

## تأثیر دگزامتازون و نبولایزر ال-اپی نفرین در درمان کroup

ایرج محمدزاده<sup>۱\*</sup>، علیرضا نوروزی<sup>۱</sup>(MD)، نعیمه نخجوانی<sup>۱</sup>(MD)، رحیم براری سوادکوهی<sup>۱</sup>(MD)،  
علی محمدپور میر<sup>۱</sup>(MD)، رضا علیزاده نوائی<sup>۲</sup>(MD)

۱- مرکز تحقیقات بیماری‌های غیرواگیر کودکان امیرکلا، دانشگاه علوم پزشکی بابل

۲- مرکز تحقیقات بیولوژی، سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

دریافت: ۹۲/۱/۲۴، اصلاح: ۹۲/۶/۱۳، پذیرش: ۹۲/۸/۱۵

### خلاصه

**سابقه و هدف:** کroup یکی از مشکلات تنفسی کودکان مراجعه کننده به اورژانس بوده که راههای درمانی متفاوتی برای آن ارائه شده است. این مطالعه به منظور مقایسه تأثیر دگزامتازون به تنهایی و دگزامتازون با نبولایزر ال-اپی نفرین در درمان کroup انجام شد.

**مواد و روشها:** در این مطالعه کارآزمایی بالینی بیماران مبتلا به کroup خفیف تا متوسط بصورت تصادفی در دو گروه قرار گرفتند. ۴۹ نفر تحت درمان با دگزامتازون عضلانی و نبولایزر نرمال سالین (۳ سی سی نرمال سالین) و ۴۸ نفر تحت درمان با دگزامتازون عضلانی (۰/۶ mg/kg در یک دوز) و نبولایزر اپی نفرین (از محلول ۱/۱۰۰۰ استفاده شد که برای وزن زیر ۱۰ کیلوگرم: ۰/۵ سی سی و برای وزن بالای ۱۰ کیلوگرم: ۱ سی سی می باشد که با ۳ سی سی نرمال سالین مخلوط شد) قرار گرفتند. برای محاسبه نمره کroup از روش امتیازدهی Geelhoed استفاده شد. قبل، ۳۰ و ۶۰ دقیقه بعد از درمان، نمره کroup و تعداد تنفس در دقیقه برای هر فرد محاسبه شد و سن، جنس و مدت اقامت در اورژانس و وضعیت بستری شدن در بیمارستان ثبت و مورد بررسی قرار گرفت. ICRCT:201105264396N2.

**یافته ها:** میانگین سنی بیماران در گروه دگزامتازون + نبولایزر نرمال سالین ۲۷/۸±۱۹/۷ ماه و در گروه دگزامتازون + نبولایزر اپی نفرین ۲۴/۶±۱۸ ماه بود (p=۰/۴۱۲). توزیع جنسی کودکان در دو گروه اختلاف معنی داری نداشت. اختلاف معنی داری بین نمره کroup دو روش درمانی در ابتدای مطالعه وجود نداشت ولی اختلاف معنی داری بین نمره کroup دقیق ۳۰ (p=۰/۰۰۶) و ۶۰ (p=۰/۰۳۱) بین دو روش درمانی وجود داشت. تعداد تنفس قبل و بعد از درمان بین دو گروه اختلاف معنی داری نداشت. متوسط کاهش تعداد تنفس در دقیقه ۶۰ بعد از درمان در مقایسه با قبل از درمان در گروه دگزامتازون + اپی نفرین برابر ۵/۱±۶/۵ و در گروه دگزامتازون + پلاسبو برابر ۳/۷±۰/۲ بوده است. احتمال بستری شدن در دو گروه اختلاف معنی دار نداشت.

**نتیجه گیری:** نتایج مطالعه نشان داد که افزودن نبولایزر ال-اپی نفرین به درمان دگزامتازون در کroup سبب کنترل بهتر این بیماران می شود.

