

ΕΘΝΙΚΟΝ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΝ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΝ ΑΘΗΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ: ΚΛΙΝΙΚΗ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ
ΕΙΔΙΚΕΥΣΗ: ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ

**Η αποτελεσματικότητα της χρήσης υπέρτονου διαλύματος 3% και
NaCl 0,9% στην αναπνευστική λειτουργία βρεφών με βρογχολίτιδα**

ΖΑΜΠΟΥΚΑΣ ΧΡΙΣΤΟΔΟΥΛΟΣ
ΝΟΣΗΛΕΥΤΗΣ ΠΕ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΑΘΗΝΑ, 2018

Η αποτελεσματικότητα της χρήσης υπέρτονου διαλύματος 3% και NaCl 0,9% στην αναπνευστική λειτουργία βρεφών με βρογχολίτιδα

ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ, ΜΑΤΖΙΟΥ ΒΑΣΙΛΙΚΗ(ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ)

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ, ΤΣΟΥΜΑΚΑΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ

ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΡΙΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ, ΠΑΥΛΟΠΟΥΛΟΥ ΙΩΑΝΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

4

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	5
1.1.Βρογχιολίτιδα	6
1.1.1Ορισμοί	6
1.1.2.Αίτια- Επιδημιολογικά δεδομένα	6
1.1.3. Παθοφυσιολογία	7
1.1.4.Παράγοντες κινδύνου βρογχιολίτιδας	7
1.1.5. Κλινικές εκδηλώσεις-διαγνωστική προσέγγιση	8
1.1.6.Εκτίμηση βαρύτητας- Θεραπεία	9
1.1.7. Πρόληψη	11
2. ΣΚΟΠΟΣ	12
3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	12
4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	14
5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	38
6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ- ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ	42
7. ΠΕΡΙΛΗΨΗ	44
8. ABSTRACT	46
9. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΑΡΑΠΟΜΠΕΣ	48

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η οξεία βρογχιολίτιδα αποτελεί τη συχνότερη εκδήλωση λοίμωξης του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος κατά την βρεφική ηλικία. Η επιβάρυνση που προκύπτει από την νόσο (οικογένεια, κοινωνία, σύστημα υγείας) είναι ιδιαίτερα σημαντική, αφού η οξεία βρογχιολίτιδα αποτελεί τη συχνότερη αιτία ιατρικών επισκέψεων και νοσοκομειακής περίθαλψης για τα βρέφη των δυτικών κοινωνιών κατά τους ψυχρούς μήνες του έτους.

Παρά τις προόδους της κλινικής έρευνας των τελευταίων ετών, η αντιμετώπιση της οξείας βρογχιολίτιδας εξακολουθεί να αποτελεί ένα από τα πλέον αμφιλεγόμενα ζητήματα της καθημερινής παιδιατρικής πράξης. Δεν έχει εξασφαλιστεί απόλυτη ομοφωνία σε ότι αφορά τον ορισμό της νόσου, γεγονός που δυσχεραίνει τη σύγκριση μεταξύ μελετών που διερευνούν την αποτελεσματικότητα των διαφόρων θεραπευτικών παρεμβάσεων.

Σε αυτές τις παρεμβάσεις συμπεριλαμβάνεται και η χρήση νεφελποιημένου υπέρτονου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 3% και χλωριούχου νατρίου 0,9% για την βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας. Τα δεδομένα από έρευνες που υπάρχουν για την χρήση τους είτε με άλλη φαρμακευτική αγωγή είτε ως μονοθεραπεία είναι αμφιλεγόμενα και δημιουργείται η ανάγκη για την διενέργεια περισσότερων ερευνών και σύγκριση αυτών για την τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητας της χρήσης τους σε βρέφη με βρογχιολίτιδα.

Με σαφήνεια και μεθοδικότητα, παρουσιάζεται παρακάτω, σύμφωνα με τη σύγχρονη βιβλιογραφία η αποτελεσματικότητα της χρήσης υπέρτονου διαλύματος 3% και χλωριούχου νατρίου 0,9% στην αναπνευστική λειτουργία των βρεφών με βρογχιολίτιδα.

Επίσης θεωρώ υποχρέωση μου να ευχαριστήσω την καθηγήτρια μου, κα. Μάτζιου Βασιλική για την αμέριστη βοήθεια και την ψυχολογική στήριξη που μου παρείχε κατά την διάρκεια συγγραφής αυτής της διπλωματικής εργασίας.

1.ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η οξεία βρογχιολίτιδα αποτελεί τη συχνότερη εκδήλωση λοίμωξης του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος κατά την βρεφική ηλικία. Αφορά παιδιά ηλικίας μικρότερα των 2 ετών¹. Η μέγιστη επίπτωση της νόσου είναι μεταξύ 3 και 6 μηνών ενώ το 95% των εισαγωγών είναι βρέφη μικρότερα του ενός έτους¹. Περίπου 1 στα 3 βρέφη θα αναπτύξουν βρογχιολίτιδα κατά το πρώτο έτος της ζωής τους. Στα περισσότερα βρέφη η νόσος είναι διαρκεί 3 με 7 ημέρες και αυτοπεριορίζεται. Η βρογχιολίτιδα αντιμετωπίζεται εξωνοσοκομειακά ενώ 2-3% όλων των βρεφών θα χρειαστούν νοσηλεία². Χαρακτηρίζεται από μερική ή ολική απόφραξη των βρογχολίων που οφείλεται σε οίδημα του τοιχώματος των αεραγωγών καθώς και σε συσσώρευση βλέννης, κυτταρικών συγκριμάτων και ινικής στον αυλό τους^{3,4}. Τόσο η φαρμακευτική, όσο και η μη φαρμακευτική αντιμετώπιση της οξείας βρογχιολίτιδας παρουσιάζουν εντυπωσιακή ποικιλία, η οποία έχει αποτυπωθεί σε σειρά μελετών μέχρι και σήμερα¹. Μέρος αυτής της αντιμετώπισης αποτελεί και η χρήση υπέρτονου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 3% με στόχο τη βράχυνση της διάρκειας νοσηλείας και την βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας. Αν και δεν έχει διευκρινισθεί ο μηχανισμός δράσης του, υποτίθεται ότι δημιουργείται ωσμωτική κλίση υπέρ του αυλού των αεραγωγών με συνέπεια την διακίνηση ύδατος προς τον ενδοαυλικό χώρο. Η μεταφορά ύδατος οδηγεί σε ελάττωση του οιδήματος του τοιχώματος των αεραγωγών, σε ενυδάτωση του επιφανειακού στρώματος βλέννης και του περικροσσωτού επιθηλίου του αυλού των βρογχολίων και σε αύξηση της ρευστότητας της βλέννης. Επιπλέον προκαλεί επαγωγή πτυέλων και βήχα που ίσως συμβάλλουν περαιτέρω στην ελάττωση της απόφραξης του αεραγωγού⁵. Ο σκοπός αυτής της συστηματικής ανασκόπησης ήταν να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα της χρήσης του υπέρτονου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 3% και χλωριούχου νατρίου 0,9% στην αναπνευστική λειτουργία των βρεφών με βρογχιολίτιδα.

1.1ΒΡΟΓΧΙΟΛΙΤΙΔΑ

1.1.1 Ορισμοί

Ο όρος οξεία βρογχιολίτιδα χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη για να περιγράψει ένα σύνδρομο ιογενούς λοίμωξης του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος με σύνοδο αναπνευστική δυσχέρεια, που απαντάται κατά τη βρεφική ηλικία^{6,7}. Δεν έχει εξασφαλιστεί απόλυτη ομοφωνία όσο αφορά τον ορισμό της νόσου¹. Στο Ηνωμένο Βασίλειο, σε κάποιες ευρωπαϊκές χώρες και στην Αυστραλία, ο όρος οξεία βρογχιολίτιδα χρησιμοποιείται για το πρώτο επεισόδιο του χαρακτηριστικού κλινικού συνδρόμου με στηθακουστικό εύρημα τριζόντων σε βρέφη κάτω των 12 μηνών. Αντιθέτως, στη Βόρεια Αμερική (ΗΠΑ, Καναδά) ο όρος χρησιμοποιείται για το πρώτο επεισόδιο εκπνευστικού συριγμού μετά από ιογενή λοίμωξη του αναπνευστικού μέχρι την ηλικία των 2 ετών^{1,8}. Η τυπική μορφή αυτού του συνδρόμου χαρακτηρίζεται από: α) πρόδρομα συμπτώματα από το αναπνευστικό, β) σημεία αναπνευστικής δυσχέρειας και απόφραξης των περιφερικών αεραγωγών, γ) διάχυτους λεπτούς τρίζοντες και/ή συρρίκτοντες ακροαστικούς ήχους, δ) υποξαιμία, ε) συνοδά ευρήματα όπως ανησυχία, μειωμένη σίτιση και πυρετό⁸.

1.1.2 Αίτια-Επιδημιολογία

Η οξεία βρογχιολίτιδα είναι νόσος ιογενούς αιτιολογίας, με τον αναπνευστικό συγκυτιακό ιό (RSV) να αποτελεί το συχνότερο αιτιολογικό παράγοντα¹. Προκαλεί ετήσιες επιδημίες κατά τους ψυχρούς μήνες του έτους. Ο χρόνος επώασης της λοίμωξης είναι 3-8 ημέρες. Η μετάδοση του ιού γίνεται συνήθως 1-2 ημέρες πριν και 5-14 ημέρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων⁹. Η μετάδοση γίνεται κυρίως με τα χέρια και με μολυσμένα αντικείμενα⁸. Προσβάλλονται όλες οι ηλικίες, αλλά τα βρέφη εκδηλώνουν βαρύτερη νόσο. Σε νοσηλεύόμενα παιδιά ο ιός μεταδίδεται κυρίως με τα χέρια του ιατρονοσηλευτικού προσωπικού και των συνοδών τους¹. Το σύνολο των παιδιών θα έχει προσβληθεί μέχρι την ηλικία των 4-5 ετών, το 50% τουλάχιστον 2 φορές⁸. Άλλοι ιοί που μπορεί να προκαλέσουν οξεία βρογχιολίτιδα είναι ο ρινοϊός(7-30%), ο ανθρώπινος μεταπνευμονοϊός(5-20%), ο ανθρώπινος ιός boca(19%), οι ιοί της γρίπης Α και Β(1-6%) και παραγρίπης(3-5%)^{1,8}. Άλλοι λιγότερο συχνόι ιοί είναι οι κοροναϊοί και οι εντεροϊοί^{6,10}.

1.1.3. Παθοφυσιολογία

Η οξεία βρογχιολίτιδα χαρακτηρίζεται παθολογοανατομικά από διάσπαρτη και ανομοιογενή μερική ή ολική απόφραξη των βρογχολίων που οφείλεται σε οίδημα του τοιχώματος των αεραγωγών καθώς και σε συσσώρευση βλέννης, κυτταρικών συγκριμάτων και ινικής στον αυλό τους. Οι κυψελίδες είναι συνήθως φυσιολογικές, με εξαίρεση εκείνες που επικοινωνούν άμεσα με τα φλεγμαίνοντα βρογχιόλια^{3,4}. Οι παθολογοανατομικές αλλοιώσεις των βρογχολίων οδηγούν σε: α) ατελεκτασία περιοχών του πνευμονικού παρεγχύματος και υπερδιάταση άλλων, με αποτέλεσμα τη διαταραχή της σχέσης αερισμού-αιμάτωσης και υποξαιμία και β) διαταραχή της μηχανικής του πνεύμονα με αύξηση της υπολειπόμενης λειτουργικής χωρητικότητας και των αντιστάσεων των αεραγωγών, και ελάττωση της δυναμικής διατασιμότητας με αποτέλεσμα την αύξηση του έργου της αναπνοής⁸. Η αποδρομή των συμπτωμάτων της τυπικής οξείας βρογχιολίτιδας αρχίζει 3-4 ημέρες μετά την αναγέννηση του επιθηλίου των βρογχολίων, αλλά η αποκατάσταση των κροσσών καθυστερεί περίπου 2 εβδομάδες^{6,11}. Η παθογένεια της νόσου φαίνεται ότι καθορίζεται κυρίως από την ανοσιακή απάντηση του ξενιστή, ενώ η αντισωματική απάντηση στον RSV δεν παρέχει ικανοποιητική προστασία από επαναλοίμωξη με αποτέλεσμα επανειλημμένες λοιμώξεις σε όλη τη διάρκεια της ζωής⁸.

1.1.4. Παράγοντες κινδύνου βρογχιολίτιδας

Τα βρέφη ηλικίας μικρότερης των 2 μηνών (διορθωμένη και για πρόωρα) εμφανίζουν σοβαρότερη νόσο σε σχέση με εκείνα μεγαλύτερης ηλικίας^{12,13,14}. ο κίνδυνος σοβαρής νόσου είναι επίσης αυξημένος για τα πρόωρα βρέφη: διπλασιάζεται για διάρκεια κύησης μεταξύ 33 και 35 εβδομάδων, και τετραπλασιάζεται για βρέφη που γεννήθηκαν πριν τις 32 εβδομάδες¹⁵. Υψηλού κινδύνου θεωρούνται και βρέφη με συγγενή καρδιοπάθεια ειδικά όταν αυτή συνοδεύεται από πνευμονική υπέρταση όπου ο κίνδυνος εισαγωγής στο νοσοκομείο είναι τριπλάσιος σε σχέση με το γενικό πληθυσμό^{16,17,18}. Η χρόνια πνευμονοπάθεια της προωρότητας αποτελεί επίσης σημαντικό παράγοντα κινδύνου αφού υπολογίζεται πως το 20% των πασχόντων θα εισαχθεί στο νοσοκομείο με οξεία βρογχιολίτιδα στο πρώτο έτος ζωής¹. Καταστάσεις αυξημένου κινδύνου θεωρούνται η κυστική ίνωση, οι ανοσοανεπάρκειες, οι συγγενείς ανωμαλίες του αναπνευστικού, οι χρωμοσωμικές

ανωμαλίες και νευρολογική ή μεταβολική νόσος^{15,16,17}. Η έκθεση στο καπνό του τσιγάρου αυξάνει τον κίνδυνο εισαγωγής στο νοσοκομείο καθώς και τις μέρες νοσηλείας^{16,17,19,20} καθώς και αυξημένη επίπτωση φαίνεται να έχει η ύπαρξη μεγαλύτερων παιδιών στο σπίτι η παρακολούθηση βρεφονηπιακού σταθμού^{12,13,14,16,17}.

1.1.5. Κλινικές εκδηλώσεις-διαγνωστική προσέγγιση

Η διάγνωση της οξείας βρογχιολίτιδας είναι κλινική. Στην τυπική της μορφή εκδηλώνεται αρχικά με συμπτώματα από το ανώτερο αναπνευστικό σύστημα που ακολουθούνται από αναπνευστική δυσχέρεια. , σημεία απόφραξης περιφερικών αεραγωγών, διάχυτους λεπτούς τρίζοντες και/ή (συχνότερα εκπνευστικοί ή και εισπνευστικοί) συρρίκτοντες, ανησυχία, μειωμένη σίτιση, γογγυσμό και πυρετό που δεν ξεπερνά τους 39°C. Από το ανώτερο αναπνευστικό μπορεί να έχουμε ρινική συμφόρηση, καταρροή και βήχα. Η έντονη ρινική συμφόρηση μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη σίτιση. Ο βήχας μπορεί να είναι ξηρός και στη πορεία να γίνει υγρός. Αυτό το στάδιο συμπτωμάτων διαρκεί 1-3 ημέρες και στην συνέχεια επιδεινώνεται. Η αναπνευστική δυσχέρεια είναι εμφανής με την ταχύπνοια (>60-70 αναπνοές/λεπτό) και τη χρήση επικουρικών μυών που οδηγούν σε εσολκές υποχονδρίων, μεσοπλευρίων και σφαγής καθώς μπορεί να συνυπάρχει και αναπέταση ρινικών πτερυγίων. Σημεία απόφραξης των περιφερικών αεραγωγών είναι η παράταση εκπνοής και η υπερδιάταση του θωρακικού κλωβού. Οι άπνοιες είναι το μοναδικό σύμπτωμα που μπορεί να συνοδεύει την τυπική κλινική εικόνα της νόσου. Αποτελούν συχνή εκδήλωση της λοίμωξης από RSV στα βρέφη ηλικίας μικρότερης των 2 μηνών ενώ παρατηρούνται σε πρόωρα νεογνά, σε βρέφη με χρόνια πνευμονοπάθεια και σε εκείνα που διατηρούν πολύ χαμηλό κορεσμό αιμοσφαιρίνης του αρτηριακού αίματος κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο. Στα νεογνά η νόσος δεν είναι συχνή , ενώ η κλινική εικόνα της βρογχιολίτιδας είναι άτυπη και εκδηλώνεται με μη ειδικά συμπτώματα όπως ελαττωμένη σίτιση, λήθαργος και ευερεθιστότητα(εικόνα σηψαιμίας)^{6,8,9,11,15}. Τα συμπτώματα διαρκούν κατά μέσο όρο 12 με 15 ημέρες, ενώ ο βήχας επιμένει περισσότερο με το 25% των βρεφών να παρουσιάζουν βήχα και μετά

την τρίτη εβδομάδα από την έναρξη της νόσου²¹. Η μέτρηση του κορεσμού αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο με το παλμικό οξύμετρο (SpO₂) αποτελεί τη μέθοδο εκλογής για την εκτίμηση και παρακολούθηση της οξυγόνωσης στα βρέφη με βρογχολίτιδα¹. Το όριο για την λήψη απόφασης εισαγωγής είναι το 92%¹, παρόλα αυτά η απόφαση αυτή πρέπει να εξατομικεύεται σύμφωνα πάντα με την κλινική εικόνα. Η ακτινογραφία δεν συνίσταται σε περιπτώσεις ήπιας και ή μέτρια βρογχολίτιδας ειδικά σε τυπική εικόνα. Η γενική εξέταση αίματος, ο βιοχημικός έλεγχος και οι καλλιέργειες δεν αποτελούν εξετάσεις ρουτίνας. Τέλος επιθυμητή κρίνεται η ειδική αιτιολογική διάγνωση χωρίς να είναι απαραίτητη καθώς σπάνια επηρεάζει τις κλινικές αποφάσεις¹.

