hastalarının bronkodilatör tedavisinden daha çok faydalandıkları düşünülmektedir<sup>30</sup>.

İnhale beta<sub>2</sub> agonist uygulanmasını izleyen ilk bir saat içinde herhangi bir klinik etki veya oksijenizasyonda iyileşme gözlenmemesi durumunda bronkodilatör tedaviye devam edilmemesi kuvvetle önerilmiş<sup>31</sup>; olmasına rağmen, retrospektif bir değerlendirmede herhangi bir klinik iyileşme olmasa da bronkodilatör tedaviye doktorlar tarafından devam edildiği bildirilmiştir<sup>32</sup>.

Hekim özellikle ağır şiddetli akut bronşiyolit vakalarında tedaviye hemen başlamak için bir telaş duyabilir ve bronkodilatör tedavinin güvenli olduğunu düşünüp gereksiz yere ve hastanın faydalanmadığını göre göre bu tedaviye devam etmek isteyebilir. Ancak bu durumda hastanın hipoksisi, paradoksik olarak solunum yolu direncindeki artış ve ventilasyon/perfüzyon eşleşmesindeki muhtemel değişiklikler nedeniyle daha da artabilir<sup>10,15,24</sup>. Bununla beraber beta agonist tedaviye devam ederken tedavinin sonlandırılmasının da paradoksik bir etkiyle solunum yollarındaki direnç üzerinde artışa neden olacağı, bunun da hipoksemiye daha da kötüleştirilebileceği düşünülmektedir<sup>33</sup>.

Akut bronşiyolitte beta<sub>2</sub> agonist tedavisi ile ilgili pek çok dağınık veri olmasına rağmen alfa adrenerejik ilaçlarla, özellikle epinefrin ile ilgili yapılan çalışmalar doğrultusunda, epinefrinin

potansiyel olarak etkili olduğu, özellikle acil serviste izlenen hastalarda salbutamol veya plaseboya tercih edilebileceği, yatan hastalarda ise epinefrin kullanımını destekleyecek yeterli kanıtın olmadığı düşünülmektedir [B].

Epinefrinin hem alfa hem beta agonist aktivitesi olması nedeniyle diğer bronkodilatör ilaçlara göre daha üstün bir tedavi olduğu, ilk kez tarafından ileri sürülmüştür Wohl ve Chernick<sup>2</sup>. Solunum yolu obstrüksiyonunda mukozal ödemin önemli bir rolünün olması nedeniyle akut bronşiyolit tedavisinde beta<sub>2</sub> agonist yerine kombine alfa ve beta-adrenerjik agonist kullanımının daha akılcı bir yaklaşım olacağı düşünülmüş ve çalışmalara bu yönde ağırlık verilmiştir<sup>2</sup>.

İnhale epinefrin tedavisine sadece obstrüktif hava yolu hastalığı bulunan, hafif-orta şiddetli akut bronşiyolit hastalarının; obstrüktif ve restriktif hava yolu hastalığının beraber bulunabildiği ağır şiddetli akut bronşiyolit hastalarından daha iyi klinik yanıt verdiği bildirilmiştir<sup>34</sup>. Bu nedenle özellikle ilk kez akut bronşiyolit geçiren hastalarda salbutamole göre daha kolay ulaşılabilir ve ucuz oluşu nedenleriyle epinefrin tercih edilebilir<sup>35</sup>.

Hartling ve arkadaşları<sup>36</sup> akut bronşiyolit tedavisinde inhale epinefrin kullanımı ile ilgili yapılan randomize kontrollü çalışmaları bir metaanalizde değerlendirmişler ve acil serviste izlenen hastaların klinik skorlarında ve oksijenizasyonunda iyileşme olduğunu fakat hastanede yatan hastalarda benzer sonuçların elde edilemediği; epinefrin tedavisinin akut bronşiyolit yönetimindeki faydalarının tam olarak anlaşılabilmesi için geniş, çok merkezli, randomize ve kontrol gruplu çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu belirtmişlerdir<sup>36</sup>.

Salbutamol gibi diğer beta agonistlerle karşılaştırıldığında inhale epinefrinin klinik skorda iyileşme ve solunum yolu direncinde azalmaya yol açtığı, enfeksiyon sırasında bozulan solunum fonksiyonlarında düzelmeye neden olduğu bildirilmiştir<sup>37,38</sup>. Epinefrin kullanımı sonrasında solunum sistemi direncinde azalma ve iyileşme tespit edilirken buna oksijenizasyon veya ventilasyon indekslerinde bir düzelmeye eşlik etmediğinin gösterildiği çalışmalar da vardır<sup>34</sup>.

Menon ve arkadaşları<sup>39</sup> acil serviste izlenen yaşları altı hafta-12 ay arasında değişen 41 akut bronşiyolit hastasında inhale epinefrin uygulaması sonrası birinci saatte salbutamole göre daha yüksek oksijen satürasyon değerleri

ve daha düşük hastaneye yatırılma oranı tespit etmişlerdir. Bir çalışmada inhale epinefrinin tekrarlayan kereler uygulanmasının ardından klinik skordaki iyileşmenin daha hızlı olduğu, bu durumun da hastaneden daha erken taburculuk şeklinde sonuçlandığı gösterilmiştir<sup>40</sup>. Bununla beraber son zamanlarda yapılan bir başka çalışmada ise epinefrin kullanımının hastaların hastanede kalış süreleri üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir<sup>41</sup>.