**واژه های کلیدی:** کroup، دگزامتازون، نبولایزر اپی نفرین.

### مقدمه

کroup از بیماریهای دستگاه تنفسی و با شروع ناگهانی بوده که معمولاً در شبها و با سرفه مداوم، استریدور، خسونت صدا و دیسترس تنفسی بخاطر انسداد دستگاه تنفسی فوقانی مشخص می شود. بروز سالیانه آن در کودکان زیر ۶ سال آمریکایی در کل ۳ درصد و در کودکان مراجعه کننده به اورژانس ۵ درصد می باشد کroup در بزرگسالان نادر بوده و معمولاً در سنین کودکی رخ می دهد و بیشترین شیوع آن در بین بچه های ۶ ماهه تا سه ساله می باشد. کroup در هر فصلی می تواند اتفاق بیافتد ولی در انتهای پائیز بیشترین شیوع زمانی را دارد (۱۲). بیماری کroup توسط طیف متغیری از ویروسها ایجاد می شود که از آنجمله می توان به ویروس پارا آنفلونزا، آدنوویروسها، آنفلونزا و مایکو پلاسما و ... اشاره

کرد (۳۴). در اغلب کودکان علائم کroup در طی ۴۸ ساعت برطرف می شود با اینحال در درصد کمی از مبتلایان ممکن است تا یک هفته نیز باقی بماند (۵) حدود ۵ درصد از کودکان مبتلا به کroup در بیمارستان بستری می شوند (۶) که از بین موارد بستری شده بخاطر کroup، ۱ تا ۳ درصد نیز نیاز به انتوباسیون پیدا می کنند. میزان مورتالیتی این بیماری پایین بوده و در یک بررسی ۱۰ ساله ۰/۵ درصد کودکان اتوبه شده، فوت نموده بودند (۱). در درمان کroup معمولاً از روشهای فارماکولوژیکی استفاده می شود که هدف این روش ها بهبود اکسیژناسیون و کاهش التهاب مجاری هوایی می باشد. درمانهای مورد استفاده شامل کورتیکواستروئید تزریقی و استنشاقی و اپی نفرین راسمیک و ال - اپی

این مقاله حاصل پایان نامه علیرضا نوروزی دستیار تخصصی اطفال و طرح تحقیقاتی به شماره ۸۹۳۰۱۳۶ دانشگاه علوم پزشکی بابل می باشد.

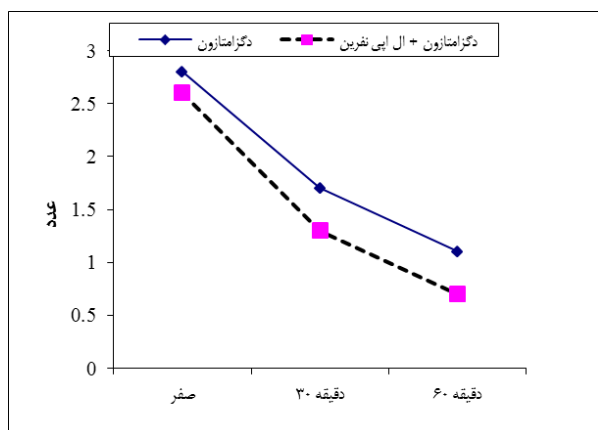
\* مسئول مقاله: دکتر ایرج محمدزاده

آدرس: بابل، بیمارستان کودکان امیرکلا، مرکز تحقیقات بیماریهای غیرواگیر کودکان، تلفن: ۰۱۱۱-۳۳۴۲۱۵۱-۵

e-mail:irjmoh2000@yahoo.com

که اختلاف معنی داری نداشت ( $p=0/412$ ). از ۹۷ بیمار مبتلا به کroup ۳۶ نفر (۳۷/۱٪) دختر و ۶۱ نفر (۶۲/۹٪) پسر بودند. توزیع جنسی کودکان در دو گروه اختلاف معنی داری نداشت، بطوریکه ۳۱ نفر (۶۳/۳٪) در گروه دگزامتازون + نبولایزر نرمال سالین و ۳۰ نفر (۶۲/۵٪) در گروه دگزامتازون + نبولایزر اپی نفرین پسر بودند.

نمره کroup از ۲/۶ در گروه دگزامتازون + اپی نفرین به ۰/۷ در یک ساعت بعد از درمان رسید ولی در گروه دگزامتازون به تنهایی این نمره از ۲/۸ به ۱/۱ کاهش یافت. اختلاف معنی داری بین نمره کroup دو روش درمانی در ابتدای مطالعه وجود نداشت ( $p=0/171$ ) ولی اختلاف معنی داری بین نمره کroup دقیق ۳۰ ( $p=0/006$ ) و ۶۰ ( $p=0/031$ ) بین دو روش درمانی وجود داشت (نمودار ۱).



