

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**RESPIRATUVAR SİNSİTYAL VİRÜS DİŞİ VİRAL
ETKEN KAYNAKLI ALT SOLUNUM YOLU
ENFEKSİYONU NEDENİ İLE YATAN
HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. KADRIYE CANSU ŞAHİN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İZMİR – 2018

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**RESPIRATUVAR SİNSİTYAL VİRÜS DİŞİ VİRAL
ETKEN KAYNAKLI ALT SOLUNUM YOLU
ENFEKSİYONU NEDENİ İLE YATAN
HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. Kadriye Cansu Şahin

TEZ YÖNETİCİSİ
Prof. Dr. Suna Asilsoy

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	I
ŞEKİLLER.....	II
TABLolar.....	III
KISALTMALAR.....	IV
TEŞEKKÜR.....	VI
ÖZET	1
ABSTRACT	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ	5
2. GENEL BİLGİLER	7
2.1. Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları	7
2.1.1 Akut Bronşiyolit	7
2.1.2. Pnömoni.....	10
2.2. Alt Solunum Yolu Enfeksiyonlarından Sorumlu Viral Etkenler	16
2.2.1. Respiratuvar Sinsityal Virüs	16
2.2.2. İnfluenza Virüsleri	18
2.2.3. İnsan Parainfluenza Virüsleri	20
2.2.4. İnsan Metapnömovirüsleri.....	21
2.2.5. İnsan Rinovirüsleri	22
2.2.6. Adenovirüsler	23
2.2.7. İnsan Koronavirüsleri	27
2.2.8. İnsan Bokavirüsü	28
2.2.9. Enterovirüsler	28
2.3. Alt Solunum Yolu Enfeksiyonlarında Mikrobiyolojik Tanı	30
2.4. Çocukluk Çağında Tekrarlayan Hışiltı, Klinik Fenotipleri, Risk Faktörleri ve Viral Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları İle İlişkisi	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	37
4. BULGULAR.....	41
5. TARTIŞMA	58
6. SONUÇ	70
7. KAYNAKLAR.....	71
8. EKLER	82
Ek 1: Etik Kurul Onayı.....	82
Ek 2: Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu	84
Ek 3: Olgu Rapor – Veri Kayıt Formu	85

ŞEKİLLER

Şekil 1: Çalışmaya alınan olguların seçim şeması	41
Şekil 2: Aylara göre yatan hastaların dağılımı	43
Şekil 3: Hastaların serum CRP değerlerinin dağılımı	44
Şekil 4: Olguların alerjik hastalık yönünden aile öykülerinin dağılımı	49
Şekil 5: Çalışmamızdaki olguların gruplandırılma şeması.....	51
Şekil 6: Olgularımızda tekrarlayan hışıltı sıklığı	52



TABLÖLAR

Tablo 1: Akut bronşiyolit etkeni virüsler ve görülme sıklıkları (4).....	8
Tablo 2: Pnömoninin başlıca komplikasyonları (21).....	15
Tablo 3: İnfluenza komplikasyonları için yüksek riskli olgular (26).....	20
Tablo 4: Adenoviral enfeksiyonların klinik spektrumu (40).....	25
Tablo 5: Nonspesifik ateşli hastalık ve solunum yolu hastalıkları ile ilişkisi bildirilen enterovirüsler (56).....	30
Tablo 6: Modifiye astım prediktivite indeksinin bileşenleri (67).....	33
Tablo 7: Hastanemizde yatan 1 - 36 ay yaş grubu ASYE olgularında saptanan viral etkenlerin dağılımı.....	42
Tablo 8: Hastaların yatış esnasında aldığı tedavilerin dağılımı.....	45
Tablo 9: Çalışma grubumuzdaki hastalarda saptanan virüslerin sıklıkları.....	46
Tablo 10: Olgularda saptanan kronik hastalıkların sıklıkları.....	48
Tablo 11: Hastaların sürekli kullandıkları tedavilerin sıklıkları.....	48
Tablo 12: Olguların evlerindeki ısıtma yöntemlerinin sıklıkları.....	50
Tablo 13: Tekrarlayan hışıltı için risk faktörü olan bağımsız değişkenlerin lojistik regresyon analizi.....	53
Tablo 14: Ebeveynlerin ISAAC faz III anketi astım sorularına verdikleri yanıtlar.....	55
Tablo 15: Ebeveynlerin ISAAC faz III anketi rinit sorularına verdikleri yanıtlar.....	56
Tablo 16: Ebeveynlerin ISAAC faz III anketi egzama sorularına verdikleri yanıtlar.....	57
Tablo 17: Çalışmamızda virüslerin dağılımının literatürdeki çalışmalarla karşılaştırılması.....	63
Tablo 18: Çalışmamızda virüslerin dağılımının ülkemizdeki çalışmalarla karşılaştırılması.....	64