1.1.6 Εκτίμηση βαρύτητας-θεραπεία

Η αρχική εκτίμηση της βαρύτητας της οξείας βρογχολίτιδας είναι ιδιαίτερα σημαντική αφού αυτή θα καθορίσει το είδος της περαιτέρω αντιμετώπισης. Αρκετοί παράμετροι έχουν αξιολογηθεί σε σειρά μελετών, κυρίως κλινικές όπως η ταχύπνοια, η αναπνευστική δυσχέρεια, απνοϊκά επεισόδια, γενική κατάσταση βρέφους, επίπεδο συνείδησης, ικανότητα λήψης τροφής, ακροαστικά ευρήματα, καρδιακή συχνότητα, εσολκές και SpO₂. Παρά την ύπαρξη διαφόρων κλιμάκων κλινικής βαθμολόγησης οι οποίες κατατάσσουν την νόσο σε ήπια, μέτρια και σοβαρή αναλόγως με τις παραμέτρους που ελέγχουν, ωστόσο δεν υπάρχει αντικειμενικό σύστημα ταξινόμησης της βαρύτητας της βρογχολίτιδας^{22,23,24,25}. Η θεραπεία της οξείας βρογχολίτιδας ποικίλει από την παρακολούθηση του βρέφους και της κλινικής κατάστασης του μέχρι την φαρμακευτική αντιμετώπιση και τον μηχανικό αερισμό. Θεμέλιο της αντιμετώπισης του βρέφους με οξεία βρογχολίτιδα στο Νοσοκομείο αποτελεί η τακτική κλινική εκτίμηση του επιπέδου εγρήγορσης, της θερμοκρασίας, του καρδιακού ρυθμού, της αναπνευστικής συχνότητας, της συμμετοχής επικουρικών αναπνευστικών μυών, των στηθακουστικών ευρημάτων. Η πλέον αξιόπιστη παρακλινική μέθοδος παρακολούθησης της νόσου είναι η παλμική οξυμετρία. Η χορήγηση οξυγόνου με έλεγχο του SpO₂ είναι θεμελιώδης για την αντιμετώπιση της υποξαιμίας στην βρογχολίτιδα. Η χορήγηση του οξυγόνου θα πρέπει να αποσκοπεί στη διατήρηση του SpO₂>94%. Σε βρέφη με ήπια ή μέτρια βρογχολίτιδα η σίτιση από το στόμα δεν πρέπει να διακόπτεται. Δόκιμες εναλλακτικές λύσεις στα βρέφη με βαρύτερη νόσο αποτελούν η σίτιση με ρινογαστρικό καθετήρα και η παρεντερική

χορήγηση υγρών. Η αφυδάτωση πρέπει να διορθώνεται προσεκτικά και να λαμβάνεται μέριμνα ώστε να μην υπερβαίνονται τα υγρά συντήρησης. Οι χειρισμοί πρέπει να είναι ήπιοι και να περιορίζονται στο ελάχιστο. Γίνεται προσεκτική αναρρόφηση των ρινικών εκκρίσεων, συνήθως μετά από χορήγηση ρινικών σταγόνων φυσιολογικού ορού. Το αποτέλεσμα πρέπει να εκτιμάται κλινικά και με παλμική οξυμετρία. Φυσικοθεραπεία δε συνιστάται σε βρέφη που δε χρειάζονται εντατική νοσηλεία. Η χορήγηση εισπνεόμενων ή per os β2-αγωνιστών δε συνιστάται ως θεραπεία ρουτίνας στην οξεία βρογχολίτιδα. Εισπνεόμενοι β2-αγωνιστές μπορούν να χορηγηθούν δοκιμαστικά στο ΤΕΠ και σε επιλεγμένους ασθενείς, όπως σε βρέφη μεγαλύτερα των εννέα μηνών ή βρέφη με ιστορικό εκζέματος ή οικογενειακό ιστορικό ατοπίας. Η χορήγηση μπορεί να επαναληφθεί μόνο εάν διαπιστωθεί κλινική βελτίωση ή/και βελτίωση του SpO₂. Επί μη ανταπόκρισης, η επαναχορήγηση δεν ωφελεί. Η προτεινόμενη δόση είναι 2,5 mg σαλβουταμόλης με νεφελοποιητή ή αντίστοιχη δόση με δοσιμετρική συσκευή με αεροθάλαμο. Η χορήγηση νεφελοποιημένης αδρεναλίνης (επινεφρίνης) δε συνιστάται ως θεραπεία ρουτίνας. Η χρήση της μπορεί να δοκιμασθεί στο ΤΕΠ του Νοσοκομείου, στην προσπάθεια να αποφευχθεί η εισαγωγή. Η προτεινόμενη δόση είναι 3 ml διαλύματος 1:1000 (1 mg/mL). Ωστόσο, δεν έχει θέση εκτός Νοσοκομείου ή στην αντιμετώπιση των νοσηλευόμενων βρεφών. Το βρωμιούχο ιπρατρόπιο, οι μεθυλξανθίνες (αμινοφυλλίνη, θεοφυλλίνη), τα συστηματικά και τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή, τα αντιβιοτικά, η μοντελουκάστη, τα αντιβηχικά, τα αποχρεμπτικά και τα αποσυμφορητικά, η ριμπαβιρίνη και η ειδική ανοσοσφαιρίνη δεν έχουν θέση ως θεραπεία ρουτίνας ανεξαρτήτως επιπέδου φροντίδας^{1,8}.

Μεγάλο ενδιαφέρον παρουσιάζει η χρησιμοποίηση υπερτονικού διαλύματος χλωριούχου νατρίου σε συγκεντρώσεις 3%-5%. Αν και δεν έχει διευκρινισθεί ο μηχανισμός δράσης του, υποτίθεται ότι δημιουργείται ωσμωτική κλίση υπέρ του αυλού των αεραγωγών με συνέπεια την διακίνηση ύδατος προς τον ενδοαυλικό χώρο. Η μεταφορά ύδατος οδηγεί σε ελάττωση του οιδήματος του τοιχώματος των αεραγωγών, σε ενυδάτωση του επιφανειακού στρώματος βλέννης και του περικροσσωτού επιθηλίου του αυλού των βρογχολίων και σε αύξηση της ρευστότητας της βλέννης. Επιπλέον προκαλεί επαγωγή πτυέλων και βήχα που ίσως συμβάλλουν περαιτέρω στην ελάττωση της απόφραξης του αεραγωγού⁵.

1.1.7 Πρόληψη

Το σχολαστικό πλύσιμο των χεριών αποτελεί το σημαντικότερο μέτρο για τον περιορισμό της διασποράς του RSV. Η χρησιμοποίηση μάσκας, γαντιών, προστατευτικής ρόμπας, καλύπτρας κεφαλής και προστατευτικών γυαλιών μπορεί να βοηθήσουν. Κατά τη διάρκεια της νοσηλείας συνιστάται να απομονώνεται ο ασθενής ή εάν αυτό δεν είναι δυνατόν, οι ασθενείς να ομαδοποιούνται στον ίδιο θάλαμο και να τηρούνται οι αποστάσεις ασφαλείας ανάμεσα στις κούνιες των βρεφών. Επίσης, να απαγορεύεται το επισκεπτήριο σε άτομα με λοίμωξη του αναπνευστικού. Το ειδικό μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του RSV (palivizumab) χρησιμοποιείται για την προφύλαξη των βρεφών υψηλού κινδύνου για νόσο από σοβαρή οξεία βρογχιολίτιδα. Συνιστάται η απόφαση για τη χορήγηση προφύλαξης να λαμβάνεται σε συνεργασία με τον παιδοπνευμονολόγο. Η χρήση υπεράνοσης γ-σφαιρίνης έναντι του RSV είναι πλέον εξαιρετικά περιορισμένη⁸.

2. Σκοπός

Ο σκοπός αυτής της συστηματικής ανασκόπησης ήταν να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα της χρήσης του υπέρτονου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 3% και χλωριούχου νατρίου 0,9% στην αναπνευστική λειτουργία των βρεφών με βρογχολίτιδα.

3. Μεθοδολογία

Η στρατηγική αναζήτησης πραγματοποιήθηκε με τη διαδικασία PICO. Η στρατηγική PICO (P-population/problem(πληθυσμός/ πρόβλημα), I-intervention(παρέμβαση), C-comparison(σύγκριση), O-outcome(αποτέλεσμα)) χρησιμοποιήθηκε για να δημιουργήσουμε το ερώτημα και να διασφαλίσουμε τη συστηματική αναζήτηση της διαθέσιμης βιβλιογραφίας. Το ερώτημα που προέκυψε μετά τη διαδικασία PICO είναι το εξής: ποιες είναι οι επιστημονικές μελέτες που υπάρχουν στη σύγχρονη βιβλιογραφία σχετικά με την αποτελεσματικότητα της χρήσης του υπέρτονου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 3% και χλωριούχου νατρίου 0,9% στην αναπνευστική λειτουργία των βρεφών με βρογχολίτιδα;

Έτσι πραγματοποιήθηκε ηλεκτρονική αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων Pubmed, Science Direct, Cochrane και Jama network. Χρησιμοποιήθηκαν οι λέξεις- κλειδιά ή συνδυασμοί αυτών για την αγγλική γλώσσα: nebulized hypertonic saline 3%, bronchiolitis, normal saline, hypertonic solution, hypertonic saline, nebulized normal saline 0.9%, respiratory function.

Τα κριτήρια επιλογής των άρθρων ήταν:

- δημοσιεύσεις στην αγγλική γλώσσα
- άρθρα δημοσιευμένα από το 2010 έως τις 31 Σεπτεμβρίου 2018
- κλινικές δοκιμές και μελέτες παρατήρησης
- παιδιά ηλικίας κάτω των 24 μηνών
- σύγκριση υπέρτονου διαλύματος 3% με χλωριούχο νάτριο 0,9%
- ελεύθερα άρθρα

Κριτήρια αποκλεισμού:

- Μελέτες που δημοσιεύθηκαν πριν το 2010
- Μελέτες όπου το δείγμα ξεπερνάει την ηλικία των 2 ετών.
- Μελέτες όπου στην ομάδα ελέγχου δεν χορηγείται χλωριούχο νάτριο 0,9%.
- Μελέτες που ελέγχεται η μόνο αποτελεσματικότητα της χρήσης υπέρτονου διαλύματος διαφορετικής αναλογίας(όχι 3%).

Η χρονική περίοδος αναζήτησης ήταν από την 26^η Σεπτεμβρίου 2018 έως και τη 18^η Οκτωβρίου του 2018.

Η διαδικασία που ακολουθήθηκε από την αναζήτηση της βιβλιογραφίας μέχρι και την τελική επιλογή των άρθρων ήταν η εξής:

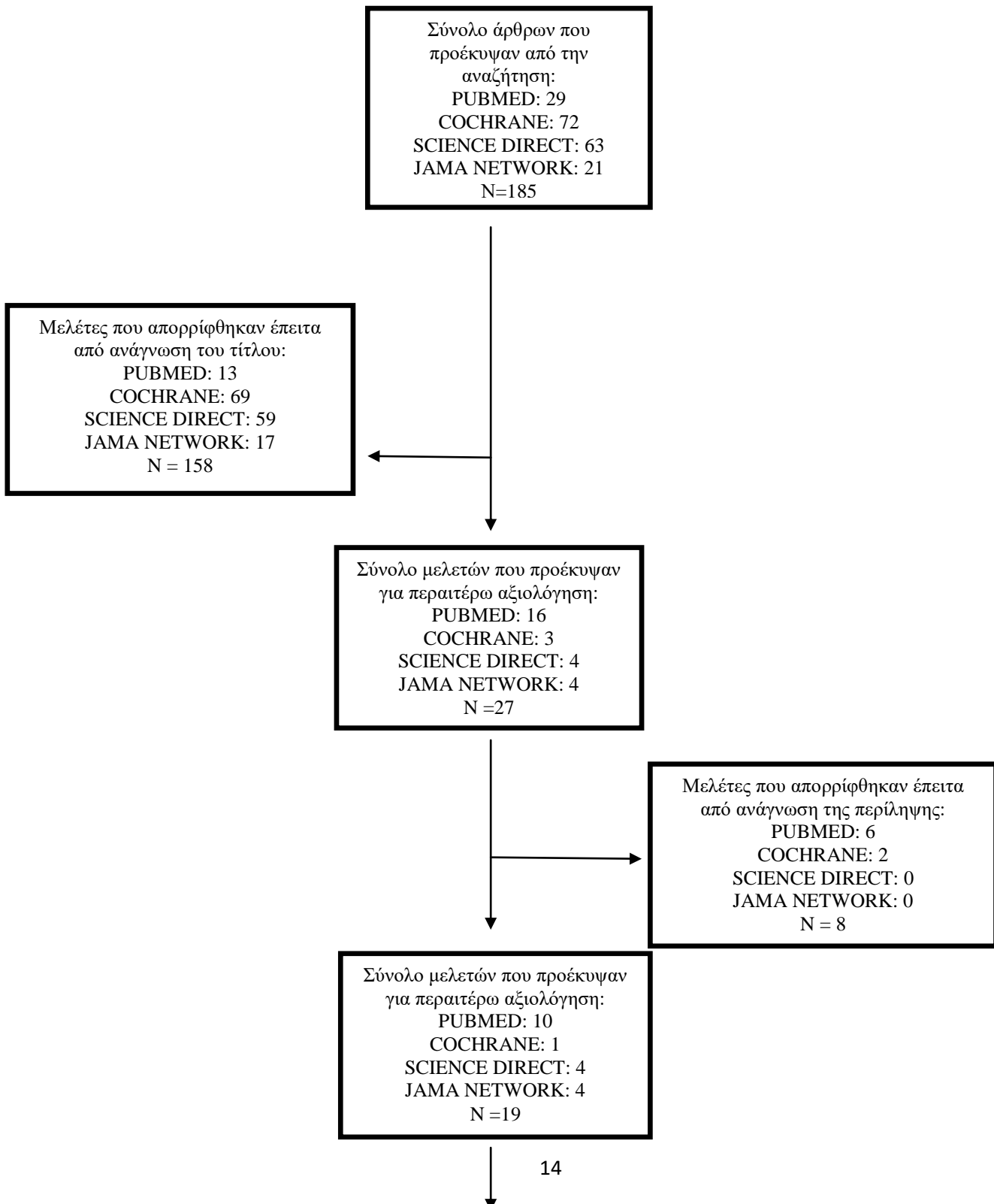
Αποτελέσματα ανά βάση δεδομένων

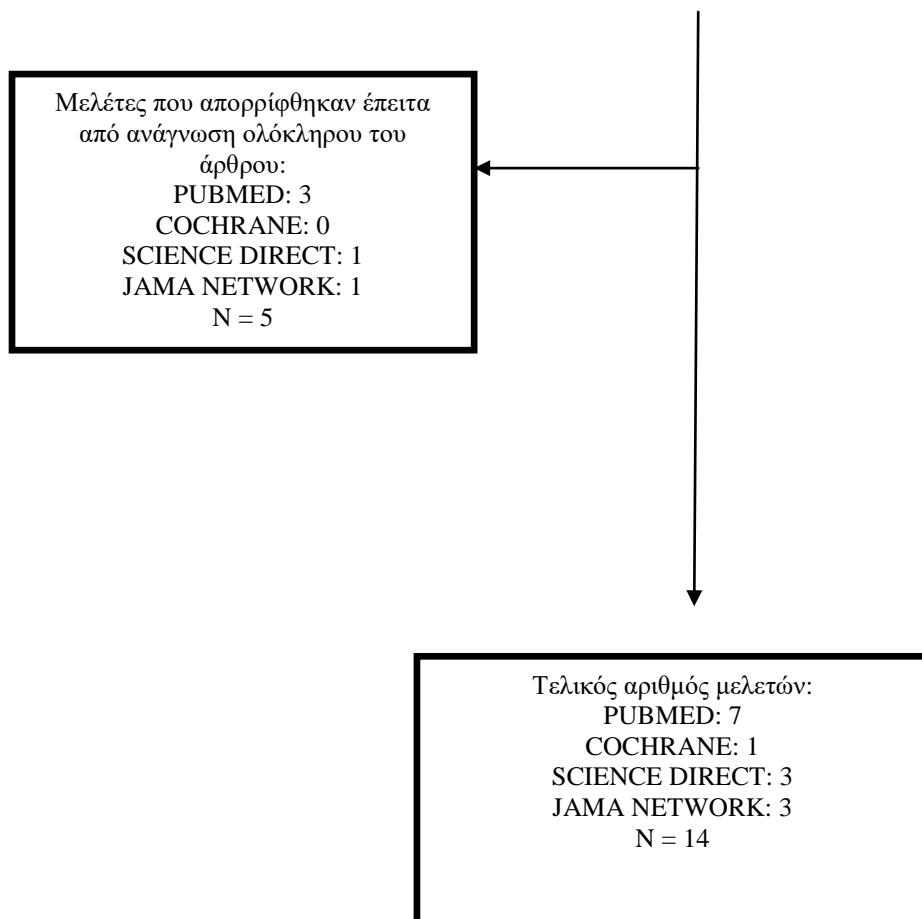
- Από τη βάση δεδομένων Pubmed μετά την αναζήτηση προέκυψαν 29 μελέτες. Από την ανάγνωση του τίτλου απορρίφθηκαν 13, από την ανάγνωση της περίληψης απορρίφθηκαν 6 και από την ανάγνωση ολόκληρου του κειμένου απορρίφθηκαν 3. Το σύνολο των μελετών που συμπεριελήφθησαν από αυτή τη βάση δεδομένων είναι 7.
- Από τη βάση δεδομένων Cochrane μετά την αναζήτηση προέκυψαν 72 μελέτες. Από την ανάγνωση του τίτλου απορρίφθηκαν 69 , από την ανάγνωση της περίληψης απορρίφθηκαν 2 και από την ανάγνωση ολόκληρου του κειμένου απορρίφθηκε 0. Το σύνολο των μελετών που συμπεριελήφθησαν από αυτή τη βάση δεδομένων είναι 1.
- Από τη βάση δεδομένων Science Direct μετά την αναζήτηση προέκυψαν 63 μελέτες. Από την ανάγνωση του τίτλου απορρίφθηκαν 59, από την ανάγνωση της περίληψης απορρίφθηκαν 0 και από την ανάγνωση ολόκληρου του κειμένου απορρίφθηκαν 1. Το σύνολο των μελετών που συμπεριελήφθησαν από αυτή τη βάση δεδομένων είναι 3.
- Από τη βάση δεδομένων Jama network μετά την αναζήτηση προέκυψαν 21 μελέτες. Από την ανάγνωση του τίτλου απορρίφθηκαν 17, από την ανάγνωση της περίληψης απορρίφθηκαν 0 και από την ανάγνωση ολόκληρου του

κειμένου απορρίφθηκαν 1. Το σύνολο των μελετών που συμπεριελήφθησαν από αυτή τη βάση δεδομένων είναι 3.