نمودار ۱. مقایسه میانگین نمره کroup در کودکان مبتلا به کroup تحت درمان با دگزامتازون و اپی نفرین

مقایسه تعداد تنفس قبل و یک ساعت بعد از درمان در دو گروه مورد بررسی نشان داد که تعداد تنفس قبل و بعد از درمان بین دو گروه اختلاف معنی داری نداشت (جدول ۱). متوسط کاهش تعداد تنفس در دقیقه ۶۰ بعد از درمان در مقایسه با قبل از درمان در گروه دگزامتازون + اپی نفرین برابر  $5/6 \pm 1/1$  و در گروه دگزامتازون + پلاسبو برابر  $3/7 \pm 0/2$  بوده است که این اختلاف از نظر آماری معنی داری بود.

جدول ۱. میانگین تعداد تنفس قبل و بعد از درمان در کودکان تحت درمان با دگزامتازون (۴۹ نفر) و اپی نفرین (۴۸ نفر)

| زمان                   | قبل از درمان | ۶۰ دقیقه بعد از درمان |
|------------------------|--------------|-----------------------|
| گروه                   | Mean±SD      | Mean±SD               |
| دگزامتازون + پلاسبو    | 34/1±7/8     | 30/4±7/6              |
| دگزامتازون + اپی نفرین | 34/2±6/5     | 28/6±5/4              |
| Pvalue                 | 0/953        | 0/2                   |

مدت اقامت در اورژانس در گروه دگزامتازون + اپی نفرین ( $2/7 \pm 1/5$  ساعت) بطور معنی داری ( $p=0/000$ ) کمتر از گروه دگزامتازون + پلاسبو ( $4/4 \pm 1/9$  ساعت) بود. احتمال بستری شدن در گروه دگزامتازون + پلاسبو ( $14/3$ ٪) برابر احتمال بستری شدن در گروه دگزامتازون + اپی نفرین ( $6/3$ ٪) بود ولی این اختلاف از نظر آماری معنی دار نبود.

نفرین می باشد (۷) در مطالعات مختلف تاثیرات متفاوتی برای روش های دارویی مختلف ذکر شده است و در برخی از مطالعات در مقایسه اپی نفرین راسمیک و ال - اپی نفرین در درمان کroup، ال - اپی نفرین را موثر تر از اپی نفرین راسمیک در درمان کroup دانسته اند (۸و۹) و از نظر اقتصادی نیز در بسیاری از کشورها هزینه تهیه ال - اپی نفرین کمتر از اپی نفرین راسمیک می باشد (۱۰) و از آنجایی که در بیمارستان کودکان امیرکلا از دگزامتازون تزریقی جهت درمان کroup استفاده می شود این مطالعه با هدف مقایسه تاثیر افزودن نبولایزر ال - اپی نفرین به درمان مورد استفاده در درمان کroup جهت کنترل بهتر و سریعتر این بیماران انجام شد.

## مواد و روشها

این مطالعه دوسوکور کارآزمایی بالینی تصادفی شده پس از کسب مجوز از کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی بابل با شماره ثبت کارآزمایی بالینی IRCT:201105264396N2 بر روی کودکان مبتلا به کroup مراجعه کننده به بیمارستان کودکان امیرکلا طی یکسال انجام شد. تعداد نمونه با در نظر گرفتن ۸۵٪ موفقیت (نمره کroup بین ۱ تا ۲) در درمان ترکیبی و ۶۰٪ موفقیت در روش درمان معمول در دقیقه ۳۰ بعد از درمان و با در نظر گرفتن  $\alpha=0/05$  و  $\beta=0/2$  و با کمک فرمول مربوطه ۴۷ نفر در هر گروه و ۹۴ نفر در کل بود. کودکان ۶ ماهه تا ۶ ساله مبتلا به کroup که سابقه دریافت استروئید در یک ماه گذشته، آسم، پنومونی و مشکلات قلبی مادرزادی را نداشتند، وارد مطالعه شدند. بیماران مبتلا به کroup خفیف تا متوسط بطور تصادفی در دو گروه تحت درمان با دگزامتازون عضلانی و نبولایزر نرمال سالین یا دگزامتازون عضلانی و نبولایزر اپی نفرین قرار گرفتند. مقدار تجویز دگزامتازون بصورت  $0/6 \text{ mg/kg}$  در یک دوز بود و برای نبولایزر اپی نفرین از محلول  $1/1000$ ، برای وزن زیر  $10 \text{ kg}$  و  $0/5$  سی سی و برای وزن بالای  $10 \text{ kg}$  سی سی استفاده شد که با ۳ سی سی نرمال سالین مخلوط گردید. قبل و ۳۰ و ۶۰ دقیقه بعد از درمان نمره کroup و تعداد تنفس در دقیقه برای هر فرد محاسبه شد و سن، جنس و مدت اقامت در اورژانس و وضعیت بستری شدن در بیمارستان ثبت شد تشخیص کroup بر اساس علائم بالینی (۷) و طبق نظر دستیار ارشد یا فوق تخصص آسم و آلرژی صورت گرفت. برای محاسبه نمره کroup از روش امتیازدهی Geelhoed که validity آن در دو مطالعه مورد ارزیابی و تایید قرار گرفته بود (۷) استفاده شد. این روش امتیاز دهی شامل دو آیتم استریدور و رتراکسیون بوده که نمره ۱ تا ۲ بعنوان کroup خفیف، نمره ۳ تا ۴ بعنوان کroup متوسط و نمره ۵ تا ۶ بعنوان کroup شدید در نظر گرفته شد.