KISALTMALAR

APİ = Astım prediktivite indeksi

BPD = Bronchopulmonary displasia (Bronkopulmoner displazi)

CI = Confidence interval (güven aralığı)

C. pneumoniae = Chlamydia pneumoniae

CP = Cerebral palsy (Serebral palsi)

DFA = Direk floresan antikor

DKH = Doğumsal kalp hastalığı

DNA = Deoksiribonükleik asit

FDA = Food and Drug Administration (Amerika Gıda ve İlaç İdaresi)

FeNO = Fractional exhaled nitric oxide (ekshale nitrik oksit fraksiyonu)

GA = Güven aralığı

HA = Hemagglutinin

HIV = Human immunodeficiency virus (İnsan immün yetmezlik virüsü)

ICAM-1 = Inter – Cellular Adhesion Molecule 1

ICD-10 = International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems - 10

IgA = İmmün globulin A

IgE = İmmün globulin E

IgG = İmmün globulin G

IL = İnterlökin

ISAAC = International Study of Asthma and Allergies in Childhood (Uluslararası Çocukluk Çağı Astım ve Alerji Çalışması)

M. pneumoniae = Mycoplasma pneumoniae

MERS-CoV = Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (Orta Doğu solunum sendromu koronavirüsü)

NA = Nöraminidaz

OR = Odds ratio (risk oranı)

PCR = Polymerase chain reaction

PeV = Parechovirus (parekovirüs)

PZR = Polimeraz zincir reaksiyonu

RNA = Ribonükleik asit

RSV = Respiratory syncytial virus (Respiratorik sinsityal virüs)

RVP = Respiratory viral panel (solunum yolu virüs paneli)

RT = Reverse transkriptaz

S. aureus = Staphylococcus aureus

S. pneumoniae = Streptococcus pneumoniae

SARS-CoV = Severe acute respiratory syndrome – associated coronavirus (ciddi akut solunum sendromu ilişkili koronavirüs)

SVP = Solunum yolu viral paneli

SSS = Santral sinir sistemi

Th = T helper

TEŞEKKÜR

Öğrenciliğimden itibaren bana çocuk hekimi olma isteği aşıl原因, bilgi ve tecrübeleriyle yolumu aydınlatan, desteklerini esirgemeyen Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Murat Duman ve onun nezdinde tüm saygıdeğer hocalarıma,

Tez çalışmam süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, bana her zaman tez öğrencisi gibi değil evladı gibi yaklaşan çok sevgili hocam, tez danışmanım Prof. Dr. Suna Asilsoy'a,

Tez çalışmamın tasarım aşamasından istatistiksel analize dek her noktasında değerli yardımlarını esirgemeyen Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı'ndan sayın meslektaşım Uzm. Dr. Erdem Erkoyun'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca gece gündüz omuz omuza görev yaptığım, çok şey öğrendiğim, desteklerini ve dostluklarını esirgemeyen uzman, asistan, hemşire, personel tüm mesai arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca karşılaştığım her zorlukta hep arkamda olan, her şeyimi borçlu olduğum sevgili aileme,

En içten minnet duygularımla teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. K. Cansu Şahin

ÖZET

RESPIRATUVAR SİNSİTYAL VİRÜS DIŞI VİRAL ETKEN KAYNAKLI ALT SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONU NEDENİ İLE YATAN HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

**Dr. K. Cansu Şahin, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Ana Bilim Dalı**

Giriş ve Amaç: Alt solunum yolu enfeksiyonları (ASYE), özellikle gelişmekte olan ülkelerde çocukluk çağında en önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Erken çocukluk döneminde hastaneye yatış gerektiren ASYE geçirmenin tekrarlayan hışıltı ve astım gelişimi riskini artırdığı bilinmektedir. Çalışmamızda hastaneye yatan viral ASYE olgularında risk faktörleri, etken virüslerin dağılımı, respiratuvar sinsityal virüs (RSV) dışı viral etkenlerin laboratuvar bulguları ile klinik seyir üzerine etkilerinin değerlendirilmesi ve anket yöntemiyle tekrarlayan hışıltı ile alerjik hastalıklarının sıklığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hastane Bilgi Sisteminden 01.01.2011 ve 01.01.2017 tarihleri arasında çocuk hastalıkları servisinde yatmış olan ve “bronşiyolit, pnömoni, bronşit” tanı kodları girilmiş 1 – 36 ay yaş grubunda olan, solunum yolu viral paneli (SVP) polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) tetkikinde RSV dışında bir virüs saptanan hastalar çalışma grubuna alındı. Hastaların epikrizleri ve sonrasında poliklinik başvuruları retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların demografik bilgileri, laboratuvar ve görüntüleme incelemeleri, aldıkları tedaviler ve yatış süreleri olgu rapor formuna kaydedildi. Çalışmaya katılmayı kabul eden ebeveynlere ISAAC [International Study of Asthma and Allergies in Childhood] faz 3 çalışmasında kullanılan astım, rinit ve egzama sorularından oluşan anketler uygulandı.