4. Αποτελέσματα

Διάγραμμα1. Διάγραμμα ροής





Το σύνολο των άρθρων που προέκυψαν από την αναζήτηση της διεθνούς βιβλιογραφίας ήταν 185. Από τη βάση δεδομένων PubMed προέκυψαν 29 άρθρα, από τη βάση δεδομένων Cochrane 72 άρθρα, από τη βάση δεδομένων Science Direct 63 και από το Jama Network 21. Οι μελέτες που απορρίφθηκαν έπειτα από την ανάγνωση του τίτλου ήταν συνολικά 158, από τη PubMed 13, από τη Cochrane 69, από τη Science Direct 59 και από το Jama Network 17. Το σύνολο των μελετών που προέκυψαν για περαιτέρω αξιολόγηση ήταν 27, από τη PubMed 16, από τη Cochrane 3, από τη Science Direct 4 και από το Jama Network 4. Οι μελέτες που απορρίφθηκαν έπειτα από την ανάγνωση της περίληψης ήταν συνολικά 8, από τη PubMed 6, από τη Cochrane 2, από τη Science Direct 0 και από το Jama Network 0. Το σύνολο των μελετών που προέκυψαν για περαιτέρω αξιολόγηση ήταν 19, από τη PubMed 10, από τη Cochrane 1, από τη Science Direct 4 και από το Jama Network 4. Οι μελέτες που απορρίφθηκαν έπειτα από την ανάγνωση ολόκληρου του άρθρου ήταν συνολικά 5, από τη PubMed 3, από τη Cochrane 0, από τη Science Direct 1 και από το Jama Network 1. Ο τελικός αριθμός των μελετών που συμπεριελήφθησαν στην

ανασκόπηση ήταν 14, από τη PubMed 7, από τη Cochrane 1 , από τη Science Direct 3, από το Jama Network 3.

Πίνακας 1. Γενικά χαρακτηριστικά των μελετών

Luo et al ²⁶ ,(2010)	Children's Hospital, Chongqing Medical University in China Νοέμβριος 2008- Νοέμβριο 2009	Τριπλά τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη Εργαλεία: Wang clinical score system Length of stay(days)	n=290 βρέφη συνολικά ,135 πληρούσαν τα κριτήρια, 112 ολοκλήρωσαν την μελέτη, πρώτο επεισόδιο βρογχιολίτιδας N _{HS} =57(ομάδα παρέμβασης) N _{NS} =55(ομάδα ελέγχου)	Την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της συχνής χορήγησης υπέρτονου διαλύματος σε βρέφη με μέτρια ως σοβαρή βρογχιολίτιδα.
Al-Ansari et al ²⁷ ,(2010)	Καταρ, Σεπτέμβριος 2007- Δεκέμβριος 2008	Διπλά-τυφλή τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή Εργαλεία: Wang clinical score system	N=171 βρέφη ≤18 μηνών Wang CSS≥4	Η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας χορήγησης διαλυμάτων 5%, 3% και 0,9% για την αντιμετώπιση της οξείας βρογχιολίτιδας.
İpek et al ²⁸ , (2011)	Τουρκία Οκτώβριος 2009-Μάρτιος 2010	τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη δοκιμή Εργαλεία: Clinical bronchiolitis scoring system(CBSS) πριν και μετά την χορήγηση και στις 48 και 72 ώρες επανεκτίμηση	N=120 βρέφη με πρώτο επεισόδιο συριγμού 8>CBSS≥4	Έλεγχος των θεραπευτικών οφελών του υπέρτονου διαλύματος 3% συγκρίνοντας 4 διαφορετικά νεφελοποιημένα διαλύματα στον χώρο των επειγόντων περιστατικών.
Khanal et al ²⁹ , (2011)	Νεπάλ	Προοπτική, παρεμβατική, διπλά-τυφλή τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη κλινική δοκιμή. Εργαλεία: Wang clinical score system 2 ώρες μετά την παρέμβαση.	N=100 βρέφη, 6 εβδομάδων με 24 μηνών, με πρώτο επεισόδιο συριγμού και 1<Wang CSS<8	Αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας του νεφελοποιημένου υπέρτονου διαλύματος 3% σε παιδιά από ήπια μέχρι μετρίως σοβαρή βρογχιολίτιδα.
Sharma et al ² ,(2013)	SPMCHI, SMS Medical College and	τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη δοκιμή	N=248 βρέφη, 1 μηνών-2	Σύγκριση της διάρκειας της παραμονής στο νοσοκομείο (προτογενής) και

	Mahatma Gandhi Medical College, Sitapura, Jaipur, Rajasthan(Σεπ τέμβριος 2009- Δεκέμβριος 2010)	Εργαλεία: Wang clinical score system Length of stay (hours)	χρονών πρώτο επεισόδιο βρογχιολίτιδας 3>Wang CSS>6 N _{HS} =125(ομάδα παρέμβασης) N _{NS} =123(ομάδα ελέγχου)	βελτίωση της κλινικής κατάστασης (δευτερογενής) μεταξύ των βρεφών με βρογχιολίτιδα με τη χρήση νεφελοποιημένου 3% υπέρτονου διαλύματος ή 0,9% διαλύματος.
Teunissen et al ³⁰ ,(2014)	11 νοσοκομεία στην Ολλανδία (Νοέμβριο 2009- Μάιο 2011)	τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη δοκιμή Εργαλεία: Wang clinical score system Length of stay(hours)	N=247, 0-24 μηνών, με ήπια ως σοβαρή βρογχιολίτιδα με Wang score≥3	Η μείωση της διάρκειας νοσηλείας με τη χρήση υπέρτονου διαλύματος 3%, 6% ή διαλύματος 0,9%.
Wu et al ³¹ ,(2014)	Καλιφόρνια, ΗΠΑ,1 Μαρτίου 2008-30 Απριλίου 2011	Διπλά-τυφλή, τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή Εργαλεία:RDAI Score(Respiratory Assessment Change Score) Length of stay Admission rate	N=408 βρέφη <24 μηνών, 1 ^ο επεισόδιο συριγμού	Σύγκριση του νεφελοποιημένου υπέρτονου διαλύματος 3% με το 0,9% διάλυμα σε σχέση με το ποσοστό εισαγωγών και την διάρκεια νοσηλείας σε βρέφη με βρογχιολίτιδα.
Florin et al ³² ,(2014)	Φιλαδέλφεια, ΗΠΑ, 1 Νοεμβρίου 2010- 30 Απριλίου 2011	Τριπλά-τυφλή τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή Εργαλεία:RDAI/RACS	N=62 βρέφη ηλικίας 2-24 μηνών με πρώτο επεισόδιο συριγμού, 4>RDAI>15	Εάν το νεφελοποιημένο υπέρτονο διάλυμα 3% βελτιώνει την αναπνευστική δυσχέρεια σε βρέφη με βρογχιολίτιδα που δεν ανταποκρίνονται στη καθορισμένη θεραπεία στο τμήμα επειγόντων περιστατικών έναντι του διαλύματος 0,9%.
Silver et al ³³ , (2015)	Ηνωμένες Πολιτείες (Νοέμβριος 2011- Ιούνιος 2014)	Προοπτική, διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή Εργαλεία: RDAI score system Length of stay (days)	227 βρέφη 113 HS(ομάδα παρέμβασης) 114 NS(ομάδα ελέγχου)	Η επίδραση του νεφελοποιημένου 3% υπέρτονου διαλύματος σε σύγκριση με το διάλυμα 0,9% για τη διάρκεια παραμονής σε βρέφη που νοσηλεύονται με βρογχιολίτιδα.
Koce et al ³⁴ , (2015)	Τουρκία Ιανουάριος- Μάιος 2014	Προοπτική ,τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή κλινική δοκιμή Εργαλεία: CSS(clinical severity	N= 104 βρέφη, 1-24 μηνών CSS≥4	Η αποτελεσματικότητα του διαλύματος 7%/σαλβουταμόλη και 3%/σαλβουταμόλη σε σύγκριση με

		score) Εκτίμηση καρδιακής συχνότητας και παλμικής οξυμετρίας πριν και μετά την χορήγηση. Length of stay (hours)		0,9%/σαλβουταμόλη.δευτερεύουσα έκβαση η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα στη βελτίωση της βαθμολογίας των κλιμάκων αξιολόγησης της σοβαρότητας 24 ώρες από την έναρξη της μελέτης.
Ratajczyk-Pekrul et al ³⁵ , (2016)	Πολωνία, Zdroje, 2 περίοδοι 2011-2013	Τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή δοκιμή Εργαλεία: Wang clinical score system σε χρόνους 0h, 24h, 48h, 72h	N=78 βρέφη από 0-18 μηνών με ήπια ως μέτρια βρογχολίτιδα Wang CSS≥5	Η αποτελεσματικότητα της χρήσης υπέρτονου διαλύματος 3% και διαλύματος 0,9% στην ήπια με μέτρια βρογχολίτιδα.
Gupta et al ³⁶ ,(2016)	Ινδία,Faridkot	Προοπτική μελέτη Εργαλεία: Clinical severity score Length of stay (days)	N=100 βρέφη, 2-24 μηνών Πρώτο επεισόδιο συριγμού CSS>3	Σύγκριση της αποτελεσματικότητας του υπέρτονου διαλύματος 3% και του 0,9 % με 0,9 διάλυμα με σαλβουταμόλη σε ασθενής με οξεία βρογχολίτιδα.
Angoulvant et al ³⁷ ,(2017)	Γαλλία, 15 Οκτωβρίου 2012-15 Απριλίου 2014 24 τμήματα παιδιατρικών επειγόντων στην Γαλλία	Διπλά-τυφλή τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή Εργαλεία: RDAI/RACS Admission rate Length of stay	N=777 βρέφη ,6 εβδομάδων με 12 μηνών με πρώτο επεισόδιο συριγμού μέτριας με σοβαρής βρογχολίτιδας	Εάν η θεραπεία με νεφελοποιημένο υπέρτονο διάλυμα 3% μπορεί να μειώσει το ρυθμό εισαγωγών των βρεφών στο νοσοκομείο με πρώτο επεισόδιο οξείας βρογχολίτιδας.
Bashir et al ³⁸ , (2018)	Ινδία, Απρίλιος 2014-Μάρτιο 2015	Προοπτική ,διπλά-τυφλή τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη κλινική δοκιμή. Εργαλεία: Wang clinical score system Length of stay (days)	N=189 βρέφη ηλικίας 2-18 μηνών που εισάγονται στο νοσοκομείο με πρώτο επεισόδιο συριγμού και 4>CSS>8	Η σύγκριση του νεφελοποιημένου υπέρτονου διαλύματος 3% με διάλυμα 0,9% για την αντιμετώπιση της μετρίου βαθμού βρογχολίτιδας σε νοσηλευόμενα βρέφη σε σχέση με την διάρκεια παραμονής στο νοσοκομειακό περιβάλλον και με την βελτίωση της βαθμολογίας στις κλίμακες αξιολόγησης της βαρύτητας της νόσου.

Πίνακας 2. Κύρια ευρήματα των μελετών

<p>Luo et al²⁶,(2010)</p>	<p>112 βρέφη, Μέσος όρος ηλικίας_{HS}: 5,9±4,1 μηνών Μέσος όρος ηλικίας_{NS}: 5,8±4,3 μηνών</p>	<p>Βρέφη με μέτρια ως σοβαρή βρογχιολίτιδα εκτιμήθηκαν 2 ώρες πριν την έναρξη της μελέτης. Με τυχαίο τρόπο χορηγήθηκαν 4ml HS και NS αναλόγως, 3 δόσεις κάθε 2 ώρες, 5 δόσεις κάθε 4 ώρες και μετά μία δόση κάθε 6 ώρες μέχρι την αποδέσμευση. Όλοι οι ασθενείς λάβανε τα ίδια υποστηρικτικά μέσα(οξυγονοθεραπεία, διατήρηση ισορροπίας ηλεκτρολυτών, αναρρόφηση εκκρίσεων) και εκτιμήθηκαν στην αρχή της μελέτης και μετά κάθε 12 ώρες. Την αποδέσμευση των βρεφών αποφάσιζαν οι θεράποντες ιατροί με την προϋπόθεση ότι δεν υπήρχαν συμπτώματα και σημεία από το αναπνευστικό σύστημα τις τελευταίες 12 ώρες.</p>	<p>-Δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην διάρκεια του συριγμού και του σκορ εισαγωγής μεταξύ των δύο ομάδων στην αρχή της έρευνας Διάρκεια συριγμού_{HS}: 3,2±1,4 Διάρκεια συριγμού_{NS}: 3,4±1,7 P=0.77 Σκορ εισαγωγής_{HS}: 8,8±1,1 Σκορ εισαγωγής_{NS}: 8,5±1,5 P=0,42 -Η βαθμολογία των κλιμάκων αξιολόγησης βαρύτητας για την ομάδα παρέμβασης ήταν: 1^η μέρα: 5.7 ± 1.5 2^η μέρα: 3.5 ± 1.1 3^η μέρα: 2.4 ± 0.9 4^η μέρα: 1.7 ± 0.6 Η βαθμολογία των κλιμάκων αξιολόγησης βαρύτητας για την ομάδα ελέγχου ήταν: 1^η μέρα: 7.3 ± 1.7 2^η μέρα: 5.9 ± 1.5 3^η μέρα: 4.1 ± 1.1 4^η μέρα: 3.1 ± 0.7 -Στην ομάδα παρέμβασης μειώθηκε σημαντικότερα η βαθμολογία την κλίμακας αξιολόγησης βαρύτητας σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. -Δεν υπήρχαν παρενέργειες από την θεραπεία.</p>
<p>Al-Ansari et al²⁷,(2010)</p>	<p>N=171 βρέφη ≤18 μηνών Μέσος όρος ηλικίας:3,1 μήνες[9 ημερών-14,7 μηνών]</p>	<p>-3 ομάδες θεραπείας Ομάδα 1: 5ml 5% HS + 1,5ml αδρεναλίνης με ροή 10L/min Ομάδα 2: 5ml 3% HS + 1,5ml αδρεναλίνης με ροή 10L/min Ομάδα 3: 5ml NS + 1,5ml αδρεναλίνης με ροή 10L/min -πρώτη δόση κατά την είσοδο στη</p>	<p>-η διάρκεια νοσηλείας ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα 3 σε σχέση με τις ομάδες 1 και 2 (1.88 ±1.76 ημέρες στην ομάδα 3, 1.56 ± 1.38 ημέρες και 1.4 ± 1.41 ημέρες στις ομάδες 1 και 2 αντίστοιχα). (p=0,36) -Στις 48 ώρες το μέσο σκορ βαρύτητας της νόσου ήταν Ομάδα 1: 3.69 ± 1.09</p>

		<p>μελέτη και μετά κάθε 4 ώρες μέχρι να είναι έτοιμα για αποδέσμευση.</p> <p>-Πριν και μετά την χορήγηση της θεραπείας και 2 ώρες μετά εκτίμηση της βαρύτητας της βρογχιολίτιδας, κορεσμού του οξυγόνου στον αέρα και καρδιακής συχνότητας.</p> <p>-Κριτήρια αποδέσμευσης: Δεν χρειάζεται οξυγονοθεραπεία Ικανοποιητική σίτιση χωρίς ενδοφλέβια υγρά Ελάχιστο η απών συριγμό και θωρακικές εσοκές SpO₂≥94 Wang CSS<4</p>	<p>Ομάδα 2: 4.00 ±1.22 Ομάδα 3: 4.12±1.11 (p=0,04) Στις 24 ώρες το μέσο σκορ βαρύτητας της νόσου ήταν Ομάδα 1: 3,75 ± 1.27 Ομάδα 2: 4.00 ±0,98 Ομάδα 3: 3,97±1.40 (p=0,38) -Δεν παρατηρήθηκαν σημεία τοξικότητας από την θεραπεία σε καμία από τις τρεις ομάδες</p>
Ipek et al ²⁸ , (2011)	<p>N=120 βρέφη <24 μηνών Μέσος όρος ηλικίας:7,96±3,91 μήνες</p>	<p>-4 ομάδες των 30 βρεφών. -1^η ομάδα: 0.15 mg/kg σαλβουταμόλη+ NS 2^η ομάδα: 0.15 mg/kg σαλβουταμόλη+ HS 3^η ομάδα: HS 4^η ομάδα: NS -Συνολικός όγκος των διαλυμάτων: 4ml με ρυθμό χορήγησης 4-5 L/min -Χορήγηση των εισπνεόμενων διαλυμάτων σε 3 δόσεις κάθε 20 λεπτά (0 ,20, 40 λεπτό). - Δεύτερη εκτίμηση μετά την τελευταία δόση(60° λεπτό)</p>	<p>-η μέση τιμή της CBSS μετά την θεραπεία ήταν σημαντικά κατώτερη σε όλες τις ομάδες σε σχέση με πριν την έναρξη της θεραπείας χωρίς σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων θεραπείας. (p=0,0001). -η μέση τιμή της καρδιακής συχνότητας ήταν χαμηλότερη στην 3^η ομάδα (p=0,044) ενώ ήταν υψηλότερη στις ομάδες 1 και 2 (p=0,0001) -τα επίπεδα του κορεσμού οξυγόνου ήταν μέσα σε φυσιολογικά όρια πριν και μετά την θεραπεία. Υψηλότερες τιμές μετά την θεραπεία παρατηρήθηκαν στις ομάδες 3 και 4 χωρίς να είναι κλινικά σημαντικό(p=0,0001 και p=0,037 αντίστοιχα).</p>
Khanal et al ²⁹ , (2011)	<p>N=100 βρέφη, 6 εβδομάδων με 24 μηνών Μέσος όρος ηλικίας:9,6 μήνες[2-23] 61% αρσενικά.</p>	<p>-2 ομάδες 1^η ομάδα:1,5 mg αδρεναλίνη + 4ml 3% HS 2^η ομάδα:1,5mg αδρεναλίνη + 4ml NS Χορήγηση 2 δόσεων ανά 30λεπτά -Εκτίμηση από τον ερευνητή των ασθενών με την κλίμακα Wang CSS, μέτρηση SpO₂ και καρδιακής</p>	<p>-παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση στη Wang CSS στην ομάδα 1 με βάση την αρχική βαθμολογία (3.57 ± 1.41 στην ομάδα 1, 2.26 ± 1.15 στην ομάδα 2) (p<0,01). - παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στη μέση μεταβολή στη καρδιακή συχνότητα, την αναπνευστική συχνότητα, SpO₂ και την κλίμακα αξιολόγησης μεταξύ των δύο ομάδων κατά την έναρξη της θεραπείας και ύστερα</p>