اطلاعات پس از ورود به کامپیوتر توسط نرم افزار آماری SPSS17 و آزمونهای آماری T-Test و Chi-Square و Mann-Whitney مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و  $p < 0/05$  معنی دار در نظر گرفته شد.

## یافته ها

میانگین سنی بیماران در گروه دگزامتازون + نبولایزر نرمال سالین  $27/8 \pm 19/7$  ماه و در گروه دگزامتازون + نبولایزر اپی نفرین  $24/6 \pm 18$  ماه بود

## بحث و نتیجه گیری

نتایج نشان داد که میانگین نمره کروب در دقایق ۳۰ و ۶۰ بعد از درمان نسبت به قبل از درمان کاهش یافته بود و مقدار کاهش در گروه دریافت کننده دگزامتازون + نبولایزر اپی نفرین بیشتر بود و با اینکه نمره کروب کودکان مبتلا در دو روش درمانی در ابتدای مطالعه اختلاف معنی داری نداشت ولی اختلاف معنی داری بین نمره کروب دقایق ۳۰ و ۶۰ بین دو روش درمانی وجود داشت که بیانگر تاثیر بهتر درمان ترکیبی دگزامتازون و نبولایزر ال-ایپی نفرین در درمان کروب خفیف تا متوسط می باشد.

در مطالعه ای که توسط Duman و همکاران در کشور ترکیه انجام شده بود کودکان مبتلا به کروب متوسط تا شدید بطور تصادفی در ۳ گروه قرار گرفتند در گروه اول ۲۶ نفر تحت درمان با دگزامتازون عضلانی و در گروه دوم ۳۱ نفر تحت درمان ترکیبی دگزامتازون عضلانی و ال-ایپی نفرین و در گروه سوم ۱۹ نفر تحت درمان کورتون استنشاقی قرار گرفتند. سن، جنس، نمره اولیه شدت کروب و علائم حیاتی بین سه گروه شبیه به هم بود در مدت ۳۰ دقیقه و ۶۰ دقیقه بعد از درمان نمره کروب گروه دو (درمان ترکیبی) و سه (کورتون استنشاقی) بطور معنی داری کمتر از گروه یک (دگزامتازون عضلانی) بود ولی اختلاف معنی داری بین گروه دو و سه مشاهده نشد (۱۰) در مطالعه ای که توسط Martínez Fernández و همکاران در اسپانیا انجام شده بود ۶۶ کودک مبتلا به کروب مورد بررسی قرار گرفتند که نتایج درمانی در گروهی که نبولایزر آدرنالین دریافت کرده بودند بطور معنی داری بهتر از گروهی بود که نبولایزر نرمال سالین دریافت کرده بودند ولی بین نتایج درمانی دگزامتازون تزریقی و پلاسبو اختلاف معنی داری گزارش نگردید (۱۱) همچنین در مطالعه ای که توسط Argent و همکاران در آفریقای جنوبی انجام شده بود نبولایزر اپی نفرین سبب بهبود مکانیسم تنفسی در ۱۲ کودک از ۱۷ کودک مبتلا به کروب شدید شده بود (۱۲). نتایج مطالعه ما و سایر مطالعات انجام شده نشان می دهد که نبولایزر اپی نفرین اثرات مفیدی در درمان کروب دارد با اینحال مکانیسم اثر نبولایزر اپی نفرین مشخص نبوده ولی پیشنهاد شده است اپی نفرین سبب نفوذپذیری عروق اپیتلیال