Bir başka çalışmada hafif ve orta şiddetteki bronşiyolit vakalarında rasemik adrenalın, diğer tedavi seçenekleri (buhar, inhale albuterol, inhale prednizolon) ile karşılaştırılmış ve rasemik adrenalın uygulaması ile hastaların klinik skorlarında daha kısa sürede düzelmeye, daha az ek tedaviye gereksinim duyma ve daha düşük oranda hastaneye yatırılma tespit edilmiştir<sup>42</sup>.

Acil servis koşullarında orta şiddetli akut bronşiyolit hastalarında inhale epinefrin kullanımının inhale albuterol kullanımı kadar güvenli olduğu ve inhale epinefrin alan hastaların eve daha erken gönderildikleri yönünde görüşler vardır<sup>43</sup>. Yine de epinefrinin albuterole göre klinik olarak daha etkili olmadığı, ancak albuterole yeterli yanıt vermediği düşünülen akut bronşiyolit vakalarında epinefrinin denenebileceği savunulmuştur. Bununla beraber hasta eve gönderildiğinde ve epinefrin etkisi geçip belirtiler tekrar başladığında evde verilebilecek şeklinin olmaması epinefrin için bir dezavantaj oluşturmaktadır[C]<sup>43</sup>.

İnhale epinefrin ile plasebonun karşılaştırıldığı çalışmalarda ise epinefrinin plaseboya göre daha üstün olduğu yönünde sonuçlar olup bu çalışmalarda salbutamol kullanımı ile herhangi bir karşılaştırma yapılmamıştır<sup>44-46</sup>. Genel olarak epinefrin kullanımı ile erken dönemde solunum sayısında, oksijen satürasyonunda ve klinik skorda kısa süreli bir takım iyileşmeler üzerinde durulsa da<sup>37,40,44-46</sup>, hastaların hastanede kalış süreleri bakımından tedavi grupları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır<sup>47</sup>.

Sonuç olarak acil serviste izlenen hastalarda inhale epinefrin kullanımının inhale salbutamol ve plaseboya tercih edilebileceği yönünde az da olsa bir kanıt bulunsa<sup>48</sup>, özellikle hastanede yatan orta-ağır şiddetli vakalarda epinefrin kullanımını destekleyecek yeterli veri yoktur. Bununla beraber ilk atak olup orta-ağır şiddetli akut bronşiyolit geçirmekte olan hastalarda nebulizatör ile bronkodilatör tedavisi verilmesi planlanıyorsa epinefrin denenebilir<sup>16</sup>.

### Antikolinerjik ve metilksantin tedavisi

*İpratropiyum bromide gibi antikolinerjik ajanların akut bronşiyolitin klinik seyrini değiştirdiği yönünde bir çalışma yoktur.*

Bu nedenle bu ilaçlar akut bronşiyolit tedavisinde birinci seçenek olarak veya beta-agonistlerle kombine olarak kullanılmamaktadır<sup>10,49,50</sup>. Akut bronşiyolit ile ilişkili apne gelişmesi durumunda veya yoğun bakım ünitesi ihtiyacı olan ağır şiddetli akut bronşiyolit vakalarında teofilin denenebilir<sup>15</sup>.

### Kortikosteroid tedavisi

*Akut viral bronşiyolit yönetiminde kortikosteroidlerin rutin bir şekilde kullanılması önerilmemektedir [B].*

Akut bronşiyolit nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların yaklaşık olarak %60'ına kortikosteroid tedavisi verildiği bildirilmektedir<sup>51,52</sup>. Kortikosteroidler hücresel düzeydeki anti-enflamatuar özelliklerinden dolayı kullanılmaktadırlar<sup>18</sup>. Etkili oldukları mekanizmalar; beta<sub>2</sub> reseptör "up"-regülasyonu, mukozal vazokonstriksiyon ve solunum yolu ödeminin azaltılması şeklindedir. Solunum yolu hücrelerinde virüslerin sebep olduğu kemokin yapımı ve artmış sitokin düzeylerinin kortikosteroidler tarafından inhibe edilebileceği de düşünülmektedir. Bundan kırk sene öncesine kadar uzanan çalışmalar sonucunda kortikosteroidlerin akut bronşiyolit tedavisinde terapötik etkinlikten yoksun oldukları sonucuna varılmıştır<sup>24,53</sup>. Buna rağmen akut bronşiyolit patogenezinde fark edilen enflamatuar olaylar nedeniyle bu konu ile ilgili çalışmalar günümüze kadar devam etmiştir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar sonucunda, gerek oral gerek parenteral yoldan alınan sistemik kortikosteroidlerin akut bronşiyolit tedavisinde klinik olarak tedavi edici etkilerinin olmadığı gösterilmiştir<sup>8,54-57</sup>. Randomize kontrol gruplu çalışmaların sonuçları doğrultusunda, akut bronşiyolit tedavisinde inhale kortikostreoidlerin faydalı olmadıkları düşünülse de<sup>58</sup>, oral kortikosteroid tedavisinin klinik olarak astım hastalığının düşünüldüğü, hışıltı bulgusu olan çocuklarda, prednisolon 1 mg/kg/gün, üç günlük tedavi şeklinde denenebileceği belirtilmektedir<sup>59</sup>. Bu durumda erken çocukluk döneminde hışıltı geliştiren heterojen bir grup hasta arasından hangilerinin astım hastalığı geliştireceklerinin tahmin edilmesi güçlük yaratabilmektedir<sup>60,61</sup>. Akut bronşiyolitte kortikosteroid kullanımının plasebo