		<p>συχνότητας πριν την πρώτη χορήγηση και στους χρόνους 30', 60', 120' από την πρώτη νεφελοποίηση.</p> <p>-τηλεφωνική επικοινωνία στο πρώτο 24ωρο και 7 μέρες μετά για εκτίμηση της ανάγκης για επιστροφή στο χώρο του νοσοκομείου.</p>	<p>από 2 ώρες.($p<0,001$).</p> <p>-περισσότερα βρέφη που έλαβαν 3% HS επιλέχθηκαν για αποδέσμευση μετά από 2 ώρες σε σχέση με αυτά που έλαβαν NS. {ομάδα 1, $n=35(71,0\%)$,ομάδα 2, $n=15(30,0\%)$, $p<0,001$}.</p> <p>-η ανάγκη για επανεξέταση και νοσηλεία της επόμενες 24 ώρες ήταν σημαντικά μικρότερη σε βρέφη που τους χορηγήθηκε HS. {ομάδα 1, $n=5(10,0\%)$, ομάδα 2, $n=15(30,0\%)$, $p<0,001$ }</p> <p>-δεν υπήρχαν παρενέργειες σε καμία από τις δύο ομάδες σχετικά με την θεραπεία.</p>
Sharma et al ² , (2013)	<p>248 βρέφη , 1 μηνών-2 χρονών</p> <p>Μέσος όρος ηλικίας_{HS}: $4,93\pm 4,31$ μηνών</p> <p>Μέσος όρος ηλικίας_{NS}:$4,18\pm 4,24$ μηνών</p>	<p>Οι ασθενείς τοποθετήθηκαν με τυχαίο τρόπο το πρώτο εικοσιτετράωρο της εισαγωγής στο νοσοκομείο είτε σε χορήγηση 4ml νεφελοποιημένου υπέρτονου διαλύματος 3% με 2,5mg σαλβουταμόλης είτε σε 4ml 0,9% διαλύματος με 2,5mg σαλβουταμόλης κάθε 4 ώρες μέχρι το εξιτήριο. Κάθε 12 ώρες γινόταν εκτίμηση της κλινικής κατάστασης τους ασθενούς χρησιμοποιώντας την κλίμακα Wang.Κριτήρια αποδέσμευσης: α) ικανοποιητική σίτιση, β)όχι ανάγκη για ενδοφλέβια υγρά και χορήγησης οξυγόνου, γ) Wang≤ 3, δ) απουσία χρήσης επικουρικών μυών ή ταχύπνοια(αναπνευστική συχνότητα<31 αναπνοές/λεπτό), παλμική οξυμετρία$>92\%$ στον αέρα. Διάρκεια νοσηλείας: από την εισαγωγή μέχρι Wang<3.</p>	<p>-μέση διάρκεια νοσηλείας στην ομάδα ελέγχου: $63,51\pm 22,43$ ώρες έναντι της ομάδας παρέμβασης($63,51\pm 21,27$ ώρες) $p=0.878$</p> <p>-δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις βαθμολογίες των κλιμάκων αξιολόγησης της βρογχιολίτιδας από την εισαγωγή , κάθε 12ώρες μέχρι την αποδέσμευση(132 ώρες).μέση τιμή κατά την εισαγωγή και στις δύο ομάδες=6.</p> <p>-Δεν υπήρχαν παρενέργειες που να σχετίζονταν με την θεραπεία.</p>
Teunissen et al ³⁰ ,(2014)	<p>N=247 βρέφη 0-24 μηνών</p> <p>Μέσος όρος</p>	<p>3 τυχαίες ομάδες, 2 ομάδες παρέμβασης(HS 3% και HS 6%) και μία ομάδα ελέγχου (NS). Εάν το</p>	<p>-Η διαφορά στο χρόνο αποδέσμευσης μεταξύ των ομάδων δεν ήταν στατιστικά σημαντική($p=0.26$)</p>

	ηλικίας:3,4 μήνες	βρέφος πληρούσε τα κριτήρια ξεκινούσε η θεραπεία 12 ώρες μετά την εισαγωγή στο νοσοκομείο. 2,5mg σαλβουταμόλης + HS 3% ή HS 6% ή NS αναλόγως την ομάδα που άνηκε(διάλυμα μέχρι 4ml) κάθε 8 ώρες με ροή οξυγόνου 6-8 L/min μέχρι την έξοδο από το νοσοκομείο. 2 φορές εκτίμηση από τον παιδίατρο εφημερίας με την χρήση της κλίμακας Wang.	-Η βαθμολογία στη κλίμακα Wang βελτιώθηκε ανεξάρτητα από την θεραπεία κάθε ομάδας χωρίς στατιστικά σημαντικές διαφορές (p=0,80) - Η ανάγκη για υποστηρικτική οξυγονοθεραπεία ήταν η ίδια σε όλες τις ομάδες (p=0,14). - Η ανάγκη για σίτιση μέσω ρινογαστρικού σωλήνα ήταν ίδια για όλες τις ομάδες (p=0,87).
Wu et al ³¹ ,(2014)	N=408 βρέφη <24 μηνών Μέσος όρος ηλικίας _{NS} : 6.40 (5.33) μήνες Μέσος όρος ηλικίας _{HS} : 6.57 (5.17) μήνες	-2 ομάδες στα επείγοντα -Όλοι οι ασθενείς λάβανε 2,5mg σαλβουταμόλης μέσω νεφελοποίησης -ομάδα NS: χορηγήθηκαν 4ml NS μέσω νεφελοποίησης μέχρι 3 φορές ανά 20 λεπτά στα επείγοντα. ομάδα HS: χορηγήθηκαν 4ml 3% HS μέσω νεφελοποίησης μέχρι 3 φορές ανά 20 λεπτά στα επείγοντα. -τα βρέφη που νοσηλεύτηκαν συνέχισαν την αγωγή της ομάδας του κάθε 8 ώρες μέχρι την αποδέσμευση. Εκτίμηση της βαρύτητας του ασθενή με την κλίμακα RDAI πριν και 30 λεπτά μετά από κάθε δόση στα επείγοντα και κάθε πρωί κατά την διάρκεια της νοσηλείας. Διάρκεια νοσηλείας ορίστηκε από την ημέρα της εισαγωγής ως την ημέρα του εξιτηρίου. -Κριτήρια εισαγωγής στο νοσοκομείο: SpO ₂ <92%, Αυξημένο έργο αναπνοής, Μη ικανοποιητική σίτιση από το στόμα. Κριτήρια αποδέσμευσης:	-υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες όσο αφορά την ανάγκη για νοσηλεία. Ομάδα NS: 84 βρέφη (42,6%) Ομάδα HS: 61 βρέφη (28,9%) (p=0,01) odds ratio=0,49 [95% CI, 0,28-0,86] -δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στη μέση διάρκεια νοσηλείας Ομάδα NS:3,92(5,24) ημέρες Ομάδα HS: 3,16 (2,11) ημέρες (p=0,24) -δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες όσο αφορά το μέσο RDAI score πριν και μετά την θεραπεία (p=0,35) - δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες όσο αφορά το μέσο RACS (n=366, p=0,12)

		Από το θεράπων ιατρό	
Florin et al ³² ,(2014)	N=62 βρέφη ηλικίας 2-24 μηνών Μέσος όρος ηλικίας _{HS} : 7.2 (5.1) μήνες Μέσος όρος ηλικίας _{NS} : 6.1 (3.6) μήνες	Από το θεράπων ιατρό -χορηγήθηκε σε όλους τους ασθενείς στα επείγοντα ατομική δόση σαλβουταμόλης(2,5mg για βρέφη<10kg, 3,75mg για 10-20kg, 5mg για >20kg, όλα τα διαλύματα ήταν αραιωμένα με 3 ml NS) και έγινε αναρρόφηση των ρινικών εκκρίσεων. -εκτίμηση του βρέφους 90 λεπτά μετά την νεφελοποίηση με χρήση της κλίμακας RDAI. Ομάδα HS: 4ml 3% HS με ροή 8L/min Ομάδα NS: 4ml NS με ροή 8L/min -Εκτίμηση στη μία και δύο ώρες μετά την χορήγηση της θεραπείας. Υπολογισμός της βαθμολογίας στην κλίμακα RACS. -Εκτίμηση αλλαγών στην καρδιακή και αναπνευστική συχνότητα , στον κορεσμό του οξυγόνου, ανάγκη για νοσηλεία, και παρενέργειες από την θεραπεία.	-υπήρχε σημαντικά λιγότερη βελτίωση στην ομάδα HS [mean RACS(95% CI) = -1.5 (-3.1 έως 0.2)] σε σχέση με την ομάδα NS[mean RACS(95% CI)= -4 (-5.3 έως -2.7)] μία ώρα μετά την λήψη της θεραπείας (p=0,01). -δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στη μία ώρα στο RDAI score στις δύο ομάδες. - δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στις δύο ώρες στη RACS ανάμεσα στις δύο ομάδες. (mean [SD] RACS: HS, -3.4 [3.7]; NS, -3.5 [4.1]; p = 0.94) -υπήρχε μεγαλύτερη μείωση στην αναπνευστική συχνότητα στην ομάδα NS με διαφορά 8 αναπνοές/λεπτό από την πρώτη εκτίμηση μέχρι μία ώρα μετά. -δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων στην καρδιακή συχνότητα και στον κορεσμό του οξυγόνου καθώς και στο ποσοστό νοσηλείας. - δεν υπήρχαν παρενέργειες
Silver et al ³³ , (2015)	227 βρέφη <12μηνών Μέσος όρος ηλικίας: 4,2±3,0 μηνών.	Μέσω της τυχαιοποίησης από πρόγραμμα στον υπολογιστή 113 ασθενείς έλαβαν 4ml HS και 114 έλαβαν 4ml NS μέσω νεφελοποίησης κάθε 4 ώρες κατά την διάρκεια της νοσηλείας. Ο θεράπων ιατρός με την χρήση του RDAI αξιολογούσε καθημερινά τους ασθενείς για την αποδέσμευσή τους. Μία εβδομάδα μετά την αποδέσμευση πραγματοποιούνταν τηλεφωνική συνέντευξη για πληροφορίες για την κλινική κατάσταση του.(εισαγωγή ξανά στο νοσοκομείο, προβλήματα με το αναπνευστικό σύστημα).	-Δεν υπήρχε διαφορά στην διάρκεια νοσηλείας μεταξύ ομάδας παρέμβασης και ομάδας ελέγχου (p=0,73) -Δεν υπήρχε διαφορά στη μέση τιμή του RDAI πριν και μετά την θεραπεία μεταξύ των δύο ομάδων (p=0,81).HS mean change :0.21 και στην NS mean change: 0,18 -Δεν υπήρχαν διαφορές στο ρυθμό επανεισαγωγών ή δυσμενών επιδράσεων μεταξύ των δύο ομάδων. (p=0,77)

<p>Koce et al³⁴, (2015)</p>	<p>N= 104 βρέφη 1-24 μηνών Μέσος όρος ηλικίας_{NS}: 7.6 (1-18) μήνες Μέσος όρος ηλικίας_{HS 3%}: 7.6 (2-23) μήνες Μέσος όρος ηλικίας_{HS7%}: 7.7 (1-24) μήνες</p>	<p>-2 ομάδες θεραπείας και μία ελέγχου Ομάδα Α: 2,5 ml NS + 0.15 mg/kg σαλβουταμόλη Ομάδα Β: 2,5 ml 3% HS + 0.15 mg/kg σαλβουταμόλη Ομάδα Γ: 2,5 ml 7%HS+ 0.15 mg/kg σαλβουταμόλη -2 δόσεις ανά 30 λεπτά κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο και μετά κάθε 6 ώρες. -Κριτήρια αποδέσμευσης: CSS<4, SaO₂>92% στον αέρα για 4 ώρες χωρίς δυσκολία στην σίτιση. -διάρκεια νοσηλείας: πρώτη δόση θεραπείας μέχρι την αποδέσμευση.</p>	<p>-Δεν υπήρχαν αξιοσημείωτες διαφορές στη διάρκεια νοσηλείας μεταξύ των ομάδων (p>0,05). -δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στη CSS₂₄ κατά την σύγκριση των αποτελεσμάτων των τριών ομάδων.(p>0,05) -δεν παρατηρήθηκαν παρενέργειες στις ομάδες Α και Β. -Στην ομάδα Γ:2 ασθενείς εμφάνισαν βήχα κατά την διάρκεια της νεφελοποίησης ,2 ασθενείς βρογχόσπασμο και ένας ασθενής βήχα και βρογχόσπασμο .</p>
<p>Ratajczyk-Pekrul et al³⁵, (2016)</p>	<p>N=78 βρέφη 0-18 μηνών Μέσος όρος ηλικίας_{NS}: 4.43 Μέσος όρος ηλικίας_{HS}:5.34</p>	<p>-1 ομάδα παρέμβασης (HS) 1 ομάδα ελέγχου (NS) - χορήγηση σαλβουταμόλης (0.15 mg/kg, max. 1.5 mg = 1.5 ml) με HS ή NS αναλόγως κάθε 4 ώρες μέχρι την αποδέσμευση -Εκτίμηση των ασθενών 2 φορές την ημέρα σύμφωνα με τη Wang CSS , μέτρηση παλμικής οξυμετρίας και καρδιακής συχνότητας. Κριτήρια αποδέσμευσης: Wang≤3 SpO₂> 95% χωρίς ανάγκη για οξυγονοθεραπεία τις τελευταίες 24 ώρες. Εκβάσεις: Α) διάρκεια νοσηλείας Β) βελτίωση στην βαθμολογία της κλίμακας Wang στους χρόνους 24,48,72 ώρες.</p>	<p>- Δεν υπήρχε σημαντικά στατιστική διαφορά στο χρόνο νοσηλείας ανάμεσα στις δύο ομάδες (p=0,43). - Δεν υπήρχε σημαντικά στατιστική διαφορά στην βελτίωση της βαθμολογίας του σκορ μετά από 24 , 48, 72 ώρες ανάμεσα στις ομάδες. (p₂₄ = 0.459, p₄₈ = 0.457, p₇₂ = 0.253, p_{mod72} = 0.317). -δεν υπήρχαν παρενέργειες από την χορήγηση της θεραπείας.</p>
<p>Gupta et al³⁶,(2016)</p>	<p>N=100 βρέφη, 2-24 μηνών Μέσος όρος ηλικίας Α: 6.03±3.71 μήνες</p>	<p>-3 ομάδες Ομάδα Α: 4ml 3% HS με ρυθμό 8 L/min Ομάδα Β: 4ml NS με ρυθμό 8 L/min</p>	<p>-Πριν τη θεραπεία δεν παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ των μελετώμενων πληθυσμών. CSS_A: 5.9 ± 1.5 CSS_B: 5.1 ± 2.3</p>

	<p>Μέσος όρος ηλικίας B: 5.69±3.34 μήνες</p> <p>Μέσος όρος ηλικίας Γ: 5.48±3.35 μήνες</p>	<p>Ομάδα Γ: NS + 0.15 mg/kg σαλβουταμόλη (min 1 mg) με ρυθμό 8 L/min (συνολικός όγκος 4 ml) -4 δόσεις μία κάθε 6 ώρες μέχρι την αποδέσμευση. - εκτίμηση του ασθενούς με τη CS πριν και 30 λεπτά μετά την πρώτη νεφελοποίηση κατά την εισαγωγή και μετά κάθε πρωί πριν την πρώτη νεφελοποίηση και 30 λεπτά μετά μέχρι την αποδέσμευση. -Κριτήρια αποδέσμευσης: CS<3 Ικανοποιητική σίτιση.</p>	<p>CSS_Γ: 5.5 ± 1.0 (p=0,146) -παρατηρήθηκε σημαντική μείωση του CSS στην ομάδα A σε σχέση με τις άλλες δύο την 3^η μέρα. (p=0,000) -Σημαντική μείωση της διάρκειας νοσηλείας στις ομάδες A και B σε σύγκριση με την ομάδα Γ (p=0,001)</p>
Angoulvant et al ³⁷ ,(2017)	<p>N=777 βρέφη ,6 εβδομάδων με 12 μηνών Μέσος όρος ηλικίας: 3 μήνες IR=[2-5] Μήνες 468 αγόρια [60.2%]</p>	<p>-2 ομάδες Ομάδα HS: 4ml 3% HS Ομάδα NS: 4ml NS -2 δόσεις νεφελοποίησης των 20 λεπτών ανά 20 λεπτά στα 6L/min -εκτίμηση αναπνευστικής λειτουργίας από τους γιατρούς και νοσηλευτές πριν τη χορήγηση, μεταξύ των δύο δόσεων και 20 λεπτά μετά την 2^η δόση. -Ο θεράπων ιατρός αποφάσιζε για την εισαγωγή ή αποδέσμευση του ασθενούς. -Οι νοσηλευτές της έρευνας συλλέξανε δεδομένα σχετικά με προηγούμενες εισαγωγές, τη σίτιση των βρεφών, την αναπνευστική λειτουργία και την ύπαρξη βήχα την 3^η , 8^η ,15^η ,28^η ημέρα μετά την επίσκεψη του ασθενούς στα επείγοντα μέσω τηλεφώνου.</p>	<p>-δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στο αριθμό νοσηλειών ανάμεσα στις δύο ομάδες 385 βρέφη(48,1%) στην ομάδα HS έναντι 202(52,2) στην ομάδα NS (p=0,25) -στην υποομάδα των βρεφών κάτω των 3 μηνών δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στο ποσοστό των εισαγωγών (p=0,58). -η μέση διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο δεν διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων (p=0,71). -το RDAI score βελτιώθηκε και στις δύο ομάδες με μεγαλύτερη μέση αλλαγή στην ομάδα HS(-3,1) σε σχέση με την ομάδα NS (- 2,4) (p=0,006).ομοίως και στη RACS(p=0,006). -περισσότερες παρενέργειες είχαμε στην ομάδα HS [n=35 (8,9%)] σε σχέση με την ομάδα NS [n=15 (3,9%)] (p=0,005). -δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων στα ποσοστά εισαγωγής την 28^η ημέρα.</p>
Bashir et al ³⁸ , (2018)	<p>N=189 βρέφη ηλικίας 2-18 μηνών Μέσος όρος</p>	<p>-2 ομάδες Ομάδα παρέμβασης: 4ml 3%HS Ομάδα ελέγχου: 4ml 0,9% NS</p>	<p>-υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στη μέση διάρκεια νοσηλείας υπέρ της ομάδας παρέμβασης(mean LOS_{HS}: 1,45 ημέρες, mean</p>

ηλικίας _{HS} : 4.0 (2.63-8.0) μήνες Μέσος όρος ηλικίας _{NS} : 4.0 (2.0-7.0) μήνες	-3 δόσεις κάθε 2 ώρες στη συνέχεια 6 δόσεις κάθε 4 ώρες και κάθε 6 ώρες μέχρι την αποδέσμευση. -κάθε μέρα εκτίμηση της κλινικής κατάστασης με την κλίμακα Wang. -Διάρκεια νοσηλείας σε ημέρες	LOS _{NS} :2,35) (p<0,001). - υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στη μέση μείωση της κλινικής βαρύτητας στην ομάδα παρέμβασης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.(mean(SD)RIS _{HS} : 2,26, mean(SD)RIS _{NS} :1,23) (p<0,001)
---	--	---

Αποτελέσματα

Οι Luo et al, μελέτησαν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της συχνής χορήγησης υπέρτονου διαλύματος σε βρέφη με μέτρια ως σοβαρή βρογχολίτιδα. Η μελέτη έλαβε μέρος σε πανεπιστημιακό νοσοκομείο της Κίνας από το Νοέμβριο του 2008 μέχρι το Νοέμβριο του 2009 στην οποία συμμετείχαν 290 βρέφη μικρότερα των 24 μηνών όπου 135 πληρούσαν τα κριτήρια και 112 ολοκλήρωσαν την μελέτη. Κριτήρια αποκλεισμού ήταν η ύπαρξη προηγούμενου επεισοδίου συριγμού, χρόνια καρδιακή ή πνευμονική πάθηση, ανοσοανεπάρκεια, σύνοδη αναπνευστική ανεπάρκεια, ανάγκη για μηχανική αναπνευστική υποστήριξη, προωρότητα με γέννηση πριν της 34 εβδομάδες κύησης και χορήγηση νεφελοποιημένου υπέρτονου διαλύματος 3% δώδεκα ώρες πριν την θεραπεία. Τα εργαλεία που χρησιμοποιήθηκαν ήταν η κλίμακα Wang και η διάρκεια νοσηλείας σε ημέρες. Βρέφη με μέτρια ως σοβαρή βρογχολίτιδα εκτιμήθηκαν 2 ώρες πριν την έναρξη της μελέτης. Με τυχαίο τρόπο χορηγήθηκαν 4ml HS και NS αναλόγως, 3 δόσεις κάθε 2 ώρες, 5 δόσεις κάθε 4 ώρες και μετά μία δόση κάθε 6 ώρες μέχρι την αποδέσμευση. Σε όλους τους ασθενείς παρείχαν τα ίδια υποστηρικτικά μέσα (οξυγονοθεραπεία, διατήρηση ισορροπίας ηλεκτρολυτών, αναρρόφηση εκκρίσεων) και εκτιμήθηκαν στην αρχή της μελέτης και μετά κάθε 12 ώρες. Η αποδέσμευση των βρεφών γινόταν με την προϋπόθεση ότι δεν υπήρχαν συμπτώματα και σημεία από το αναπνευστικό σύστημα τις τελευταίες 12 ώρες. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην διάρκεια του συριγμού (p=0,77) και του σκορ εισαγωγής στην κλίμακα Wang μεταξύ των δύο ομάδων στην αρχή της έρευνας (p=0,42). Ακόμη, στην ομάδα παρέμβασης η διάρκεια νοσηλείας ήταν μικρότερη κατά 1,6 ημέρες σε σχέση με την ομάδα ελέγχου(p<0,01) και ο χρόνος για την μείωση του συριγμού ήταν μικρότερος στην ομάδα παρέμβασης κατά 1,2 ημέρες(p<0,01). Τέλος, δεν παρατηρήθηκαν παρενέργειες από την χορήγηση της θεραπείας.