Bulgular: Çalışmaya 1 – 36 ay aralığında (median yaş 10 ay) olan, %40,3’ü (n=59) kız, %59,7’si (n=86) erkek olan 144 olgu alındı. Hastalarda saptanan virüslerin sıklıkları respiratuvar pikornavirüsler %48,6 [RV/EV (tanımlanamayan rinovirüs/enterovirüs) %41 ve rinovirüsler %7,6], parainfluenza virüsleri %16, adenovirüsler %13,9, metapnömovirüs %13,9, influenza virüsleri %11,8, koronavirüsler %2,8 ve bokavirüs %2,1 olarak bulunurken hastaların %9’unda birden fazla virüs saptandı. Diğer virüs saptanan olgularla karşılaştırıldığında, respiratuvar pikornavirüs olgularında beyaz

küre ile nötrofil sayısı daha yüksek (sırasıyla $p=0,011$ ve $p=0,021$), influenza virüs varlığında lenfosit sayısı daha düşük ($p=0,03$), RV/EV olgularında eozinofil sayısı daha yüksek ($p=0,035$) ve oksijen ile mekanik ventilasyon tedavisi ihtiyacı daha az (sırasıyla $p=0,023$ ve $p=0,012$) bulundu.

Anket çalışması uygulanan 90 olgu değerlendirildi. 77 olguda (%85,6) tekrarlayan hışıltının bulunduğu, bunlardan 29'nun ise (%32,2) altta yatan organik patolojileri (BPD, kistik fibrozis gibi) bulunduğu saptandı. Organik patolojisi olmayan olgularda tekrarlayan hışıltı oranı %78,7 olarak bulunurken bu olguların %42'si ilk hışıltı atağı ile hastaneye yatırılmıştı. Sezaryen ile doğumun, tekrarlayan hışıltı riskini artırdığı (OR:5,7, $p=0,018$, %95 GA: 1,350 – 23,872) saptandı. Hastaneye yatıştaki yaş ile tekrarlayan hışıltı arasında anlamlı ilişki rastlanmadı ($p>0,05$). Virüslerin tekrarlayan hışıltı ile ilişkisi değerlendirildiğinde ise RV/EV olgularında tekrarlayan hışıltı daha fazla bulundu ($p=0,046$).

Ebeveynlerin ISAAC anketine verdikleri yanıtlara göre olguların %58,9'unda son bir yıl içinde hışıltı öyküsü olup, %44,4'ünde 1 – 3 hışıltı atağı geçirildiği, %25,6'sında enfeksiyon dönemleri haricinde de geceleri kuru öksürük, %16,7'sinde ise egzersiz sonrası hışıltı olduğu öğrenildi. Olguların %8,8'inde atopik dermatit, %23,3'ünde ise alerjik rinit tanımlandı.

Sonuç: Çalışmamız RSV dışı viral ASYE nedeniyle hastaneye yatan olgularda respiratuvar pikornavirüslerin (rinovirüsler ve enterovirüsler) önemli bir etken olduğunu göstermiştir. Olgularımızın büyük bölümünde etkenin respiratuvar pikornavirüs (%48,6) olması ve tekrarlayan hışıltının %85,6 gibi yüksek oranda saptanması, rinovirüslerin tekrarlayan hışıltı ve astım patogeneziindeki rolüyle uyumlu bir bulgudur. Rinovirüslerle ciddi ASYE geçiren hastaların bu açıdan uzun vadede dikkatle izlenmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Alt solunum yolu enfeksiyonu, tekrarlayan hışıltı, respiratuvar pikornavirüs

ABSTRACT

EVALUATION OF PATIENTS HOSPITALIZED FOR LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTION DUE TO NON-RSV VIRUSES

**Kadriye Cansu Sahin, MD. Dokuz Eylul University, Faculty of Medicine,
Department of Pediatrics**

Background and Aim: Lower respiratory tract infections (LTRIs) are the most important cause of mortality and morbidity in childhood, especially in developing countries. It is known that the LTRIs, which requires hospitalization in early childhood, increases the risk of recurrent wheezing and asthma development. In this study, it was aimed to determine the risk factors for LTRIs, the distribution of viruses in LTRIs, the laboratory findings and the clinical course of the non-RSV viruses, and the frequency of recurrent wheezing and allergic diseases by the questionnaire method in the cases of viral LTRIs requiring hospitalization.