ile karşılaştırıldığı çalışmaların değerlendirildiği bir metaanalizde; hastanede kalış süresi ve klinik skor üzerinde herhangi olumlu bir etkinin olmadığı gösterilmiştir. Sadece bir çalışmada hastaneye yeniden başvuru sayısında azalma tespit edilmiştir [A]<sup>62</sup>. Yayınlanan bir başka metaanalizde ise kortikosteroid kullanımı ile istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde klinik semptomlarda düzelme, hastanede kalış süresinde azalma ve semptomların süresinde kısalma olduğu tespit edilse de ilk kez hışıltı atağı geçiren hastalar kendi aralarında değerlendirildiklerinde tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmemiştir [A]<sup>63</sup>.

Acil serviste izlenen orta şiddetli akut bronşiyolit geçiren 70 hastanın yer aldığı çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada; ilk dört saatte deksametazon verilmesinin klinik yarar sağladığı ve hastaneye yatışı azalttığı bulunmuştur<sup>64</sup>. Bununla beraber bu çalışma kullanılan steroid dozunun yüksek olması nedeniyle çok sayıda eleştirilmiştir.

Antienflamatuar tedavinin akut bronşiyolit sonrası gelişen hışıltıyı azalttığı yönünde çalışmalar varsa da<sup>65</sup>, bu çalışmalara astım hastalarının alındığı yönünde görüşler vardır. İn hale steroidler için altı hafta süreli nebül budesonid uygulamasının semptomların ciddiyetini ve seyrini değiştirmediği gibi altı aylık izlem boyunca tekrarlayan hışıltı prevalansını da etkilemediği görülmüştür<sup>58</sup>. Benzer şekilde RSV bronşiyoliti nedeniyle hastaneye yatırılan çocuklara randomize kontrol gruplu olarak hastanede yatışları sırasında ve taburculuktan iki hafta sonrasına kadar nebül budenosid tedavisi verilmiş ve hastalar bir yıl süre ile izlenmişlerdir. Bir yıl sonunda budenosid verilen grupta ve plasebo alan grupta kısa ve uzun dönem klinik sonuçlar açısından farklılık tespit edilmemiştir<sup>66</sup>.

Sonuç olarak akut bronşiyolit tedavisinde kortikosteroid kullanımını destekleyecek yeterli kanıt yoktur [B]. Amerikan Pediatri Akademisi de RSV bronşiyoliti nedeniyle hastaneye yatırılan çocuklarda rutin bir şekilde sistemik kortikosteroid kullanımını önermemektedir<sup>67</sup>.

### Antibiyotik tedavisi

*Akut bronşiyolitte antibiyotikler eşlik eden bakteriyel bir enfeksiyonun olması durumunda kullanılmalıdır [B].*

Hafif derecede olan ateş yüksekliği genellikle anlamlı bir bakteri enfeksiyonunu işaret etmese de<sup>15</sup>, iki üç gün süreyle 39°C'den daha yüksek ateş ve akut faz reaktanlarının yüksek olması eşlik eden bakteriyel enfeksiyonları akla getirmelidir<sup>10</sup>.

Akut bronşiyolite eşlik eden bakteriyel enfeksiyon sıklığının seyrek olması<sup>8,14,68</sup> ve etiolojide çoğu zaman virusların rol oynaması nedeniyle antibiyotik kullanımı hastalığın klinik gidişini etkilemese de pratik uygulamada oldukça yaygındır<sup>11</sup>. Bununla beraber tipik akut bronşiyolit tablosunda olan çocuklarda geniş spektrumlu parenteral antibiyotiklerin başlanması sakıncalı bir durum olabilir<sup>8</sup>.

Bir çalışmada akut bronşiyolit geçiren çocukların %2'sinden azında eşlik eden bir bakteriyel enfeksiyon tespit edilmiştir<sup>69</sup>. Bu durumda akut bronşiyolitin herhangi bir streptokok veya stafilokok enfeksiyonu ile komplike olduğu düşünülebilir. Eşlik eden orta kulak enfeksiyonu durumunda olası patojenlere yönelik tedavi başlanmalıdır<sup>70</sup>.

Randomize, kontrol gruplu bir çalışmada, akut bronşiyolit tablosunda olup hastalığın erken dönemlerinde antibiyotik tedavisi başlanan hastalar ile başlanmayan hastalar arasında hastanede kaldıkları süre boyunca klinik olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır<sup>71</sup>.

Sonuç olarak; akut bronşiyolitte antibiyotik kullanımı ile ilgili kanıta dayalı veri olmasa da viral ve bakteriyel enfeksiyon ayırımının oldukça güç olması ve küçük çocukların klinik durumlarının hızla bozulabilmesi dikkate alınmalı ve antibiyotik tedavi endikasyonu dikkatli bir şekilde göz önünde bulundurulmalıdır<sup>72</sup>.

### Ribavirin tedavisi

*Akut bronşiyolit yönetiminde ribavirin tedavisinin rutin bir şekilde kullanılması önerilmemektedir [B].*

Ribavirin (1-beta-D-ribofuranosil-1, 2, 4-triazol-3-karboksamid) geniş antiviral etkinliği olan bir guanozin analogu olup viral replikasyonu sınırlamak amacıyla kullanılan özümlü, virostatik, guanozine benzer, sentetik nükleosid yapısında bir antiviral ajandır<sup>7,14,73</sup>. RSV de dahil olmak üzere bir takım RNA ve DNA viruslarında viral replikasyonu viral RNA polimeraz aktivitesini baskılayarak engeller.