Οι Al-Ansari et al, αξιολόγησαν την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της χορήγησης υπέρτονου διαλύματος 5%, 3% και διαλύματος 0,9% για την αντιμετώπιση της οξείας βρογχιολίτιδας στο χώρο των επειγόντων περιστατικών. Η έρευνα έλαβε μέρος στο παιδιατρικό τμήμα επειγόντων περιστατικών και βραχείας νοσηλείας του γενικού νοσοκομείου του Hamad στο Qatar από τον Σεπτέμβριο του 2007 μέχρι το Δεκέμβριο 2008. Τα εργαλεία που χρησιμοποιήθηκαν ήταν η κλίμακα Wang, η διάρκεια νοσηλείας, η εκτίμηση του κορεσμού του οξυγόνου στο αέρα και η εκτίμηση της καρδιακής συχνότητας. Κριτήρια αποκλεισμού από την μελέτη ήταν: προωρότητα (<34 εβδομάδες κύησης), ιστορικό συριγμού, θεραπεία με στεροειδή τις τελευταίες 48 ώρες, μειωμένο επίπεδο συνείδησης και προοδευτική αναπνευστική ανεπάρκεια, χρόνια αναπνευστική νόσο, συγγενής καρδιοπάθεια, ανοσοανεπάρκεια και κορεσμό του οξυγόνου <85% στον αέρα. Ο μελετώμενος πληθυσμός ήταν 171 βρέφη μικρότερα ή ίσα των 18 μηνών με βαθμολογία στην κλίμακα Wang μεγαλύτερο ή ίσο 4 με διάγνωση μέτριας έως σοβαρής ιογενούς βρογχιολίτιδας. Το δείγμα ασθενών χωρίστηκε σε 3 ομάδες θεραπείας. Η 1^η ομάδα έλαβε 5ml 5% HS + 1,5ml αδρεναλίνης με ροή 10L/min, 2^η ομάδα έλαβε 5ml 3% HS + 1,5ml αδρεναλίνης με ροή 10L/min και η 3^η ομάδα έλαβε 5ml NS + 1,5ml αδρεναλίνης με ροή 10L/min. Η πρώτη δόση χορηγήθηκε κατά την είσοδο στη μελέτη και στη συνέχεια κάθε 4 ώρες μέχρι οι ασθενείς να είναι έτοιμοι για αποδέσμευση. Πριν και μετά την χορήγηση της θεραπείας και 2 ώρες μετά γινόταν εκτίμηση της βαρύτητας της βρογχιολίτιδας με την κλίμακα Wang, του κορεσμού του οξυγόνου στον αέρα και της καρδιακής συχνότητας. Τα κριτήρια αποδέσμευσης ήταν: οι ασθενείς δεν είχαν ανάγκη για οξυγονοθεραπεία, είχαν ικανοποιητική σίτιση χωρίς τη χορήγηση ενδοφλέβιων υγρών, εμφάνιζαν ελάχιστο ή απών συριγμό και θωρακικές εσοκές, διατηρούσαν επίπεδα SpO₂ μεγαλύτερα από 94% και η βαθμολογία στην κλίμακα Wang ήταν μικρότερη από 4. Στα αποτελέσματα αυτής της έρευνας, η διάρκεια νοσηλείας ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα 3 σε σχέση με τις ομάδες 1 και 2 (1.88 ± 1.76 ημέρες στην ομάδα 3, 1.56 ± 1.38 ημέρες και 1.4 ± 1.41 ημέρες στις ομάδες 1 και 2 αντίστοιχα). (p=0,36). Στις 48 ώρες το μέσο σκορ βαρύτητας της νόσου ήταν: Ομάδα 1: 3.69 ± 1.09 Wang CSS, Ομάδα 2: 4.00 ± 1.22 Wang CSS, Ομάδα 3: 4.12 ± 1.11 Wang CSS (p=0,04). Στις 24 ώρες το μέσο σκορ βαρύτητας της νόσου ήταν: Ομάδα 1: 3,75 ± 1.27 Wang CSS, Ομάδα 2: 4.00 ± 0,98 Wang CSS, Ομάδα 3: 3,97 ± 1.40 Wang CSS (p=0,38). Δεν παρατηρήθηκαν σημεία τοξικότητας από την θεραπεία σε καμία από τις τρεις ομάδες θεραπείας.

Οι Ipek et al, διερεύνησαν τα θεραπευτικά οφέλη του νεφελοποιημένου υπέρτονου διαλύματος 3% στην βρογχιολίτιδα, συγκρίνοντας 4 διαφορετικά νεφελοποιημένα διαλύματα.. Η μελέτη έλαβε μέρος στο χώρο των επειγόντων σε νοσοκομείο της Κωνσταντινούπολης στην Τουρκία από τον Οκτώβριο του 2009 μέχρι το Μάρτιο του 2010. Το εργαλείο που χρησιμοποιήθηκε ήταν η κλίμακα CBSS. Κριτήρια αποκλεισμού ήταν ο κορεσμός του οξυγόνου < 85% στον αέρα, χρόνια καρδιακή πάθηση, προωρότητα, βάρος γέννησης < 2500gr, ιστορικό επαναλαμβανόμενων επεισοδίων συριγμού, ανοσοανεπάρκεια, σοβαρή νευρολογική πάθηση, βρέφη μικρότερα του 1 μηνός και παιδιά μεγαλύτερα των 2 ετών, βρέφη με CBSS βαθμολογία μικρότερη του 4 η μεγαλύτερη του 8 και βρέφη με ατελεκτασίες. 120 βρέφη έλαβαν μέρος στην μελέτη όπου χωριστήκαν σε 4 ομάδες θεραπείας. Η 1^η ομάδα έλαβε 0.15 mg/kg σαλβουταμόλη+ NS , η 2^η ομάδα 0.15 mg/kg σαλβουταμόλη+ HS, η 3^η ομάδα μόνο HS 3% και η 4^η ομάδα NS (Συνολικός όγκος των διαλυμάτων: 4ml με ρυθμό χορήγησης 4-5 L/min). Η Χορήγηση των εισπνεόμενων διαλυμάτων έγινε σε 3 δόσεις κάθε 20 λεπτά (0 , 20° , 40° λεπτό). Η πρώτη εκτίμηση έγινε με την κλίμακα CBSS κατά την ένταξη στη μελέτη ενώ η δεύτερη έγινε 20 λεπτά μετά την τελευταία δόση νεφελοποίησης (60° λεπτό). Από την διαδικασία αυτή προέκυψε ότι η μέση τιμή της CBSS μετά την θεραπεία ήταν σημαντικά κατώτερη σε όλες τις ομάδες σε σχέση με πριν την έναρξη της θεραπείας χωρίς σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων θεραπείας. (p=0,0001). Ακόμη, η μέση τιμή της καρδιακής συχνότητας ήταν χαμηλότερη στην 3^η ομάδα (p=0,044) ενώ ήταν υψηλότερη στις ομάδες 1 και 2 (p=0,0001). Τέλος, τα επίπεδα του κορεσμού οξυγόνου ήταν μέσα σε φυσιολογικά όρια πριν και μετά την θεραπεία. Υψηλότερες τιμές μετά την θεραπεία παρατηρήθηκαν στις ομάδες 3 και 4 χωρίς να είναι κλινικά σημαντικό (p=0,0001 και p=0,037 αντίστοιχα).

Οι Knapal et al, Αξιολόγησαν την αποτελεσματικότητα του νεφελοποιημένου υπέρτονου διαλύματος 3% σε παιδιά από ήπια μέχρι μετρίως σοβαρή βρογχιολίτιδα στο χώρο των επειγόντων περιστατικών, των εξωτερικών ιατρείων και βραχείας νοσηλείας. Μία διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη κλινική δοκιμή που έλαβε μέρος από τις 15 Ιανουαρίου έως τις 15 Απριλίου διάρκειας τεσσάρων μηνών στο παιδιατρικό νοσοκομείο Kanti του Νεπαλ. Τα κριτήρια αποκλεισμού από την μελέτη ήταν: συνυπάρχουσα υποκείμενη νόσος όπως κυστική ίνωση, βροχοπνευμονική δυσπλασία και καρδιακή ή νεφρική νόσος, προηγούμενο ιστορικό συριγμού, ιστορικό

άσθματος, κορεσμός οξυγόνου <85% στον αέρα, Wang CCS>9, προοδευτική αναπνευστική δυσχέρεια που απαιτεί μηχανικό αερισμό, θεραπεία με βργχοδιασταλτικά τις τελευταίες 4 ώρες και θεραπεία με στεροειδή τις τελευταίες 48 ώρες. Τα εργαλεία που χρησιμοποιήθηκαν ήταν η κλίμακα Wang για την αξιολόγηση της κλινικής κατάστασης και αναπνευστικής λειτουργίας των βρεφών. 100 βρέφη πληρούσαν τα κριτήρια της μελέτης με πρώτο επεισόδιο συριγμού, ηλικίας 6 εβδομάδων μέχρι 24 μηνών, και βαθμολογία στην κλίμακα Wang μεταξύ 1 και 9. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 2 ομάδες θεραπείας. Η 1^η ομάδα έλαβε 1,5 mg αδρεναλίνη + 4ml 3% HS και η 2^η ομάδα έλαβε 1,5mg αδρεναλίνη + 4ml NS. Και στις δύο ομάδες χορηγήθηκαν 2 δόσεις ανά 30 λεπτά. Η εκτίμηση έγινε από τον ερευνητή των ασθενών με την κλίμακα Wang CSS, με μέτρηση SpO₂ και καρδιακής συχνότητας πριν την πρώτη χορήγηση και στους χρόνους 30', 60', 120' από την πρώτη νεφελοποίηση. Ακόμη, υπήρχε τηλεφωνική επικοινωνία του ερευνητή με τους γονείς των ασθενών στο πρώτο 24ωρο και 7 μέρες μετά για εκτίμηση της ανάγκης για επιστροφή στο χώρο του νοσοκομείου. Στη μελέτη αυτή παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση στη Wang CSS στην ομάδα 1 με βάση την αρχική βαθμολογία (3.57 ± 1.41 στην ομάδα 1, 2.26 ± 1.15 στην ομάδα 2) (p<0,01). Επιπλέον, παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στη μέση μεταβολή στη καρδιακή συχνότητα, την αναπνευστική συχνότητα, SpO₂ και την κλίμακα αξιολόγησης μεταξύ των δύο ομάδων κατά την έναρξη της θεραπείας και ύστερα από 2 ώρες (p<0,001). Περισσότερα βρέφη που έλαβαν 3% HS επιλέχθηκαν για αποδέσμευση μετά από 2 ώρες σε σχέση με αυτά που έλαβαν NS. {ομάδα 1, n=35(71,0%) ,ομάδα 2, n=15(30,0%), p<0,001}. Τέλος, δεν υπήρχαν παρενέργειες σε καμία από τις δύο ομάδες σχετικά με την θεραπεία.

Οι Sharma et al, πραγματοποιώντας μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη κλινική δοκιμή, σύγκριναν πρωτίστως τη διάρκεια νοσηλείας και δευτερευόντως την βελτίωση της κλινικής κατάστασης ανάμεσα σε παιδιά με βρογχιολίτιδα που λάμβαναν υπέρτονο διάλυμα 3% η 0,9% διάλυμα μέσω νεφελοποίησης. Η μελέτη αυτή έλαβε μέρος σε νοσοκομείο τριτοβάθμιας φροντίδας στην Ινδία από το Σεπτέμβριο του 2009 μέχρι το Δεκέμβριο του 2010 σε νοσηλευόμενα βρέφη με βρογχιολίτιδα. Ο μελετώμενος πληθυσμός ήταν 277 βρέφη που εισήχθησαν στο νοσοκομείο με την κλινική διάγνωση της βρογχιολίτιδας όπου 248 ολοκλήρωσαν επιτυχώς το πρωτόκολλο της έρευνας. Κριτήρια αποκλεισμού για αυτή τη μελέτη η ύπαρξη καρδιακής νόσου, χρόνιας αναπνευστικής νόσου, το επηρεασμένο επίπεδο

συνείδησης, προηγούμενο επεισόδιο συριγμού και προοδευτική αναπνευστική δυσχέρεια όπου χρήζει υποστήριξης πέραν του συμπληρωματικού οξυγόνου. Τα εργαλεία που χρησιμοποιήθηκαν ήταν η κλίμακα Wang για την εκτίμηση της κλινικής κατάστασης των βρεφών και η διάρκεια νοσηλείας η οποία ορίστηκε από την στιγμή της εισαγωγής στο νοσοκομείο μέχρι η βαθμολογία στην κλίμακα Wang < 3. Οι ασθενείς τοποθετήθηκαν με τυχαίο τρόπο το πρώτο εικοσιτετράωρο της εισαγωγής στο νοσοκομείο είτε σε χορήγηση 4ml νεφελποιημένου υπέρτονου διαλύματος 3% με 2,5mg σαλβουταμόλης είτε σε 4ml 0,9% διαλύματος με 2,5mg σαλβουταμόλης κάθε 4 ώρες μέχρι το εξιτήριο. Κάθε 12 ώρες γινόταν εκτίμηση της κλινικής κατάστασης τους ασθενούς χρησιμοποιώντας την κλίμακα Wang. Τα αποτελέσματα δεν έδειξαν διαφορά στη μέση διάρκεια νοσηλείας ανάμεσα στις δύο ομάδες [μέση διάρκεια νοσηλείας στην ομάδα ελέγχου: 63,51±22,43 ώρες έναντι της ομάδας παρέμβασης (63,51±21,27 ώρες) (p=0.878)]. Ακόμη δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις βαθμολογίες των κλιμάκων αξιολόγησης της βρογχολίτιδας από την εισαγωγή, και κάθε 12ώρες μέχρι την αποδέσμευση (132 ώρες). Η διάμεσος τιμή της κλίμακας αξιολόγησης βαρύτητας κατά την εισαγωγή και στις δύο ομάδες ήταν 6. Τέλος δεν υπήρχαν παρενέργειες που να σχετίζονταν με την θεραπεία.

Οι Teunissen et al, πραγματοποίησαν μια διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη κλινική δοκιμή σε 11 νοσοκομεία της Ολλανδίας από το Νοέμβριο του 2009 μέχρι το Μάιο 2011. Σκοπός της μελέτης αυτής ήταν η μείωση της διάρκειας νοσηλείας σε βρέφη με βρογχολίτιδα με την χρήση υπέρτονου διαλύματος 6%, υπέρτονου διαλύματος 3% ή διαλύματος 0,9%. Ο μελετώμενος πληθυσμός ήταν 247 νοσηλευόμενα βρέφη με ήπια ως σοβαρή οξεία ιογενής βρογχολίτιδα και βαθμολογία στην κλίμακα Wang ≥ 3 . Κριτήρια αποκλεισμού ήταν η βελτίωση της βαθμολογίας της κλίμακας Wang κατά 2 βαθμούς ύστερα από μία δόση 2,5mg σαλβουταμόλης που χορηγήθηκε σε όλα τα βρέφη πριν την έναρξη της μελέτης. Επιπλέον, απορρίφθηκαν βρέφη με αιμοδυναμικά σημαντική συγγενή καρδιοπάθεια, χρόνια προϋπάρχουσα αναπνευστική νόσο, T-λεμφοκυτταρική ανοσοανεπάρκεια, βρέφη που λάμβαναν θεραπεία με κορτικοστεροειδή, με προηγούμενο επεισόδιο συριγμού και τροφικές αλλεργίες ή έκζεμα. Τα εργαλεία που χρησιμοποιήθηκαν σε αυτή τη μελέτη ήταν η κλίμακα Wang και η διάρκεια νοσηλείας σε ώρες. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 3 ομάδες θεραπείας και έλαβαν 2,5mg σαλβουταμόλης με υπέρτονο

διάλυμα 3% ή υπέρτονο διάλυμα 6% ή διάλυμα 0,9% αναλόγως την ομάδα που ανήκαν (διάλυμα μέχρι 4ml) κάθε 8 ώρες με ροή οξυγόνου 6-8 L/min μέχρι την έξοδο από το νοσοκομείο. Η εκτίμηση της κλινικής κατάστασης των ασθενών γινόταν 2 φορές τη μέρα από τον παιδίατρο εφημερίας με τη χρήση της κλίμακας Wang. Τα αποτελέσματα δείχναν ότι η βαθμολογία στη κλίμακα Wang βελτιώθηκε ανεξάρτητα από την θεραπεία κάθε ομάδας χωρίς στατιστικά σημαντικές διαφορές ($p=0,80$). Ακόμη, η ανάγκη για υποστηρικτική οξυγονοθεραπεία ήταν η ίδια σε όλες τις ομάδες ($p=0,14$) καθώς και η ανάγκη για σίτιση μέσω ρινογαστρικού σωλήνα ήταν ίδια για όλες τις ομάδες ($p=0,87$). Τέλος, η μέση διάρκεια νοσηλείας ήταν 69 ώρες για την ομάδα του υπέρτονου διαλύματος 3%, 70 ώρες για την ομάδα του υπέρτονου διαλύματος 6% και 53 ώρες για την ομάδα του διαλύματος 0,9% ($p=0,29$). Οι διαφορές στο χρόνο αποδέσμευσης μεταξύ των τριών ομάδων δεν ήταν στατιστικά σημαντικές ($p=0.26$).