لوله تراشه و برونش شده و بدین طریق موجب کاهش ادم می شود و جریان هوا را بهبود می بخشد (۱۰) در بسیاری از مطالعات انجام شده از اپی نفرین راسمیک استفاده شده است که باز هم مطالعات مختلف بر همسان بودن تاثیر دو نوع مختلف اپی نفرین تاکید دارند (۱۴ و ۱۳) ولی از آنجایی که تهیه اپی نفرین راسمیک با هزینه اقتصادی بالاتری همراه می باشد لذا می توان از ال-ایپی نفرین برای درمان کروب بصورت نبولایزر استفاده کرد.

در مطالعه حاضر مقایسه تعداد تنفس قبل و یک ساعت بعد از درمان در دو گروه مورد بررسی نشان داد که متوسط کاهش تعداد تنفس در دقیقه ۶۰ بعد از درمان در مقایسه با قبل از درمان در گروه دگزامتازون + اپی نفرین در مقایسه با گروه دگزامتازون + پلاسبو کاهش بیشتری داشت که این اختلاف از نظر آماری معنی داری بود. در مطالعه ای که توسط Eboriadou و همکاران در کشور مصر انجام شده بود ال-ایپی نفرین بطور معنی داری در مقایسه با دگزامتازون عضلانی و کورتون استنشاقی سبب بهبود نمره کروب و تعداد تنفس بیماران مبتلا به کروب متوسط تا شدید شده بود (۱۵) که شبیه مطالعه حاضر می باشد.

در مطالعه حاضر سرانجام کودکان از نظر بستری در بیمارستان نشان داد که احتمال بستری شدن در گروه دگزامتازون + پلاسبو و گروه دگزامتازون + اپی نفرین اختلاف معنی داری نداشت. ولی آنچه در اکثر مطالعات ذکر شده این است که درمان با دگزامتازون یا نبولایزر اپی نفرین سبب کاهش احتمال بستری شدن کودک در بیمارستان می گردد (۱۴ و ۱۳).

نتایج مطالعه نشان داد که افزودن نبولایزر ال-ایپی نفرین به درمان دگزامتازون در کروب سبب کنترل بهتر این بیماران می شود.

## تقدیر و تشکر

بدینوسیله از پرستاران اورژانس و بخش های کودکان امیرکلا، اینترن ها و استاجرهای بخش های اطفال و خانم حسین زاده بخاطر همکاری در اجرای مطالعه و نمونه گیری، تقدیر و تشکر می گردد.

## The Effect of Dexamethasone and Nebulised L-Epinephrine in Treatment of Croup

I. Mohammadzadeh (MD)<sup>1\*</sup>, A.R. Noorouzi (MD)<sup>1</sup>, N. Nakhjavani (MD)<sup>1</sup>, R. Barari-Savadkoohi (MD)<sup>1</sup>, A. Mohammadpor-Mir (MD)<sup>1</sup>, R. Alizadeh-Navaei (MD)<sup>2</sup>

1. Non-Communicable Pediatric Research Center, Amirkola Children Hospital, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

2. Molecular and Cell Biology Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

J Babol Univ Med Sci; 16(2); Feb 2014; pp: 12-16

Received: Apr 12<sup>th</sup> 2012, Revised: Jul 7<sup>th</sup> 2013, Accepted: Nov 6<sup>th</sup> 2013.

### ABSTRACT

**BACKGROUND AND OBJECTIVE:** Croup is a common respiratory problem presenting to emergency department and there are many treatment methods for this disease. The aim of this study was to determine the effect of dexamethasone and dexamethasone with nebulised L-epinephrine in treatment of croup.