Ribavirin RSV bronşiyolitinde kullanımı ile ilgili ilk çalışmalar onbeş yıl öncesine dayanmaktadır<sup>24</sup>. İlk çalışmalar sonucunda klinik skor ve oksijenizasyonda orta derecede iyileşmeler ve yardımcı ventilasyonda daha kısa süre izlem gibi sonuçlar elde edilmiştir<sup>10,74</sup>.

Çift kör, randomize çalışmaların değerlendirildiği bir metaanalizde ribavirin kullanılmasıyla mortalitede istatistiksel olarak anlamlı olmayan

bir düşme tespit edilmiştir<sup>74</sup>. Fakat ilacın sağlık personeli için güvenli olmaması ve ilaç etkinliğinin sınırlı, maliyetinin yüksek olması nedenleriyle ribavirin tedavisinin sadece ağır şiddetli bronşiyolit vakalarında tercih edilmesi gerektiği düşünülmektedir<sup>24,75</sup>.

Son zamanlarda yapılan bir metaanalizde ribavirin mekanik ventilatörde ve hastanede kalma süresini azalttığı gösterilmiştir<sup>6</sup>. Bir başka prospektif çalışmada daha önceden sağlıklı olup RSV bronşiyoliti nedeniyle hastaneye yatırılan altı aydan küçük çocuklardan bir gruba ribavirin tedavisi diğer gruba ise sadece destek tedavisi verilmiş ve hastalar bir yıl süre izlenmişlerdir. Bu izlem sonucunda ribavirin verilen çocuklarda reaktif solunum yolu hastalığı prevalansı anlamlı olacak şekilde düşük bulunmuştur<sup>76</sup>.

Sonuç olarak ribavirin tedavisinin kullanımını destekleyen kanıta dayalı veriler çok yeterli olmasa da<sup>20,21,74</sup>, oldukça gündemde olan bu tedavinin hastaların hastanede ve mekanik ventilatörde kalış sürelerini azalttığı ve RSV enfeksiyonu sonrasında gelişebilen tekrarlayan (hışıltı) insidansında azalmaya yol açabildiği düşünülmektedir<sup>75</sup>. Fakat bu konuda geniş, randomize, kontrol gruplu özellikle yüksek riskli hastaların değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

Amerikan Pediatri Akademisi Enfeksiyon Hastalıkları Komitesi de ribavirin kullanımını yüksek riskli hastalar için önermekte ve kullanılmasında için gerekli kararın özel klinik durumlarda uzman kişiler tarafından verilmesi gerektiğini belirtmektedir.

### Yardımcı ventilasyon yöntemleri

*Uzamuş hipoksemi, asidoz ve tekrarlayan apne nöbetleri varlığında invazif olmayan mekanik ventilasyon desteği mutlaka dikkate alınmalıdır [B].*

Bu desteğin solunum yetmezliği gelişmeden önce sağlanması önemlidir. Mekanik ventilatör tedavi endikasyonları arasında;

- Apne
- Solunum eforunun yetersiz kalması,
- Artmış solunum eforuna ikincil tükenme,
- Kısmi karbondioksit basıncının yenidoğanlarda 60-65 mmHg'nin, çocuklarda 55-60 mmHg'nin üzerinde olması veya kısmi karbondioksit basıncında saatte 5 mmHg'den fazla olacak şekilde hızlı yükselme,

– Oksijen desteği altındayken kısmi oksijen basıncının yenidoğanlarda 40-50 mmHg'nin, çocuklarda 50-60 mmHg'nin altında olması sayılabilir<sup>77</sup>.

## Diğer tedaviler

### İnterferon

Antiviral etkili olan interferonun yapımı doğal viral enfeksiyonlarda indüklenmektedir. Alfa-2A-interferon bazı viral enfeksiyonlara karşı önemli savunma mekanizmalarındandır. RSV ile enfekte bebeklere rekombinant alfa-2A intramusküler şekilde uygulanmış ve herhangi bir fayda görülmemiştir<sup>10,78</sup>.

### Vitamin A

Vitamin A hümmoral ve hüresel immüitenin devam ettirilmesinde ve epitel bütünlüğünün korunmasında önemli bir vitamindir. Özellikle solunum yollarındaki hasarın onarım hızını hızlandırıcı etkisinin olduğuna inanılmaktadır<sup>24</sup>. Kızamık ve su çiçeği gibi diğer bazı viral enfeksiyonlarda olduğu gibi RSV enfeksiyonlarında da düşük serum vitamin A ve retinol bağlayıcı protein düzeyleri tespit edilmiştir. Fakat bu durumun nedeni henüz tam olarak bilinmemektedir<sup>79</sup>.

Gelişmekte olan ülkelerde çocuklarda vitamin A eksikliği olabileceğinden akut bronşiyolit sırasında kullanımının faydalı olabileceği yönünde görüşler vardır. Ancak ABD'de yapılan randomize, çift kör, plasebo kontrollü iki çalışmada vitamin A'nın oral yolla uygulanmasının hastalığın klinik gidişi üzerinde herhangi bir faydasının olmadığı gibi bu uygulamanın bazı hastaların hastanedeki kalış süresini uzattığı da gösterilmiştir<sup>10,79,80</sup>.