Οι Wu et al, σύγκριναν τη χορήγηση νεφελοποιημένου υπέρτονου διαλύματος 3% με το 0,9% διάλυμα σε σχέση με ποσοστό εισαγωγών και την διάρκεια νοσηλείας σε βρέφη με βρογχιολίτιδα. Η μελέτη έλαβε μέρος σε παιδιατρικό νοσοκομείο στην Καλιφόρνια των ΗΠΑ από 1^η Μαρτίου του 2008 μέχρι τις 30 Απριλίου 2011. Κριτήρια αποκλεισμού ήταν: προωρότητα (<34 εβδομάδες κύησης), προηγούμενο επεισόδιο συριγμού ή χρήση βρογχοδιασταλτικών, κυανωτική συγγενής καρδιοπάθεια, χρόνια πνευμονική νόσος ή τραχειοστομία. Τα εργαλεία που χρησιμοποιήθηκαν ήταν η κλίμακες RDAI και RACS, η διάρκεια νοσηλείας και το ποσοστό των εισαγωγών. Το δείγμα αποτελούνταν από 408 βρέφη μικρότερα των 24 μηνών με πρώτο επεισόδιο συριγμού τα οποία χωρίστηκαν σε δύο ομάδες θεραπείας στα επείγοντα. Όλοι οι ασθενείς λάβανε 2,5mg σαλβουταμόλης μέσω νεφελοποίησης πριν την χορήγηση της θεραπείας. Στην ομάδα NS χορηγήθηκαν 4ml NS μέσω νεφελοποίησης μέχρι 3 φορές ανά 20 λεπτά στα επείγοντα και στην ομάδα HS χορηγήθηκαν 4ml 3% HS μέσω νεφελοποίησης μέχρι 3 φορές ανά 20 λεπτά στα επείγοντα. Τα βρέφη που νοσηλεύτηκαν συνέχισαν την αγωγή της ομάδας του κάθε 8 ώρες μέχρι την αποδέσμευση από το νοσοκομείο. Η εκτίμηση της βαρύτητας του ασθενή έγινε με την κλίμακα RDAI πριν και 30 λεπτά μετά από κάθε δόση στα επείγοντα και κάθε πρωί κατά την διάρκεια της νοσηλείας. Ως διάρκεια νοσηλείας ορίστηκε το χρονικό διάστημα από την ημέρα της εισαγωγής ως την ημέρα του εξιτηρίου. Τα κριτήρια εισαγωγής στο νοσοκομείο ήταν $SpO_2 < 92\%$, αυξημένο έργο

αναπνοής και μη ικανοποιητική σίτιση από το στόμα. Τα κριτήρια αποδέσμευσης από το νοσοκομείο παρέμεναν στην κρίση του θεράποντος ιατρού. Υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες όσο αφορά την ανάγκη για νοσηλεία. {Ομάδα NS: 84 βρέφη (42,6%), Ομάδα HS: 61 βρέφη (28,9%) ($p=0,01$) $odds\ ratio=0,49$ [95% CI, 0,28-0,86]}. Δεν παρατηρήθηκε δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στη μέση διάρκεια νοσηλείας. [Ομάδα NS:3,92(5,24) ημέρες ,Ομάδα HS: 3,16 (2,11) ημέρες , ($p=0,24$)]. Ακόμη, δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες όσο αφορά το μέσο RDAI score πριν και μετά την θεραπεία ($p=0,35$). Ομοίως, για τα βρέφη που νοσηλεύτηκαν, δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες όσο αφορά το μέσο RACS ($n=366$, $p=0,12$).

Οι Florin et al, διεξήγαγαν μία μελέτη για να διερευνήσουν εάν το νεφελοποιημένο υπέρτονο διάλυμα 3% βελτιώνει την αναπνευστική δυσχέρεια σε βρέφη με βρογχιολίτιδα που δεν ανταποκρίνονται στη καθορισμένη θεραπεία στο τμήμα επειγόντων περιστατικών έναντι του διαλύματος 0,9%. Η μελέτη αυτή έλαβε μέρος από 1^η Νοεμβρίου έως 30 Απριλίου το 2010 και 2011 στο χώρο των επειγόντων περιστατικών παιδιατρικού νοσοκομείου της Φιλαδέλφεια των ΗΠΑ. Τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν: ιστορικό συριγμού ή άσθματος, θεραπεία με βρογχοδιασταλτικά. Χρόνια πνευμονική ή καρδιαγγειακή νόσος, σοβαρή ασθένεια, ανικανότητα να λάβει το βρέφος εισπνεόμενη αγωγή, βρέφη με γονείς που δεν μιλούσαν Αγγλικά. Τα εργαλεία που χρησιμοποιήθηκαν ήταν η κλίμακες RDAI/RACS, η καρδιακή συχνότητα, ο κορεσμός του οξυγόνου. Το Τελικό δείγμα του πληθυσμού που πήρε μέρος στη μελέτη ήταν 62 βρέφη ηλικίας 2 με 24 μηνών με πρώτο επεισόδιο συριγμού και βαθμολογία στην κλίμακα RDAI μεγαλύτερη του 4 και μικρότερη του 15 κατά την είσοδο στη μελέτη. Χορηγήθηκε σε όλους τους ασθενείς στα επειγόντα ατομική δόση σαλβουταμόλης και έγινε αναρρόφηση των ρινικών εκκρίσεων. Έγινε εκτίμηση του βρέφους 90 λεπτά μετά την νεφελοποίηση με χρήση της κλίμακας RDAI για είσοδο του ασθενούς στη μελέτη. Το δείγμα χωρίστηκε σε δύο ομάδες θεραπείας. Η Ομάδα HS έλαβε 4ml 3% HS με ροή 8L/min και η Ομάδα NS έλαβε 4ml NS με ροή 8L/min. Έγινε εκτίμηση των ασθενών στη μία και δύο ώρες μετά την χορήγηση της θεραπείας με την κλίμακα RDAI και εκτίμηση αλλαγών στην καρδιακή και αναπνευστική συχνότητα , στον κορεσμό του οξυγόνου, στην ανάγκη για νοσηλεία, και για πιθανές παρενέργειες από την θεραπεία. Επίσης, υπολογίστηκε η

διάφορα στην κλίμακα RDAI μεταξύ των αξιολογήσεων της πρώτης και δεύτερης ώρας(RACS). Τα αποτελέσματα αυτής της κλινικής δοκιμής έδειξαν ότι υπήρχε σημαντικά λιγότερη βελτίωση στην ομάδα HS [mean RACS (95% CI) = -1.5 (-3.1 έως 0.2)] σε σχέση με την ομάδα NS [mean RACS(95% CI)= -4 (-5.3 έως -2.7)] μία ώρα μετά την λήψη της θεραπείας (p=0,01). Ακόμη, δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στις δύο ώρες στη κλίμακα RACS ανάμεσα στις δύο ομάδες. {mean [SD] RACS: HS, -3.4 [3.7]; NS, -3.5 [4.1]; (p = 0.94)}. Επιπλέον, υπήρχε μεγαλύτερη μείωση στην αναπνευστική συχνότητα στην ομάδα NS με διαφορά 8 αναπνοές/λεπτό από την πρώτη εκτίμηση μέχρι μία ώρα μετά. Τέλος, δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων στην καρδιακή συχνότητα και στον κορεσμό του οξυγόνου καθώς και στο ποσοστό νοσηλείας. Δεν παρατηρήθηκαν παρενέργειες από την θεραπεία.

Προοπτική, διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη κλινική δοκιμή, των Silver et al, είχε ως αντικείμενο την επίδραση του νεφελοποιημένου 3% υπέρτονου διαλύματος σε σύγκριση με το διάλυμα 0,9% για τη διάρκεια παραμονής σε βρέφη που νοσηλεύονται με βρογχιολίτιδα. Η μελέτη πραγματοποιήθηκε σε παιδιατρική κλινική με 136 κλίνες σε παιδιατρικό νοσοκομείο των Ηνωμένων πολιτειών της Αμερικής από το Νοέμβριο του 2011 μέχρι τον Απρίλιο του 2014. Ο μελετώμενος πληθυσμός ήταν 227 βρέφη κάτω των 12 μηνών όπου τα 190 ολοκλήρωσαν τη μελέτη. Κριτήρια αποκλεισμού από την μελέτη ήταν η ύπαρξη χρόνιας καρδιοαναπνευστικής νόσου, κυστικής ίνωσης, τρισωμίας 21, ανοσοανεπάρκειας και ανάγκη για μεταμόσχευση, νευρομυκικής πάθησης καθώς και τα βρέφη που λάμβαναν θεραπεία για άσθμα, τα βρέφη που τους χορηγήθηκε υπέρτονου διάλυμα 3% μέσω νεφελοποίησης δώδεκα ώρες πριν την μελέτη και όσα βρέφη χρειάστηκε να εισαχθούν κατευθείαν στην μονάδα εντατικής θεραπείας. Τα εργαλεία που χρησιμοποιήθηκαν ήταν η κλίμακα RDAI για την αξιολόγηση της κλινικής κατάστασης των βρεφών καθημερινά και ο η διάρκεια νοσηλείας που υπολογίστηκε από την έναρξη της θεραπείας μέχρι την αποδέσμευση ή όταν ο ασθενής πληρούσε τα κριτήρια για αποδέσμευση. Ακόμη, ελέγχτηκε η εμφάνιση παρενεργειών στις ομάδες θεραπείας καθώς και η ανάγκη για επιστροφή στο χώρο του νοσοκομείου και εκ νέου νοσηλείας των βρεφών μία βδομάδα μετά την αποδέσμευσή τους. Μέσω της τυχαιοποίησης από πρόγραμμα στον υπολογιστή 113 ασθενείς έλαβαν 4ml HS και 114 έλαβαν 4ml NS μέσω νεφελοποίησης κάθε 4 ώρες κατά την διάρκεια της νοσηλείας. Τα αποτελέσματα

έδειξαν ότι δεν υπήρχε διαφορά στην διάρκεια νοσηλείας μεταξύ ομάδας παρέμβασης και ομάδας ελέγχου ($p=0,73$). Επίσης, δεν υπήρχε διαφορά στη μέση τιμή του RDAI πριν και μετά την θεραπεία μεταξύ των δύο ομάδων ($p=0,81$). Δεν υπήρχαν διαφορές στο ρυθμό επανεισαγωγών ή δυσμενών επιδράσεων μεταξύ των δύο ομάδων. ($p=0,77$)

Οι Köse et al, σύγκριναν την αποτελεσματικότητα του νεφελοποιημένου διαλύματος 7% με σαλβουταμόλη και 3% με σαλβουταμόλη έναντι του διαλύματος 0,9% με σαλβουταμόλη σε βρέφη με μέτρια έως σοβαρή βρογχιολίτιδα. Η μελέτη έλαβε μέρος στο παιδιατρικό τμήμα νοσοκομείου στο Kayseri της Τουρκίας από το Ιανουάριο έως τον Μάιο του 2014. Τα εργαλεία που χρησιμοποιήθηκαν ήταν η κλίμακα CSS η μέτρηση της καρδιακής συχνότητας και παλμικής οξυμετρίας και η διάρκεια νοσηλείας σε ώρες. Κριτήρια αποκλεισμού ήταν: βρέφη με $CSS < 4$, κορεσμό οξυγόνου $< 80\%$ στον αέρα, χρόνια καρδιοαναπνευστική ή νευρολογική νόσο, προωρότητα, ανοσοανεπάρκεια, βάρος γέννησης < 2500 gr, ιστορικό επαναλαμβανόμενων επεισοδίων συριγμού, βρέφη με ηλικία κάτω του 1 μήνα ή μεγαλύτερα από 24 μηνών, αποδεδειγμένη η πιθανή οξεία βακτηριακή λοίμωξη, θεραπεία με βρογχοδιασταλτικά ή κορτικοστεροειδή, συμπτώματα περισσότερο από 7 μέρες, ατελεκτασίες. 104 βρέφη με διάγνωση βρογχιολίτιδας και βαθμολογία στη κλίμακα $CSS \geq 4$ συμμετείχαν στη μελέτη όπου χωρίστηκαν σε 3 ομάδες, 2 ομάδες παρέμβασης και μία ελέγχου. Η ομάδα Α έλαβε 2,5 ml NS + 0.15 mg/kg σαλβουταμόλη. Η ομάδα Β έλαβε 2,5 ml 3% HS + 0.15 mg/kg σαλβουταμόλη και η ομάδα Γ 2,5 ml 7%HS+ 0.15 mg/kg σαλβουταμόλη. Όλες οι ομάδες έλαβαν 2 δόσεις ανά 30 λεπτά κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο και μετά κάθε 6 ώρες. Τα κριτήρια αποδέσμευσης ήταν: $CSS < 4$ και $SaO_2 > 92\%$ στον αέρα για 4 ώρες χωρίς δυσκολία στην σίτιση. Η διάρκεια νοσηλείας μετρήθηκε από την πρώτη δόση θεραπείας μέχρι την αποδέσμευση. Τα αποτελέσματα αυτής της κλινικής δοκιμής δεν έδειξαν αξιοσημείωτες διαφορές στη διάρκεια νοσηλείας μεταξύ των ομάδων ($p > 0,05$). Ακόμη δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στη CSS_{24} κατά την σύγκριση των αποτελεσμάτων των τριών ομάδων ($p > 0,05$). Τέλος, δεν παρατηρήθηκαν παρενέργειες στις ομάδες Α και Β. Στην ομάδα Γ 2 ασθενείς εμφάνισαν βήχα κατά την διάρκεια της νεφελοποίησης, 2 ασθενείς βρογχόσπασμο και ένας ασθενής βήχα και βρογχόσπασμο.

Οι Ratajczyk-Pekrul et al, διερεύνησαν την αποτελεσματικότητα της χρήσης υπέρτονου διαλύματος 3% και διαλύματος 0,9% στην ήπια με μέτρια βρογχιολίτιδα. Η μελέτη έλαβε μέρος σε παιδιατρικό νοσοκομείο του Zdroje της Πολωνίας σε βρέφη που νοσηλεύτηκαν με ήπια ως μέτρια βρογχιολίτιδα από το 2011 έως το 2013. Κριτήρια αποκλεισμού ήταν η προωρότητα (<34 εβδομάδων κύησης), η ύπαρξη χρόνιας καρδιακής ή αναπνευστικής νόσου, ανοσοανεπάρκεια, 2 ή περισσότερα επεισόδια βρογχικής απόφραξης, βρέφη που λάμβαναν συστηματικά γλυκοκορτικοστεροειδή ή είχαν κορεσμό οξυγόνου <85% ή έλαβαν δόση υπέρτονου διαλύματος 3% μέσω νεφελοποίησης το τελευταίο εικοσιτετράωρο πριν την εισαγωγή στο νοσοκομείο. Τα εργαλεία που χρησιμοποιήθηκαν ήταν η κλίμακα Wang και διάρκεια νοσηλείας. 78 βρέφη συμμετείχαν στη μελέτη ηλικίας 0-18 μηνών με ήπια ως μέτρια βρογχιολίτιδα με Wang score ≥ 5 . Δύο ομάδες θεραπείας δημιουργήθηκαν όπου έλαβαν σαλβουταμόλη (0.15 mg/kg, max. 1.5 mg = 1.5 ml) με HS ή NS αντίστοιχα κάθε 4 ώρες μέχρι την αποδέσμευση τους από το νοσοκομείο. Η εκτίμηση των ασθενών έγινε 2 φορές την ημέρα σύμφωνα με τη κλίμακα Wang, μέτρηση παλμικής οξυμετρίας και καρδιακής συχνότητας. Τα κριτήρια αποδέσμευσης ήταν η βαθμολογία στην κλίμακα Wang να είναι μικρότερη η ίση με 3 και το SpO₂ μεγαλύτερο του 95% χωρίς ανάγκη για οξυγονοθεραπεία τις τελευταίες 24 ώρες. Οι εκβάσεις της μελέτης ήταν η διάρκεια νοσηλείας και η βελτίωση της βαθμολογίας της κλίμακας Wang στις 24,48 και 72 ώρες. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι δεν υπήρχε σημαντικά στατιστική διαφορά στο χρόνο νοσηλείας ανάμεσα στις δύο ομάδες ($p=0,43$). Επίσης, εν υπήρχε σημαντικά στατιστική διαφορά στην βελτίωση της βαθμολογίας του σκορ μετά από 24, 48, 72 ώρες ανάμεσα στις ομάδες. ($p_{24} = 0.459$, $p_{48} = 0.457$, $p_{72} = 0.253$, $p_{\text{mod}72} = 0.317$). Τέλος, δεν υπήρχαν παρενέργειες από την χορήγηση της θεραπείας.