**METHODS:** In this clinical trial study, patients with mild to moderate croup enrolled in two groups by random sampling. Forty nine patients received intramuscular dexamethasone and normal saline nebulizer (3ml normal saline) and 48 patients received intramuscular dexamethasone (at a single dose of 0.6mg/kg) and nebulized epinephrine (0.5ml and 1ml of 1:1000 solution in 3ml normal saline for less and more than 10kg weight, respectively). We used Geelhoed scoring for croup scoring in this study. Before treatment and 30 and 60 minutes after treatment, croup score and respiratory rate per minute has been calculated for each patient and age, gender, duration of stay in the emergency ward and hospitalization status were recorded. (IRCT: 201105264396N2)

**FINDINGS:** Mean age of patients in the dexamethasone+ normal saline nebulizer group was 27.8±19.7 months and in the dexamethasone group+ epinephrine nebulizer was 24.6±18 months (p=0.412). There was no significant difference in sex distribution of children in both groups (p>0.05). Significant difference between the two treatment groups at baseline was not found for croup score but significant differences between croup score at 30 (p=0.006) and 60 min (p=0.031) in the two treatments. Respiratory rate before and after treatment showed no significant difference between the two groups. The average reduction rate at 60 min after treatment in compared to before treatment in epinephrine + dexamethasone group was 5.6±1.1 and in dexamethasone + placebo group was 3.7±0.2. Risk of hospitalization in the two groups was not significant.

**CONCLUSION:** Results showed that adding nebulized epinephrine to croup treatment with dexamethasone had better response for this disease.

**KEY WORDS:** Croup, Dexamethasone, Epinephrine nebulizer.

### Please cite this article as follows:

Mohammadzadeh I, Noorouzi AR, Nakhjavani N, Barari-Savadkoohi R, Mohammadpor-Mir A, Alizadeh-Navaei R. The effect of dexamethasone and nebulised l-epinephrine in treatment of croup. J Babol Univ Med Sci 2014;16(2): 12-16.

\*Corresponding Author; I. Mohammadzadeh (MD)

Address: Non-Communicable Pediatric Research Center, Amirkola Children Hospital of Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

Tel: + 98 111 3242151-5

E-mail: irjmoh2000@yahoo.com

## References

1. Johnson D. Croup. Clin Evid (Online) 2009;10. pii: 0321.
2. Behrman WH, Kliegman AR, Levin MJ, Jenson HB, eds. Nelson textbook of pediatrics. 18th ed. Philadelphia: WB Saunders 2007; pp: 1753, 1764, 1765.
3. Williams JV, Harris PA, Tollefson SJ, et al. Human metapneumovirus and lower respiratory tract disease in otherwise healthy infants and children. N Engl J Med 2004;350(5):443-50.
4. van der Hoek L, Sure K, Ihorst G, et al. Croup is associated with the novel coronavirus NL63. PLoS Med 2005; 2(8):e240.
5. Johnson D, Williamson J. Croup: duration of symptoms and impact on family functioning. Pediatr Res 2001; 49:83A.
6. Johnson D, Williamson J. Health care utilization by children with croup in Alberta. Pediatr Res 2003; 53:158A
7. Brown JC. The management of croup. Br Med Bull 2002;61:189-202.
8. Waisman Y, Klein B, Boenning D, et al. Prospective randomized double-blind study comparing L-epinephrine and racemic epinephrine aerosols in the treatment of laryngotracheitis (croup). Pediatrics 1992;89(2):302-6.
9. Brown JC. The management of croup. Br Med Bull 2002;61(1):189-202.
10. Duman M, Ozdemir D, Atasever S. Nebulised L-epinephrine and steroid combination in the treatment of moderate to severe croup. Clin Drug Invest 2005;25(3):183-9.
11. Martínez Fernández A, Sánchez González E, Rica Etxebarria I, et al. Randomized double-blind study of treatment of croup with adrenaline and/or dexamethasone in children. An Esp Pediatr 1993;38(1):29-32.
12. Argent AC, Hatherill M, Newth CJ, Klein M. The effect of epinephrine by nebulization on measures of airway obstruction in patients with acute severe croup. Intensive Care Med 2008;34(1):138-47.
13. Worrall G. Croup. Can Fam Physician 2008;54(4):573-4.
14. Cher JD. Clinical practice. Croup. N Engl J Med 2008;358(4):384-91.
15. Eboriadou M, Chrysanthopoulou D, Stamoulis P, Damianidou L, Haidopoulou K. The effectiveness of local corticosteroids therapy in the management of mild to moderate viral croup. Minerva Pediatr 2010;62(1):23-8.