### Nitrik oksit

Nitrik oksit etkili bir bronkodilatör ve immün modülatördür. Akut bronşiyolitte kullanıldığında solunum yolu direnci ve oksijenizasyon üzerinde belirgin etkisinin olmadığı düşünülse de ABD'de yapılan randomize, çift kör, kontrollü bir çalışmada ağır şiddetli RSV bronşiyoliti olup entübe edilmeyen hastalarda nitrik oksit kullanımı ile genel olarak solunum sıkıntısında iyileşme gözlenmiştir<sup>10</sup>.

### Surfaktan

Randomize kontrollü üç çalışmanın değerlendirildiği bir metaanalizde sürfaktan kullanımı ile mekanik ventilatörde kalma süresinin

istatistiksel olarak anlamlı olmayacak şekilde azaldığı gösterilmiştir<sup>6</sup>. Plasebo kontrollü bir pilot çalışmada ise surfaktanın RSV bronşiyoliti geçiren bebeklerde küçük solunum yollarının idame ettirilmesinde ve akciğer kompliyansının iyileştirilmesinde rolü olduğu, bu hastalarına surfaktan verilmesiyle oksijenizasyon ve ventilasyon indekslerinde hafif bir iyileşme olduğu gözlenmiştir<sup>81</sup>.

### Rekombinan insan deoksiribonükleaz-1 (rhDNase-1)

Nebül rhDNAaz'ın kullanıldığı çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada akut bronşiyolit hastalarının solunum hızı, hışıltı ve retraksiyon skorlarında fark bulunmamış, akciğer grafisi skorlarında ise iyileşme tespit edilmiştir<sup>82</sup>.

### Lökotrien antagonistleri

RSV bronşiyoliti ile indüklenen tekrarlayan hışıltı ataklarının patogeneğinde lökotrienlerin önemli rol üstlendikleri düşünülmektedir. Bu amaçla özellikle son zamanlarda sistenil lökotrien (LT) reseptör antagonistleri özellikle postbronşiyolit hışıltı gelişiminin önlenmesinde ve tedavisinde kullanılmaktadır<sup>83</sup>.

Yapılan randomize, çift kör, plasebo kontrollü prospektif bir çalışmada RSV bronşiyoliti nedeniyle hastaneye yatırılan 3-36 ay çocuklara 28 gün boyunca lökotrien reseptör antogonisti olan montelukast verilmiş ve bu hastaların RSV bronşiyoliti sonrasında gelişen akciğer semptomlarında, plasebo verilen çocuklara göre belirgin şekilde azalma tespit edilmiştir<sup>84</sup>.

Bir başka prospektif çalışmada RSV bronşiyoliti sırasında hastaların nazofarengal sekresyonlarında lökotrien C<sub>4</sub> düzeyinin arttığı, bu düzeyin de RSV özgül IgE üretimi ile korele olduğu gösterilmiş ve bu durumun daha ağır hastalık şiddetiyle ve RSV ile tetiklenen hışıltı ataklarının patogeneziyle ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür<sup>83</sup>.

### Helyum-oksijen karışımı

Akut bronşiyolitte solunum yolu direnci arttığından değişik nedenlerden dolayı gelişen solunum yetmezliğinde helyum-oksijen karışımından faydalanılabileceği düşünülmektedir<sup>16,24,85</sup>. Orta şiddetli akut bronşiyolitli hastalarda sadece destek tedavisi ve inhale epinefrin verilenlere göre tedaviye helyum-oksijen karışımı eklenenlerde klinik skor daha iyi, yoğun bakımda kalma süresi daha az olarak bulunmuş ve yan etki saptanmamıştır<sup>85</sup>.

*Shuang Huang Liam*

Çin'de şifalı bir bitki olarak bilinen Shuang Huang Liam akut bronşiyolit tedavisinde denemiş ve bu bitkinin güvenilir ve hastalığın süresini azaltmada etkili olabileceği düşünülmüştür<sup>86</sup>. Ancak bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

*İmmünoglobülinler*

Konjenital kalp hastalığı olan bebeklerde ve prematürelde RSV bronşiyoliti ölüme neden olabilmektedir. Anneden geçen antikorlar sayesinde ağır hastalık geçirme riski hemen doğum sonrasında düşük olsa da prematüre bebekler özellikle risk altındadır. Bu bebeklere rutin şekilde RSV immünoglobülini (RSVIG) verilebilir.

Gebelik yaşı 35 haftanın altında olan ve altı aydan daha küçük bebeklerde RSVIG kullanımı ile RSV bronşiyoliti nedeniyle hastaneye yatırılma sıklığında azalma tespit edilmiştir. Özellikle prematüre bebeklerde RSVIG kullanımının RSV enfeksiyonu nedeniyle hastaneye veya yoğun bakım ünitesine yatırılmayı önlediği fakat mekanik ventilatör desteğine duyulan ihtiyaç üzerinde bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir<sup>87</sup>.

Yukarıda bahsedilen tedavi seçeneklerinin dışında özellikle RSV'ye karşı antiviral etkisi bulunan birtakım başka ilaçlar da söz konusudur. Kimi tesadüfen kimi ise deneme yanılma yöntemiyle bulunan bu ilaçlara örnek olarak tartarik asid esterleri, benzodithiin türevleri, polioksümetalalatlar, benzathrone ve türevleri, silyl lipidler, nükleosid analogları, benzimidazoller, imidazopyridine verilebilir. Bu ilaçlardan çoğu ribavirinden daha aktif maddeler olup RSV enfeksiyon ve replikasyon döngüsünün değişik noktalarında etkili olmaktadır<sup>24</sup>. Bu ilaçların kullanımı ile ilgili olarak yeterli veri bulunmamaktadır.