Οι Gupta et al, σύγκριναν την αποτελεσματικότητα του υπέρτονου διαλύματος 3% και του 0,9 % με 0,9 διάλυμα με σαλβουταμόλη σε ασθενής με οξεία βρογχιολίτιδα. Η μελέτη αυτή πραγματοποιήθηκε στο Faridkot της Ινδίας στο παιδιατρικό τμήμα του νοσοκομείου σε νοσηλευόμενα βρέφη με βρογχιολίτιδα τους μήνες Οκτώβριο με Φεβρουάριο για δύο συνεχόμενα έτη. Τα εργαλεία που χρησιμοποιήθηκαν ήταν η κλίμακα CSS και η διάρκεια νοσηλείας σε ημέρες. Κριτήρια αποκλεισμού ήταν: ηλικία μικρότερη του 1 μήνα ή μεγαλύτερη των 24 μηνών, ιστορικό 2 ή

περισσότερων επεισοδίων αναπνευστικής δυσχέρειας στο παρελθόν, χρόνια καρδιοαναπνευστική νόσο ή συγγενή καρδιοπάθεια ή κυστική ίνωση, προωρότητα ή ιστορικό μηχανικού αερισμού στη νεογνική περίοδο, ιστορικό άσθματος στην οικογένεια, σοβαρή παρούσα ασθένεια που μπορεί να οδηγήσει σε αναπνευστική ανεπάρκεια. 100 βρέφη με πρώτο επεισόδιο συριγμού και βαθμολογία στην κλίμακα CSS μεγαλύτερη του 3 έλαβαν μέρος στη μελέτη όπου χωρίστηκαν σε 3 ομάδες. Η ομάδα Α έλαβε 4ml 3% HS με ρυθμό 8 L/min, η ομάδα Β έλαβε 4ml NS με ρυθμό 8 L/min και η ομάδα Γ έλαβε NS + 0.15 mg/kg σαλβουταμόλη (min 1 mg) με ρυθμό 8 L/min (συνολικός όγκος 4 ml). Σε όλες τις ομάδες εδόθησαν 4 δόσεις μία κάθε 6 ώρες μέχρι την αποδέσμευση των ασθενών. Η εκτίμηση των ασθενών έγινε με την κλίμακα CSS πριν την χορήγηση και 30 μετά την πρώτη νεφελοποίηση κατά την εισαγωγή και μετά κάθε πρωί πριν την πρώτη νεφελοποίηση και 30 λεπτά μετά μέχρι την αποδέσμευση. Κριτήρια αποδέσμευσης ήταν η βαθμολογία CSS να είναι μικρότερη του 3 και να υπάρχει ικανοποιητική σίτιση από το στόμα. Στα αποτελέσματα της έρευνας παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της διάρκειας νοσηλείας στις ομάδες Α και Β σε σύγκριση με την ομάδα Γ (p=0,001). Ακόμη, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση του CSS στην ομάδα Α σε σχέση με τις άλλες δύο την 3^η μέρα. (p=0,000)

Οι Angoulvant et al δημοσίευσαν μία μελέτη το 2017 για να καθορίσουν εάν η θεραπεία με νεφελοποιημένο υπέρτονο διάλυμα 3% μπορεί να μειώσει το ρυθμό εισαγωγών των βρεφών στο νοσοκομείο με πρώτο επεισόδιο οξείας βρογχολίτιδας. Η μελέτη αυτή έλαβε μέρος σε 24 παιδιατρικά τμήματα επειγόντων περιστατικών στη Γαλλία από 15 Οκτωβρίου 2012 μέχρι 15 Απριλίου 2014. Τα εργαλεία που χρησιμοποιήθηκαν ήταν η κλίμακες RDAI/RACS, το ποσοστό των εισαγωγών το πρώτο 24ωρο καθώς και η διάρκεια νοσηλείας για νοσηλευόμενα βρέφη με βρογχολίτιδα. Κριτήρια αποκλεισμού ήταν: προωρότητα (<37 εβδομάδες κύησης), ανοσολογική, καρδιαγγειακή ή χρόνια πνευμονική πάθηση, οστική δυσμορφία του θωρακικού κλωβού, ιστορικό χορήγησης υπέρτονου διαλύματος 3%, αδυναμία επικοινωνίας με την οικογένεια(γλωσσικοί φραγμοί ή έλλειψη μέσου επικοινωνίας των γονέων). Το τελικό δείγμα ήταν 777 βρέφη ηλικίας 6 εβδομάδων με 12 μηνών με πρώτο επεισόδιο συριγμού μέτριας έως σοβαρής βρογχολίτιδας. Το δείγμα της έρευνας χωρίστηκε σε δύο ομάδες, η ομάδα HS έλαβε 4ml 3% HS και η ομάδα NS έλαβε 4ml NS. Εδόθησαν 2 δόσεις νεφελοποίησης των 20 λεπτών ανά 20 λεπτά στα

6L/min και στις δύο ομάδες. Η εκτίμηση αναπνευστικής λειτουργίας έγινε από τους ιατρούς και νοσηλευτές πριν τη χορήγηση, μεταξύ των δύο δόσεων και 20 λεπτά μετά την 2^η δόση νεφελοποίησης. Οι νοσηλευτές της έρευνας συλλέξανε δεδομένα σχετικά με προηγούμενες εισαγωγές, τη σίτιση των βρεφών, την αναπνευστική λειτουργία και την ύπαρξη βήχα την 3^η, 8^η, 15^η, 28^η ημέρα μετά την επίσκεψη του ασθενούς στα επείγοντα μέσω τηλεφώνου. Στα αποτελέσματα της μελέτης αυτής δεν βρέθηκε σημαντική διαφορά στο αριθμό νοσηλειών ανάμεσα στις δύο ομάδες [385 βρέφη (48,1%) στην ομάδα HS έναντι 202 (52,2%) στην ομάδα NS (p=0,25)]. Στην υποομάδα των βρεφών κάτω των 3 μηνών δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στο ποσοστό των εισαγωγών (p=0,58). Η μέση διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο δεν διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων (p=0,71). Η βαθμολογία στην κλίμακα RDAI βελτιώθηκε και στις δύο ομάδες με μεγαλύτερη μέση αλλαγή στην ομάδα HS (-3,1) σε σχέση με την ομάδα NS (-2,4) (p=0,006). ομοίως και στη RACS (p=0,006). Περισσότερες παρενέργειες παρατηρήθηκαν στην ομάδα HS [n=35 (8,9%)] σε σχέση με την ομάδα NS [n=15 (3,9%)] (p=0,005). Τέλος, δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων στα ποσοστά εισαγωγής την 28^η ημέρα.

Οι Bashir et al, σύγκριναν την αποτελεσματικότητα του νεφελοποιημένου υπέρτονου διαλύματος 3% με διάλυμα 0,9% για την αντιμετώπιση μετρίου βαθμού βρογχολίτιδας σε νοσηλευόμενα βρέφη σε σχέση με την διάρκεια παραμονής στο νοσοκομειακό περιβάλλον και με την βελτίωση της βαθμολογίας στις κλίμακες αξιολόγησης της βαρύτητας της νόσου. Η μελέτη πραγματοποιήθηκε σε παιδιατρική κλινική σε νοσοκομείο της Ινδίας από τον Απρίλιο του 2014 έως το Μάρτιο του 2015. Ο μελετώμενος πληθυσμός αποτελούνταν από 189 βρέφη ηλικίας 2 έως 18 μηνών με πρώτο επεισόδιο συριγμού και βαθμολογία στην κλίμακα Wang μεγαλύτερο του 4 και μικρότερο του 8. Κριτήρια αποκλεισμού ήταν: ιστορικό συριγμού, χρόνια καρδιοαναπνευστική νόσος ή ανοσοανεπάρκεια, σοβαρή ασθένεια που απαιτεί εισαγωγή στην μονάδα εντατικής θεραπείας, θεραπεία με υπέρτονο διάλυμα 3% 12 ώρες πριν τη μελέτη, προωρότητα (<34 εβδομάδες κύησης). Τα βρέφη χωρίστηκαν σε δύο ομάδες, μία ομάδα παρέμβασης όπου χορηγήθηκαν 4ml HS 3% και μία ομάδα ελέγχου όπου χορηγήθηκαν 4ml NS. Το πρωτόκολλο της έρευνας αυτής απαιτούσε 3 δόσεις νεφελοποίησης κάθε δύο ώρες, στη συνέχεια 6 δόσεις κάθε 4 ώρες και μία δόση κάθε 6 ώρες μέχρι την αποδέσμευση από το νοσοκομείο. Κάθε μέρα νοσηλείας οι ασθενείς εκτιμήθηκαν με την χρήση της κλίμακας Wang. Ακόμη μετρήθηκε και η

διάρκεια νοσηλείας για τις δύο ομάδες. Από αυτή την έρευνα προέκυψε μια στατιστικά σημαντική διαφορά στη μέση διάρκεια νοσηλείας υπέρ της ομάδας παρέμβασης (mean LOS_{HS}: 1,45 ημέρες, mean LOS_{NS}:2,35) ($p < 0,001$). Τέλος, υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στη μέση μείωση της κλινικής βαρύτητας στην ομάδα παρέμβασης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. (mean(SD)RIS_{HS}: 2,26, mean(SD)RIS_{NS}:1,23) ($p < 0,001$).

5.Συζήτηση

Τα τελευταία 8 χρόνια έχουν πραγματοποιηθεί αρκετές μελέτες όσο αφορά την χρήση του υπέρτονου διαλύματος 3% ως μέρος της θεραπείας της βρογχιολίτιδας. Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση, εστίασε στη σύγκριση του υπέρτονου διαλύματος 3% με το διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0,9% και τις επιδράσεις που μπορεί να υπάρχουν στην αναπνευστική λειτουργία των βρεφών με βρογχιολίτιδα. Συγκεκριμένα ελέγχθηκαν οι επιδράσεις της χορήγησης στην διάρκεια νοσηλείας, στη βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας με την χρήση εργαλείων αξιολόγησης, στα ποσοστά εισαγωγών στο νοσοκομείο και η εμφάνιση παρενεργειών από το διάλυμα.

Οι Silver et al, στη μελέτη που διεξήγαγαν κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι δεν υπάρχει χρησιμότητα στην συστηματική χορήγηση του υπέρτονου διαλύματος 3% ως θεραπεία για τα νοσηλεύόμενα βρέφη με βρογχιολίτιδα συγκρίνοντας το με το χλωριούχο διάλυμα 0,9%. Η μελέτη αυτή διεξήχθη σε ένα νοσοκομειακό περιβάλλον δημιουργώντας περιορισμό στην γενίκευση των αποτελεσμάτων στον υπόλοιπο πληθυσμό όπως και στην κλινική δοκιμή των Wu et al. Ακόμη, η βαθμολογία ένταξης στην κλίμακα RDAI ≥ 4 μπορεί να αποτελεί λανθασμένο κριτήριο εισαγωγής στην μελέτη καθώς το 45% των ασθενών με βαθμολογία μικρότερη του 4 είχαν υποξαιμία. Τέλος, το χλωριούχο διάλυμα 0,9% χρησιμοποιήθηκε ως ομάδα ελέγχου καθώς δεν υπάρχει εικονική θεραπεία αντίστοιχη του υπέρτονου διαλύματος 3%. Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στη βαθμολογία της κλίμακας RDAI πριν και μετά την χορήγηση του χλωριούχου διαλύματος 0,9% υποδηλώνοντας ότι το διάλυμα αυτό δεν επιδρά κλινικά³³.

Οι Sharma et al, συμπέραναν ότι το νεφελοποιημένο υπέρτονο διάλυμα 3% δεν είναι καλύτερο από το χλωριούχο διάλυμα 0,9% σε βρέφη και παιδιά με βρογχιολίτιδα. Δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην βαθμολογία της κλίμακας αξιολόγησης μεταξύ των δύο ομάδων όπως και στην μέση διάρκεια νοσηλείας. Περιορισμοί της μελέτης ήταν η χρήση του χλωριούχου διαλύματος 0,9% ως εικονική θεραπεία, το μικρό δείγμα και το όριο ηλικίας καθώς μερικά παιδιά με διαφορετική διάγνωση μπορεί να συμπεριλήφθησαν στη μελέτη αυτή².

Η μελέτη των Luo et al, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η χορήγηση του εισπνεόμενου υπέρτονου διαλύματος 3% είναι αποτελεσματική και ασφαλής για βρέφη με μετρίου ως σοβαρού βαθμού βρογχιολίτιδα, παρατηρώντας διαφορές στο χρόνο ανακούφισης των συμπτωμάτων σημείων από το αναπνευστικό καθώς και μείωση στη διάρκεια νοσηλείας και στην βαθμολογία των κλιμάκων αξιολόγησης μεταξύ των ομάδων θεραπείας. Περιορισμοί της μελέτης ήταν το μικρό δείγμα ασθενών καθώς και η πραγματοποίηση της μελέτης σε ένα νοσοκομειακό περιβάλλον της Κίνας με αποτέλεσμα να μην είναι εφικτή η γενίκευση των αποτελεσμάτων στο γενικό πληθυσμό²⁶.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα των Teunissen et al, το υπέρτονο διάλυμα 3% και 6% δεν μείωσε την διάρκεια νοσηλείας, την βαθμολογία στην κλίμακα Wang κατά την αποδέσμευση, την ανάγκη για οξυγονοθεραπεία και σίτιση μέσω ρινογαστρικού σωλήνα σε σχέση με το χλωριούχο διάλυμα 0,9%. Τα αποτελέσματα της έρευνας μπορεί να οφείλονται στο γεγονός ότι το χλωριούχο διάλυμα 0,9% δεν είναι εικονική θεραπεία του υπέρτονου διαλύματος³⁰. Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα και στην μελέτη των Koce et al, όπου συγκρίθηκαν τα διαλύματα 7% και 3% έναντι του 0,9% διαλύματος χρησιμοποιώντας το διάλυμα 0,9% ως εικονική θεραπεία χωρίς σημαντικές διαφορές στη βαθμολογία της κλίμακας αξιολόγησης και τη διάρκεια νοσηλείας. Περιορισμοί της μελέτης αυτής ήταν το μικρό δείγμα, η έλλειψη ταυτοποίησης του ιογενή παράγοντα καθώς και η δόση και ο όγκος του υπέρτονου διαλύματος 7%³⁴.

Σε μία ακόμη μελέτη από τους Ipek et al, βρέθηκε ότι ο συνδυασμός σαλβουταμόλης με υπέρτονο διάλυμα 3% αντί για χλωριούχο διάλυμα 0,9% δεν παρέχει μεγαλύτερη βελτίωση στην βαθμολογία της κλίμακας αξιολόγησης της βαρύτητας σε βρέφη με βρογχιολίτιδα. Η μελέτη αυτή πραγματοποιήθηκε σε ένα νοσοκομειακό περιβάλλον

σε βρέφη με μετρίου βαθμού βρογχιολίτιδα με αποτέλεσμα να μην μπορούν να γενικευθούν για όλα τα περιστατικά βρογχιολίτιδας²⁸. Παρόμοια αποτελέσματα βρέθηκαν σε μελέτη που έγινε από τους Ratajczyk-Pekrul et al, με χορήγηση σαλβουταμόλης μαζί με υπέρτονο διάλυμα 3% ή χλωριούχο διάλυμα 0,9%, με περιορισμούς το μικρό δείγμα ασθενών και η χρήση του χλωριούχου διαλύματος 0,9% ως εικονική θεραπεία καθώς μπορεί να εμφανίζει θεραπευτικά οφέλη³⁵.

Σε άλλη μελέτη που έγινε από του Gupta et al, βρέθηκε ότι το υπέρτονο διάλυμα 3% σημαντική μείωση στη βαθμολογία των κλιμάκων αξιολόγησης βαρύτητας της βρογχιολίτιδας και συμπέρανε ότι αποτελεί αποτελεσματική και ασφαλή θεραπεία για μη ασθματικούς, μέτριου βαθμού βρογχιολίτιδας ασθενείς. Περιορισμοί της μελέτης είναι το μικρό δείγμα ασθενών (33 ασθενείς ανά ομάδα) καθώς και η διενέργεια της μελέτης αυτής σε ένα νοσοκομειακό περιβάλλον που δεν δίνει την δυνατότητα γενίκευσης των αποτελεσμάτων³⁶.

Στη μελέτη των Knanal et al, βρέθηκε ότι το υπέρτονο διάλυμα 3% σε συνδυασμό με επινεφρίνη μειώνει την βαθμολογία των κλιμάκων αξιολόγησης βαρύτητας, αποδεσμεύοντας γρηγορότερα τα βρέφη από των χώρο των επειγόντων περιστατικών, και μειώνει την ανάγκη για εισαγωγή στο νοσοκομείο. Περιορισμοί της μελέτης ήταν η χρησιμοποίηση του χλωριούχου νατρίου ως εικονική θεραπεία με αποτέλεσμα να είναι αδύνατο να προσδιοριστούν οι επιδράσεις της υποστηρικτικής θεραπείας. Ακόμη δεν ελέγχθηκε η διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο και ο μελετώμενος πληθυσμός αποτελούνταν κυρίως από βρέφη με ήπια συμπτώματα, καθιστώντας αβέβαια τα οφέλη της θεραπείας σε βρέφη με σοβαρού βαθμού βρογχιολίτιδα. Τέλος στο μελετώμενο πληθυσμό μπορεί να συμπεριλήφθησαν βρέφη με πρώτο επεισόδιο άσθματος²⁹.

Οι Al-Ansari et al, συμπέραναν ότι το υπέρτονο διάλυμα 5% ήταν ασφαλές και ίσως καλύτερο από το χλωριούχο διάλυμα 0,9% για την αντιμετώπιση της βρογχιολίτιδας στο ΤΕΠ. Στη μελέτη αυτή μεταξύ των ομάδων του υπέρτονου διαλύματος 3% και 0,9% δεν υπήρχαν μεγάλες διαφορές στη βαθμολογία των κλιμάκων αξιολόγησης της νόσου στις 48 ώρες. Περιορισμοί της μελέτης αυτής ήταν το μικρό δείγμα ασθενών, το εργαλείο αξιολόγησης της βαρύτητας καθώς δεν αποτελεί το μοναδικό μέτρο αξιολόγησης της ετοιμότητας του ασθενούς για αποδέσμευση από το χώρο του

νοσοκομείου. Επιπλέον, ένα μέρος των ασθενών που συμπεριλήφθησαν στη μελέτη μπορεί να εμφάνιζε πρώιμα συμπτώματα άσθματος αντί για οξείας βρογχολίτιδας²⁷.

Οι Wu et al, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι σε παιδιά και βρέφη μικρότερα των 24 μηνών με βρογχολίτιδα, η χορήγηση υπέρτονου διαλύματος μέσω νεφελοποίησης στο ΤΕΠ μείωσε το ποσοστό εισαγωγών στο νοσοκομείο αλλά δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στη διάρκεια νοσηλείας και στη βαθμολογία της κλίμακας αξιολόγησης (RDAI) σε σχέση με το χλωριούχο διάλυμα 0,9%. Ένας μεγάλος περιορισμός της μελέτης αυτής ήταν η αποτυχία των ερευνητών να επιτύχουν το μέγεθος δείγματος που υπολόγισαν ότι χρειάζονται. Ακόμη, το μεγαλύτερο μέρος των ασθενών που λάβανε μέρος σε αυτή την μελέτη ήταν ισπανικής καταγωγής με αποτέλεσμα να μην μπορούν να γενικευθεί το συμπέρασμα σε άλλους πληθυσμούς. Επιπλέον, δεν υπήρχαν όρια εισόδου στη μελέτη για την κλίμακα RDAI με μέση τιμή πριν την θεραπεία 6,01, η οποία αντιστοιχεί σε ήπια με μετρίου βαθμού βρογχολίτιδα, με αποτέλεσμα να μην γνωρίζουν της επιδράσεις της θεραπείας σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού βρογχολίτιδα. Ένας άλλος περιορισμός ήταν το εργαλείο που χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση της κλινικής κατάστασης, καθώς είναι αβέβαιο αν η βαθμολογία που προκύπτει, προβλέπει σημαντικές κλινικές εκβάσεις³¹.