Materials and Methods: We studied retrospectively patients at the pediatric wards, Dokuz Eylül University Medical Faculty Hospital between January 1, 2011 to January 1, 2017. Patients aged between 1 and 36 months with a diagnosis of LRTI due to non-RSV viruses were enrolled to our study. Patients' epicrisis and outpatient admissions were evaluated retrospectively. Demographic data of the patients, laboratory and imaging studies, treatments and length of hospital stay were recorded in case report form. Parents who agreed to participate in the study were invited to the clinic and responded to the asthma, rhinitis and eczema questionnaires used in the ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) phase 3 study.

Findings: At least one virus was detected in samples from 144 patients and frequencies of detected viruses are respiratory picornaviruses 48.6%, (RV/EV %41 and rhinoviruses %7.6), parainfluenza viruses 16%, adenoviruses 13.9%, metapneumovirus 13.9%, influenza viruses 11.8%, coronaviruses 2.8% and bocavirus 2.1%. More than one virus detected in 9% of patients. Compared to the cases where other viruses were detected; in respiratory picornavirus cases, white blood cell count and neutrophil count were higher ($p = 0.011$ and $p = 0.021$, respectively). Lymphocyte count was lower in the presence of influenza virus ($p = 0.03$). In cases with RV/EV, the number of eosinophils was higher ($p = 0.035$) and the need for oxygen mechanical ventilation therapy was lower ($p = 0.023$ and $p = 0.012$, respectively).

The 90 cases that applied the questionnaire were evaluated. There were recurrent wheezing in 77 cases (85.6%) and 29 (32.2%) of them had underlying conditions such as BPD, cystic fibrosis. Recurrent wheezing rate was 78.7% in cases without underlying conditions, and 42% of these cases were hospitalized with first wheezing episode. Cesarean birth was found to increase recurrent wheezing risk (OR: 5,7, $p = 0,018$, 95% GA: 1,350 - 23,872). No significant association was found between recurrent wheezing and age at admission to the hospital. When the relationship between viruses and recurrent wheezing is evaluated, recurrent wheezing was found more frequently in RV/EV cases ($p = 0.046$).

According to the parents' responses to the ISAAC questionnaire, in the past year 58.9% of the cases had an episode of wheezing, 44.4% had 1 to 3 wheezing episodes, 25.6% had dry cough in the nights without infection and 16.7% had wheezing after exercise. Atopic dermatitis was found in 8.8% and allergic rhinitis was found in 23.3% of cases.

Conclusion: Our study has shown that respiratory picornaviruses (rhinoviruses and enteroviruses) play an important role in etiology in hospitalized cases due to LTRI associated with non-RSV viruses. The presence of respiratory picornaviruses (48.6%) and recurrent wheezing (85.6%) in the majority of our cases is consistent with the role of rhinovirus in recurrent wheezing and asthma pathogenesis. Patients who have had severe LTRI with rhinovirus should be carefully monitored in this regard.

Key words: Lower respiratory tract infection, recurrent wheezing, respiratory picornavirus

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Alt solunum yolu enfeksiyonları, çocuklarda bronşiyolit, pnömoni veya her iki tablonun birlikte bulunması olarak tanımlanır. Çocuklarda önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Tüm dünyada beş yaş altı çocuk ölümlerinin %16'sından pnömoniler sorumludur (1). Tüm dünyada pnömonilere bağlı mortalite 1981 yılında dört milyondan 2013 yılında yaklaşık bir milyona indirilebilmiştir (2). Gelişmiş ülkelerle karşılaştırıldığında gelişmekte olan ülkelerde pnömoni insidansı 10 kat, pnömoniye bağlı ölüm sayısı ise 2000 kat daha fazladır (3). Çocuklarda pnömoninin doğru tanınması ve uygun tedavisi mortalitenin azaltılmasında ilk adımdır (2).

Alt solunum yolu enfeksiyonlarının büyük bölümünden solunum yolu virüsleri sorumludur. RSV, rinovirüs ve influenza başta olmak üzere parainfluenza virüsleri, adenovirüs, metapnömovirüs, koronavirüs, bokavirüs ve enterovirüsler sorumlu etkenler arasındadır. RSV ve influenza virüsleri gibi belirli etkenler tüm çocuklarda bronşiyolite neden olabilir; rinovirüs gibi bazı ajanlar ise özellikle atopik çocuklarda hışıltıya yol açar (4).