Sonuç olarak akut bronşiyolit çoğu hastada hafif şekilde geçirilen ve kendi kendini sınırlayan bir hastalıktır. Hastalığı daha ağır geçirenlerde ise oksijen ve sıvı desteği, komplikasyonların izlem ve tedavisi yeterli olmaktadır. Bugün için elimizdeki kanıtlarla bronkodilatör ve kortikosteroid tedavilerinin iyileştirici etkilerinin olmadığı bilinmektedir. Ancak randomize, kontrollü çalışmaların sayısı arttıkça akut bronşiyolitteki tedavi yaklaşımları da değişecektir.

**KAYNAKLAR**

1. McKenzie S. Respiratory tract infections. In: Campbell AG, McIntosh N (eds). Forfar and Arneil's Textbook of Paediatrics. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1992: 638-640.
2. Wohl ME, Chernick V. State of art: bronchiolitis. Am Rev Respir Dis 1978; 118: 759-781.
3. Levy BT, Graber MA. Respiratory syncytial virus infection in infants and young children. J Fam Pract 1997; 45: 473-481.
4. Welliver RC. Respiratory syncytial virus and other respiratory viruses. Pediatr Infect Dis J 2003; 22: S6-12.
5. Wohl ME, Bronchiolitis. In: Boat T, Chernick V, Kendig E (eds). Kendig's. Disorders of the Respiratory Tract in Children. Philadelphia: WB Saunders, 1998: 473-484.
6. Davison C, Ventre KM, Luchetti M, Randolph AG. Efficacy of interventions for bronchiolitis in critically ill infants: a systematic review and meta-analysis. Pediatr Crit Care Med 2004; 5: 482-489.
7. Dennis MM. Bronchiolitis. Arch Dis Child Educ Pract Ed 2005; 90: 81-86.
8. Steiner RW. Treating acute bronchiolitis associated with RSV. Am Fam Physician 2004; 69: 325-330.
9. Wright RB, Pomerantz W, Luria JW. New approaches to respiratory infections in children. Bronchiolitis and croup. Emerg Med Clin North Am 2002; 20: 88-99.
10. Hodge D, Chetcuti P. RSV: management of the acute episode. Pediatr Respir Rev 2000; 1: 215-220.
11. Fitzgerald DA, Kilham HA. Bronchiolitis: assessment and evidence-based management. MJA 2004; 180: 399-404.
12. Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Clinical Practice Guideline, Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Pediatrics 2006; 118: 1774-1793.
13. Panitch HB. Bronchiolitis in infants. Curr Opin Pediatr 2001; 13: 256-260.
14. Welliver J, Welliver R. Bronchiolitis. Pediatr in Rev 1993; 14: 134-139.
15. Ngai P, Bye M. Bronchiolitis. Pediatr Ann 2002; 31: 90-96.
16. Dayan P, Roskind C, Levine D, Kuppermann N. Controversies in the management of children with bronchiolitis. Clin Ped Emerg Med 2004; 5: 41-53.
17. Schlesinger C, Koss M. Bronchiolitis: update 2001. Curr Opin Pulm Med 2002; 8: 112-116.
18. King V, Viswanathan M, Bordley C, et al. Pharmacologic treatment of bronchiolitis in infants and children. Systematic review. Arch Pediatr Adolesc Med 2004; 158: 127-137.
19. Rodriguez WJ. Management strategies for respiratory syncytial virus infections in infants. J Pediatr 1999; 135: 45-50.
20. Lozano JM, Wang E. Bronchiolitis. Clin Evid 2002; 8: 291-303.
21. Black CP. Systematic review of the biology and medical management of respiratory syncytial virus infection. Respir Care Med 2003; 48: 209-233.