Μία μελέτη που πραγματοποιήθηκε στο τμήμα των επειγόντων περιστατικών από τους Florin et al, βρέθηκε ότι η χορήγηση μίας δόσης υπέρτονου διαλύματος 3% δεν ήταν πιο αποτελεσματική από το χλωριούχο διάλυμα 0,9% για την βραχυπρόθεσμη μείωση της αναπνευστικής δυσχέρειας στη βρογχολίτιδα. Περιορισμοί αυτής της μελέτης ήταν η διεξαγωγή της σε ένα νοσοκομειακό περιβάλλον με αποτέλεσμα να μην μπορούν να γενικευθούν τα αποτελέσματα, η χορήγηση μίας μόνο δόσης θεραπείας καθώς και το εύρος βαρύτητας των ασθενών. Αν και οι ασθενείς χωρίστηκαν σε υποομάδες βάσει της βαρύτητας των συμπτωμάτων το δείγμα της καθεμιάς υποομάδας ήταν μικρό, δείχνοντας όμως μία στατιστικά σημαντική βελτίωση στους ασθενείς με μέτρια βαρύτητα συμπτωμάτων που έλαβαν το υπέρτονο διάλυμα 3%³². Σε άλλη μελέτη που έγινε στο χώρο των επειγόντων από τους Angoulvant et al, όπου χορηγήθηκαν δύο δόσεις νεφελοποίησης με υπέρτονο διάλυμα

3% και χλωριούχο διάλυμα 0,9%, έδειξε βραχυπρόθεσμη βελτίωση της βαθμολογίας RDAI/RACS στην ομάδα του υπέρτονου διαλύματος αλλά το ποσοστό εισαγωγών δεν βελτιώθηκε. Οι περιορισμοί της μελέτης ήταν τα βρέφη με σοβαρή βρογχιολίτιδα που έχρηζαν νοσηλείας στην μονάδα εντατικής παρακολούθησης και με ήπια συμπτώματα που δεν συμπεριλήφθησαν στη μελέτη καθώς και τα πρόωρα βρέφη, η χρήση του χλωριούχου διαλύματος 0,9% ως ομάδα ελέγχου το οποίο μπορεί να επηρεάσει την βαθμολογία της κλίμακας RDAI καθώς δεν αποτελεί εικονική θεραπεία του υπέρτονου διαλύματος, η διαθεσιμότητα των επαγγελματιών υγείας που σχετίζονταν με την έρευνα, κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες που δεν συμπεριλήφθησαν στην ανάλυση της μελέτης καθώς και σύσταση των διαλυμάτων που χορηγήθηκαν³⁷.

Οι Bashir et al, συμπέραναν ότι η χορήγηση νεφελοποιημένου διαλύματος 3% είναι ασφαλής και αποτελεσματική σε βρέφη και παιδιά μέχρι 18 μηνών που νοσηλεύονται με οξεία βρογχιολίτιδα καθώς μειώνει τη διάρκεια νοσηλείας και εμφανίζει μεγαλύτερη βελτίωση στη βαθμολογία της κλίμακας αξιολόγησης βαρύτητας της νόσου σε σχέση με το χλωριούχο διάλυμα 0,9%. Περιορισμοί της μελέτης ήταν το μικρό δείγμα ασθενών και η διεξαγωγή της σε ένα νοσοκομειακό περιβάλλον³⁸.

Σε όλες τις μελέτες που ανασκοπήθηκαν δεν υπήρχαν παρενέργειες από την χορήγηση του υπέρτονου διαλύματος 3%^{2,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,38} εκτός από μία όπου παρατηρήθηκαν ήπια συμπτώματα³⁷.

6. Συμπεράσματα –Προτάσεις

Η χρήση του νεφελοποιημένου υπέρτονου διαλύματος 3% φαίνεται να μην υπερέχει έναντι του χλωριούχου νατρίου 0,9% στην βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας των βρεφών με βρογχιολίτιδα καθώς και στη διάρκεια νοσηλείας και στο ποσοστό εισαγωγών στο νοσοκομείο. Ο αριθμός του δείγματος των μελετών με θετικά αποτελέσματα είναι μικρός και οι μελέτες δεν είναι πολυκεντρικές ώστε να μπορούν να γενικευθούν τα αποτελέσματα.

Τα εργαλεία που χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση της κλινικής βαρύτητας δεν είναι αντικειμενικά ως προς όλες τις παραμέτρους τις βρογχιολίτιδας και παρατηρείται η ανάγκη για δημιουργία ενός τέτοιου εργαλείου που θα μπορεί να εκτιμήσει σωστά την βαρύτητα και τα κριτήρια αποδέσμευσης από το χώρο του νοσοκομείου ώστε να μπορεί να γίνει καλύτερη εκτίμηση της χρησιμότητας του υπέρτονου διαλύματος 3%.

Το χλωριούχο νάτριο 0,9% δεν αποτελεί κατάλληλη εικονική θεραπεία καθώς φαίνεται να έχει θεραπευτικά οφέλη με αποτέλεσμα να μην μπορεί να αξιολογηθεί σωστά η πλήρης συνεισφορά του υπέρτονου διαλύματος στην βρογχιολίτιδα δημιουργώντας την ανάγκη για εύρεση άλλης εικονικής θεραπείας για σύγκριση. Περισσότερες πολυκεντρικές μελέτες θα πρέπει να πραγματοποιηθούν για την αποτελεσματικότητα του υπέρτονου διαλύματος 3% ώστε εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα.

**ΕΘΝΙΚΟΝ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΝ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΝ
ΑΘΗΝΩΝ**

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ: ΚΛΙΝΙΚΗ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ

ΕΙΔΙΚΕΥΣΗ: ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Η ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΧΡΗΣΗΣ ΥΠΕΡΤΟΝΟΥ ΔΙΑΛΥΜΑΤΟΣ 3%
ΚΑΙ NaCl 0,9% ΣΤΗΝ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΒΡΕΦΩΝ ΜΕ
ΒΡΟΓΧΙΟΛΙΤΙΔΑ**

ΤΟΥ ΖΑΜΠΟΥΚΑ ΧΡΙΣΤΟΔΟΥΛΟΥ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η οξεία βρογχιολίτιδα αποτελεί τη συχνότερη εκδήλωση λοίμωξης του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος κατά την βρεφική ηλικία. Τόσο η φαρμακευτική, όσο και η μη φαρμακευτική αντιμετώπιση της οξείας βρογχιολίτιδας παρουσιάζουν εντυπωσιακή ποικιλία. Μέρος αυτής της αντιμετώπισης αποτελεί και η χρήση υπέρτονου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 3% με στόχο τη βράχυνση της διάρκειας νοσηλείας και την βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας.

Σκοπός: Ο σκοπός αυτής της συστηματικής ανασκόπησης ήταν να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα της χρήσης του υπέρτονου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 3% και χλωριούχου νατρίου 0,9% στην αναπνευστική λειτουργία των βρεφών με βρογχιολίτιδα.

Υλικό και Μέθοδος: Ηλεκτρονική αναζήτηση πραγματοποιήθηκε στις βάσεις δεδομένων Pubmed, Cochrane, Science Direct και Jama Netwrok από το 2010 έως τις 31 Σεπτεμβρίου του 2018. Το σύνολο των άρθρων που προέκυψαν από την

αναζήτηση της διεθνούς βιβλιογραφίας ήταν 185 και 14 πληρούσαν τα κριτήρια επιλογής και συμπεριελήφθησαν στη μελέτη.

Αποτελέσματα: Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση, εστίασε στη σύγκριση του υπέρτονου διαλύματος 3% με το διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0,9% και τις επιδράσεις που μπορεί να υπάρχουν στην αναπνευστική λειτουργία των βρεφών με βρογχολίτιδα. Συγκεκριμένα ελέγχθηκαν οι επιδράσεις της χορήγησης στην διάρκεια νοσηλείας, στη βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας με την χρήση εργαλείων αξιολόγησης, στα ποσοστά εισαγωγών στο νοσοκομείο και η εμφάνιση παρενεργειών από το διάλυμα. Από τις 14 μελέτες 4 μελέτες έδειξαν θετικά αποτελέσματα από την χορήγηση του διαλύματος 3% ως προς τις παραμέτρους που ελέγχθηκαν ενώ η υπόλοιπες 10 δεν έδειξαν διαφορές μεταξύ των δύο διαλυμάτων.

Συμπεράσματα: Η χρήση του νεφελοποιημένου υπέρτονου διαλύματος 3% φαίνεται να μην υπερέχει έναντι του χλωριούχου νατρίου 0,9% στην βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας των βρεφών με βρογχολίτιδα καθώς και στη διάρκεια νοσηλείας και στο ποσοστό εισαγωγών στο νοσοκομείο.

NATIONAL AND KAPODISTRIAN UNIVERSITY OF ATHENS
FACULTY OF NURSING
POSTGRAGUATE PROGRAMME
DIRECTION: CLINICAL NURSING
SPECIALIZATION: PEDIATRIC NURSING
DIPLOMATIC THESIS

The efficacy of nebulized hypertonic saline 3% and normal saline 0,9% in
respiratory function of infants with bronchiolitis

BY ZAMPOUKAS CHRISTODOULOS

ABSTRACT

Introduction: Acute bronchiolitis is the most common manifestation of lower respiratory tract infection in infancy. Both pharmaceutical and non-pharmaceutical treatment of acute bronchiolitis have an impressive variety. Part of this treatment is also the use of nebulized hypertonic saline 3% to shorten the duration of hospitalization and improve respiratory function.

Objectives: The purpose of this systematic review was to evaluate the effectiveness of using the hypertonic saline 3% and normal saline to the respiratory function of infants with bronchiolitis.

Material and Methods: An electronic search was carried out in the Pubmed, Cochrane, Science Direct and Jama Netwrok databases from 2010 until 31 September 2018. All the articles resulting from the search for the international literature were 185 and 14 met the selection criteria and were included in the study.

Results: This systematic review focused on the comparison of the 3% hypertonic solution with 0.9% sodium chloride solution and the effects that may be present on the respiratory function of infants with bronchiolitis. In particular, the effects of administration were the length of stay, improvement in respiratory function using assessment tools, admission rates and the appearance of side effects from the hypertonic solution 3%. Of the 14 studies, 4 studies showed positive results from the administration of the 3% solution to the parameters tested and the other 10 showed no difference between the 2 solution regimens.

Conclusions: The use of the nebulised 3% hypertonic solution does not appear to be superior to 0.9% sodium chloride in improving the respiratory function of infants with bronchiolitis as well as during hospitalization and the rate of hospital admission.

Βιβλιογραφία

1. Πρίφτης Κ.Ν., Ανθρακόπουλος Μ.Β. ΕΛΛΗΝΙΚΕΣ ΟΜΟΦΩΝΙΕΣ για την διάγνωση και αντιμετώπιση του ασθματικού παροξυσμού, Οξείας βρογχιολίτιδας, Οξείας Λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδας και τη χρήση των Συσκευών Χορήγησης Εισπνεόμενων φαρμάκων. Αθήνα 2011; Κεφάλαιο 2:65-114.
2. Sharma BS, Gupta MK, Rafik SP. Hypertonic (3%) saline vs 0.93% saline nebulization for acute viral bronchiolitis: a randomized controlled trial. *Indian Pediatr.* 2013;50(8):743-47.
3. Aherne W, Bird T, Court SD, Gardner PS, McQuillin J. Pathological change in virus infections of the lower respiratory tract in children. *J Clin Pathol* 1970; 23:7-18.
4. Johnson JE, Gonzales RA, Olson SJ, Wright PF, Graham BS. The histopathology of fatal untreated respiratory syncytial virus infection. *Mod Pathol* 2007; 20:108-119.
5. Mandelberg A, Amiran I. Hypertonic saline of high volume saline normal saline for viral bronchiolitis: mechanisms and rational. *Pediatr Pulmonol* 2010; 45:36-40.
6. Smyth RL, Openshaw PJ. Bronchiolitis. *Lancet* 2006; 368:312-322.
7. Everard ML. Acute bronchiolitis and croup. *Pediatr Clin North Am* 2009; 56:119-133.
8. Πρίφτης Κ, Καδίτης Α, Ανθρακόπουλος Μ. Επίτομη Παιδοπνευμονολογία. Ιατρικές Εκδόσεις Τεχνόγραμμα, Αθήνα 2013; 135-143.
9. Everard ML. Respiratory synchytial virus-associated lower respiratory tract disease. In: Taussig LM, Landau LI, LeSouef PN, Martinez FD, Morgan WJ, Sly PD, eds. *Pediatric Respiratory Medicine*. Philadelphia: Mosby-Elsevier; 2008:491-499.
10. Stempel HE, Martin ET, Kuypers J, Englund JA, Zerr DM. Multiple viral respiratory pathogens in children with bronchiolitis. *Acta Paediatr* 2009;98:123-126.

11. Wohl MEB. Bronchiolitis. In Chernick V, Boat TF, Wilmott RW, Bush A, eds. *Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children*. Philadelphia: WB Saunders-Elsevier; 2006:423-432.
12. Rietveld E, Vergouwe Y, Steyerberg EW, Huysman MW, D=de Groot R, Moll HA, et al. Hospitalization for respiratory syncytial virus infection in young children. Development of clinical prediction rule. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25:201-207.
13. Garcia CG, Bhore R, Soriano-Fallas A, Trost M, Chason R, Ramilo O, et al. Risk factors in children hospitalized with RSV bronchiolitis versus non-RSV bronchiolitis. *Pediatrics* 2010; 126:e1453-e1460.
14. Houben ML, Bont L, Wilbrink B, Belderbos ME, Kimpen JL, Gerard HA, et al. Clinical prediction rule for RSV bronchiolitis in healthy newborns: prognostic birth cohort study. *Pediatrics* 2011; 127:35-41.
15. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Bronchiolitis in children. A national clinical guideline. Nov 2006; Available for [url:www.sign.ac.uk](http://www.sign.ac.uk).
16. Eriksson M, Bennet R, Rotzen- Ostlund M, von Sydow M, Zweygberg Wirgart B. Population-based rates of severe respiratory syncytial virus infection in children with and without risk factors, and outcome in a tertiary care setting. *Acta Paediatr* 2002; 91:593-598.
17. Koehoorn M, Karr CJ, Demers PA, Lencar C, Tamburic L, Brauer M. Descriptive epidemiological features of bronchiolitis in a population-based cohort. *Pediatrics* 2008; 122: 212-219.
18. Medrano Lopez C, Garcia-Guereta L; CIVIC Study Group, Community-acquired respiratory infections in young children with congenital heart diseases in the palivizumab era: the Spanish 4-season epidemiologic study. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29:1077-1082.
19. Bradley JR, Bacharier LB, Bonfiglio J, Schechtman KB, Strunk R, Storch G, et al. Severity of respiratory syncytial virus bronchiolitis is affected by cigarette smoke exposure and atopy. *Pediatrics* 2005; 115:e7-14.

20. Simoes EA. Maternal smoking, asthma, and bronchiolitis: clear-cut association or equivocal evidence? *Pediatrics* 2007; 119:1210-1212.
21. Petruzella FD, Gorelick MH. Duration of illness in infants with bronchiolitis evaluated in the emergency department. *Pediatrics* 2010; 126:285-290.
22. Wood DW, Downes JJ, Lecks HI. A clinical scoring system for the diagnosis of respiratory failure. Preliminary report on childhood status asthmaticus. *Am J Dis Child* 1972; 123:227-228.
23. Wang EE, Milner RA, Navas L, Maj H. Observer agreement for respiratory signs and oximetry in infants hospitalized with lower respiratory infections. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:106-109.
24. Tal A, Bavilski C, Yohai D, Bearman JE, Gorodischer R, Moses SW. Dexamethasone and salbutamol in the treatment of acute wheezing in infants. *Pediatrics* 1983; 71:13–18.
25. McCallum B. G. et al. Severity Scoring Systems: Are They Internally Valid, Reliable and Predictive of Oxygen Use in Children With Acute Bronchiolitis? *Pediatric Pulmonology* 2013.
26. Luo Z, Fu Z, Liu E, Li S, Zeng F, Yang X, et al. A randomized controlled trial of nebulized hypertonic saline treatment in hospitalized children with moderate to severe viral bronchiolitis. *Clin Microbiol Infect* 2011;17 (12):1829–1833.
27. Al-Ansari K, Sakran M, Davidson BL, El Sayyed R, Mahjoub H, Ibrahim K. Nebulized hypertonic 5%, 3% and 0.9% saline for treating acute bronchiolitis in infants. *J Pediatr* 2010;157:630e4.
28. Ipek IO, Yalchin EU, Sezer RG, Bozaykut A. The efficacy of nebulized salbutamol, hypertonic saline and salbutamol/hypertonic saline combination in moderate bronchiolitis. *Pulm Pharmacol Ther.* 2011;24(6):633–7.

29. Knanal A, Sharma A, Basnet S, Sharma RP, Gami CF. Nebulised hypertonic saline (3 %) among children with mild to moderately severe bronchiolitis - a double blind randomized controlled trial. *BMC Pediatrics* (2015); 15:115.
30. Teunissen J, Hochs AH, Vaessen-Verberne A, Boehmer AL, Smeets CC, Brackel H, et al. The effect of 3% and 6% hypertonic saline in viral bronchiolitis: a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2014;44:913-21.
31. Wu S, Baker C, LangME, et al. Nebulized hypertonic saline for bronchiolitis: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatrics* 2014; 168(7):657-663.
32. Florin TA, Shaw KN, Kittick M, Yaskscoe S, Zorc JJ. Nebulized hypertonic saline for bronchiolitis in the emergency department: a randomized clinical trial. 1. *JAMA Pediatr.* 2014;168(7):664–702.
33. Silver MD et al. 3% Hypertonic Saline Versus Normal Saline in Inpatient Bronchiolitis: A Randomized Controlled Trial. *PEDIATRICS* 2015;136:1036-1043.
34. .Koce S, Sehriyaroglu A, Esen F, Ozdemir A, Kardas Z et al. Comparing the Efficacy of 7%, 3% and 0.9% Saline in Moderate to Severe Bronchiolitis in Infants. *Balkan Med J* 2016;33:193-7.
35. Ratajczyk-Pekrul K, Gonerko P, Peregud-Pogorzelski J. The clinical use of hypertonic saline/salbutamol in treatment of bronchiolitis. *pediatria polska* 2016; 301-307.
36. Gupta et al. Effectiveness of 3% hypertonic saline nebulization in acute bronchiolitis among Indian children: A quasi-experimental study. *Perspect Clin Res* 2016;7:88-93.
37. Angoulvant et al. Effect of Nebulized Hypertonic Saline Treatment in Emergency Departments on the Hospitalization Rate for Acute Bronchiolitis A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr.* 2017;171(8):e171333.

38. Bashir T, Reddy VK, Ahmed K, Shafi S. Comparative Study of 3% Hypertonic Saline Nebulisation Versus 0.9% Normal Saline Nebulisation for Treating Acute Bronchiolitis. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2018; Vol-12(6): SC05-SC08.