22. Kellner JD, Ohlsson A, Gadomski AM, Wang EE. Bronchodilators for bronchiolitis. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005; Issue 4.
23. Pinnington LL, Smith CM, Ellis RE, Morton RE. Feeding efficiency and respiratory integration in infants with acute viral bronchiolitis. *J Pediatr* 2000; 137: 523-526.
24. Welliver R. Respiratory syncytial virus infection: therapy and prevention. *Paediatr Respir Rev* 2004; 5 (Suppl A): S127-S133.
25. Kellner JD, Ohlsson A, Gadomski AM, Wang EE. Efficacy of bronchodilator therapy in bronchiolitis, A meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996; 150: 1166-1172.
26. Flores G, Horwitz RI. Efficacy of beta2 agonists in bronchiolitis: a reappraisal and meta-analysis. *Pediatrics* 1997; 100: 233-239.
27. Schweich PJ, Hurt TL, Walkley EI, Mullen N, Archibald LF. The use of nebulized albuterol in wheezing infants. *Pediatr Emerg Care* 1992; 8: 184-188.
28. Schuh S, Canny G, Reisman JJ. Nebulized albuterol in acute bronchiolitis. *J Pediatr* 1990; 117: 633-637.
29. Dobson JV, Stephens-Groff SM, McMahan SR, Stemmler MM, Brallier SL, Bay C. The use of albuterol in hospitalized infants with bronchiolitis. *Pediatrics* 1998; 101: 361-368.
30. Mallory GB Jr, Motoyama EK, Koumbourlis AC, Mutich RL, Nakayama DK. Bronchial reactivity in infants in acute respiratory failure with viral bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 1989; 6: 253-259.
31. Ho L, Collis G, Landau LI, Le Souef PN. Effect of salbutamol on oxygen saturation in bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1991; 66: 1061-1064.
32. Lugo RA, Salyer JW, Dean JM. Albuterol in acute bronchiolitis: continued therapy despite poor response. *Pharmacotherapy* 1998; 18: 198-202.
33. O'Callaghan C, Milner AD, Swarbrick A. Paradoxical deterioration in lung function after nebulised salbutamol in wheezy infants. *Lancet* 1986; 2: 1424-1425.
34. Numa AH, Williams GD, Dakin CJ. The effect of nebulized epinephrine on respiratory mechanics and gas exchange in bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 86-91.
35. Şimşek PÖ. Akut bronşiyolit tedavisinde inhale epinefrin ve salbutamolün klinik etkinliklerinin karşılaştırılması. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık tezi, Ankara, 2007.
36. Hartling L, Wiebe N, Russel K, Patel H, Klassen T. A meta-analysis of randomized controlled trials evaluating the efficacy of epinephrine for the treatment of acute viral bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; 157: 957-964.
37. Sanchez I, Koster J, Powell R, Wolstein R, Chernick V. Effect of racemic epinephrine and salbutamol on clinical score and pulmonary mechanics in infants with bronchiolitis. *J Pediatr* 1993; 122: 145-151.
38. Carlsen L, Carlsen H. Inhaled nebulized adrenaline improves lung function in infants with acute bronchiolitis. *Resp Med* 2000; 94: 709-714.
39. Menon K, Sutcliffe T, Klassen T. A randomized trial comparing the efficacy of epinephrine with salbutamol in the treatment of acute bronchiolitis. *J Pediatr* 1995; 1216: 1004-1007.
40. Bertrand P, Aranibar H, Castro E, Sanchez I. Efficacy of nebulized epinephrine versus salbutamol in hospitalized infants with bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 2001; 31: 284-288.
41. Wainwright C, Altamirano L, Cheney M, et al. A multicenter, randomized, double-blind, controlled trial of nebulized epinephrine in infants with acute bronchiolitis. *N Engl J Med* 2003; 349: 27-35.
42. Barlas Ç, Kiper N, Göçmen A, ve ark. Hafif ve orta şiddetteki bronşiyolit vakalarında rasemik adrenalin ve diğer tedavi yöntemlerinin karşılaştırılması. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1998; 41: 155-165.
43. Mull CC, Scarfone RJ, Feri LR, et al. A randomized trial of nebulized epinephrine vs albuterol in the emergency department treatment of bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158: 113-118.
44. Lowell D, Lister G, Von Koss H, McCarthy P. Wheezing in infants: the response to epinephrine. *Pediatrics* 1987; 79: 939-945.
45. Wennergren G, Kristjansson S, Sten G, Bjure J, Engström I. Nebulized racemic adrenaline for wheezy bronchitis. *Acta Paediatr Scand* 1991; 80: 375-377.
46. Kristjansson S, Lodrup Carlsen KC, Wennergren G, Strannegard I-L, Carlsen K-H. Nebulized racemic adrenaline in the treatment of acute bronchiolitis in infants and toddlers. *Arch Dis Child* 1993; 69: 650-654.
47. Patel H, Platt R, Pekeles G, Ducharme F. A randomized, controlled trial of the effectiveness of nebulized therapy with epinephrine compared with albuterol and saline in infants hospitalized for acute viral bronchiolitis. *J Pediatr* 2002; 141: 818-824.
48. Hartling L, Wiebe N, Russell K, Patel H, Klassen TP. Epinephrine for bronchiolitis. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005; Issue 4.
49. Chavasse RJ, Bastian-Lee Y, Seddon P. How do we treat wheezing infants? Evidence or anecdote. *Arch Dis Child* 2002; 87: 546-547.
50. Wang E, Milner R, Allen U, Maj H. Bronchodilators for treatment of mild bronchiolitis, a factorial randomised trial. *Arch Dis Child* 1992; 67: 289-293.
51. Behrendt CE, Decker MD, Burch DJ, Watson PH. International variation in the management of infants hospitalized with respiratory syncytial virus. International RSV Study Group. *Eur J Pediatr* 1998; 157: 215-220.
52. Shay DK, Holman RC, Newman RD, Liu LL, Stout JW, Anderson LJ. Bronchiolitis associated hospitalizations among US children, 1980-1996. *JAMA* 1999; 282: 1440-1446.
53. Leer JA Jr, Gren JL, Heimlich EM, et al. Corticosteroid treatment in bronchiolitis: a controlled, collaborative study in 297 infants and children. *Am J Dis Child* 1969; 117: 495-503.
54. Roosevelt G, Sheehan K, Grup-Phelan J, Tanz RR, Listernick R. Dexamethasone in bronchiolitis: a randomised controlled trial. *Lancet* 1996; 348: 292-295.

55. Springer C, Bar-Yishay E, Uwayyed K, Avital A, Vilozni D, Godfrey S. Corticosteroids do not affect the clinical or physiological status of infants with bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 1990; 9: 181-185.
56. Klassen TP, Sutcliffe T, Watters LK, Wells GA, Allen UD, Li MM. Dexamethasone in salbutamol treated inpatients with acute bronchiolitis: a randomized, controlled trial. *J Pediatr* 1997; 130: 191-196.
57. Berger I, Argaman Z, Schwartz SB, et al. Efficacy of corticosteroids in acute bronchiolitis: short term and long term follow-up. *Pediatr Pulmonol* 1998; 26: 162-166.
58. Richter H, Seddon P. Early nebulized budesonide in the treatment of bronchiolitis and the prevention of postbronchiolitic wheezing. *J Pediatr* 1998; 132: 849-853.
59. Fleisher GR. Infectious disease emergencies. In Fleisher GR, Ludwig S (eds). *Textbook of Pediatric Emergency Medicine*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2000: 725-794.
60. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med* 1995; 332: 133-138.
61. Martinez FD. Respiratory syncytial virus bronchiolitis and the pathogenesis of childhood asthma. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22 (Suppl): S76-S82.
62. Patel H, Platt R, Lozano JM, Wang EE. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005; Issue 4.
63. Garrison M, Christakis DA, Harvey E, et al. Systemic corticosteroids in infant bronchiolitis: a meta-analysis. *Pediatrics* 2000; 105: 44-50.
64. Schuh S, Coates A, Binnie R, et al. Efficacy of oral dexamethasone in outpatients with acute bronchiolitis. *J Pediatr* 2002; 140: 27-32.
65. Reijonen T, Korppi M, Kuikka L, Remes K. Anti-inflammatory therapy reduces wheezing after bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996; 150: 512-517.
66. Cade A, Brownlee KG, Conway SP, et al. Randomised placebo controlled trial of nebulised corticosteroids in acute respiratory syncytial viral bronchiolitis. *Arch Dis Child* 2000; 82: 126-130.
67. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. Respiratory syncytial virus. In: Pickering LK (ed). *Red Book: 2003 Report of the Committee on Infectious Disease* (26<sup>th</sup> ed). Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2003: 523-528.
68. Levine DA, Platt SL, Dayan PS, et al. Risk of serious bacterial infection in young febrile infants with respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics* 2004; 113: 1728-1734.
69. Purcell K, Fergie J. Concurrent serious bacterial infections in 2396 infants and children hospitalized with respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156: 322-324.
70. Andrade MA, Hoberman A, Glustein J, Paradise JL, Wald ER. Acute otitis media in children with bronchiolitis. *Pediatrics* 1998; 101: 617-619.
71. Friis B, Andersen P, Brenoe E, et al. Antibiotic treatment of pneumonia and bronchiolitis: a prospective randomised study. *Arch Dis Child* 1984; 59: 1038-1045.
72. Becker L, Glazier R, McIsaac W, Smucny J. Antibiotics for acute bronchitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Cochrane Library 1998 Issue 1.
73. Handforth J, Friedland JS, Sharland M. Basic epidemiology and immunopathology of RSV in children. *Pediatr Respir Rev* 2000; 1: 210-214.
74. Randolph AG, Wang EE. Ribavirin for respiratory syncytial virus infection of the lower respiratory tract. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996; 150: 942-947.
75. Ventre K, Randolph AG. Ribavirin for respiratory syncytial virus infection of the lower respiratory tract in infants and young children. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005; Issue 4.
76. Edell D, Bruce E, Hale K, Khoshoo V. Reduced long-term respiratory morbidity after treatment of respiratory syncytial virus bronchiolitis with ribavirin in previously healthy infants. *Pediatr Pulmonol* 1998; 25: 154-158.
77. Toraks Derneği Akut Bronşiyolit Tanı ve Tedavi Rehberi, 2002.
78. Chipps BE, Sullivan WF, Portnoy JM. Alpha-2A-interferon for treatment of bronchiolitis caused by respiratory syncytial virus. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 653-658.
79. Quinlan KP, Hayani KC. Vitamin A and respiratory syncytial virus infection: serum levels and supplementation trial. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996; 150: 25-30.
80. Bresee JS, Fischer M, Dowell SF, et al. Vitamin A therapy for children with respiratory syncytial virus infection: a multicenter trial in the United States. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 777-782.
81. Tibby SM, Hatherill M, Wright SM, Wilson P, Postle AD, Murdoch IA. Exogenous surfactant supplementation in infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1251-1256.
82. Nasr SZ, Strouse PJ, Soskolne E, et al. Efficacy of recombinant human deoxyribonuclease I in the hospital management of respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Chest* 2001; 120: 203-208.
83. Volovitz B, Welliver RC, DeCastro G, Krystofik DA, Ogra PL. The release of leukotrienes in the respiratory tract during infection with respiratory syncytial virus: role in obstructive airway disease. *Pediatr Res* 1988; 24: 504-507.
84. Bisgaard H. A randomized trial of montelukast in respiratory syncytial virus postbronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 379-383.
85. Martinon-Torres F, Rodriguez-Nunez A, Martinon-Sanchez J. Heliox therapy in infants with acute bronchiolitis. *Pediatrics* 2002; 109: 68-73.
86. Kong XT, Fong HT, Jiang GO, Zhai SZ, O'Connell DL, Brewster DR. Treatment of acute bronchiolitis with Chinese herbs. *Arch Dis Child* 1993; 68: 468-471.
87. Wang EE, Tang NK. Immunoglobulin for preventing respiratory syncytial virus infection. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005 Issue 4.