Alt solunum yolu viral enfeksiyonları, her yıl meydana gelen virüs epidemileri ile bağlantılı olarak hem kuzey hem de güney yarım kürede sonbahar ve kış aylarında daha yaygındır. Bu salgınların tipik örneği sonbahar aylarında genellikle krup olarak ortaya çıkan parainfluenza enfeksiyonlarıdır. Daha sonra kışın RSV, insan metapnömovirüsü ve influenza virüsü, üst solunum yolu enfeksiyonları, bronşiyolit ve pnömoni gibi enfeksiyonlara neden olur. RSV, bebekler ve küçük çocuklar arasında özellikle şiddetli iken influenza virüsleri, tüm yaş gruplarında akut solunum yolu hastalığı için hastalık ve hastaneye yatış nedenidir (3).

Alt solunum yolu enfeksiyonlarının tanısında öykü ve fizik muayene bulguları esastır. Öncesinde sağlıklı, ayaktan izlenebilecek komplike olmayan akut bronşiyolit ve pnömoni olgularında klinik tanı yeterli olup laboratuvar incelemeleri ve görüntüleme yöntemleri tanı için rutin olarak gerekmez (5, 6). Antijen tespiti, kültür izolasyonu, serolojik yöntemler ve moleküler genetik analizler solunum yolu enfeksiyonlarında etkenin saptanmasında kullanılan başlıca laboratuvar yöntemleridir. Solunum yolu enfeksiyonlarının tanısında virolojik testler epidemiyolojik çalışmalarda faydalı olmasının yanı sıra gereksiz tanısal testler ve hastaneye yatışların önlenmesi, hastanede kalış süresinin azaltılması, gereksiz antibiyotik tedavilerinden kaçınılması

ve antibiyotik direncinin önlenmesi, antiviral tedavilerin zamanında başlanabilmesi ve hastane kökenli enfeksiyonların önlenmesi için uygun izolasyon önlemlerinin alınabilmesini sağlar (7).

Bu çalışmada hastaneye yatış gerektiren alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE) olgularında sorumlu RSV dışı viral etkenlerin klinik seyir, laboratuvar ve radyolojik bulguları değerlendirilecektir. Ayrıca viral alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatan hastalarda tekrarlayan hışıltı ve alerjik hastalıkların sıklığı ve ilişkili faktörler incelenecektir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları

ASYE, klinik ve anatomik olarak farklı tanımlara sahiptir. ASYE klinik olarak hışıltılı solunum veya fizik muayenede ral ve ronküs varlığı veya göğüs radyografisinde infiltrasyon olarak tanımlanmaktadır. Anatomik olarak ise vokal kordların altındaki enfeksiyonlar ASYE olarak tanımlanır (8). Çocuklarda başlıca alt solunum yolu enfeksiyonları olan akut bronşiyolit ve pnömoninin özellikle küçük çocuklarda birbirinden ayrımı zor olduğundan ASYE tanımlaması kullanılabilir.

2.1.1 Akut Bronşiyolit

Tanım

Akut bronşiyolit, iki yaşından küçük çocuklarda sıklıkla viral etkenlerin neden olduğu, hışıltı, öksürük, takipne, retraksiyonlar ve ekspiryumda uzama ile karakterize ve bronşiyollerin inflamasyonu ile seyreden bir hastalıktır (9).

Epidemiyoloji

Akut bronşiyolit büyük oranda ilk iki yaştaki bebekleri etkiler ve yaşamın ilk yılında çocuklarda hastaneye yatış nedenlerinin başında gelir (10). İlk ve en şiddetli ataklar, iki ila altı ay arasında görülür ve akut bronşiyolit nedeniyle hastaneye yatışlar da en sık bu dönemde olur (4, 11).

Akut bronşiyolit, erkek çocuklarda, anne sütü almayan bebeklerde ve kalabalık koşullarda yaşayanlarda daha sık görülür. Genç anneler veya gebelik sırasında sigara içen annelerin bebeklerinde artmış risk söz konusudur. Yaşlı aile üyeleri ortak bir enfeksiyon kaynağıdır; sadece soğuk algınlığı gibi basit üst solunum yolu enfeksiyonu geçirmiş olabilirler (5).

Etiyoloji ve Patogenez

Akut bronşiyolit, hava yollarında inflamasyon, mukus üretiminde artış, solunum yolu epitelinde nekroz ve hava yolu obstrüksiyonu ile karakterizedir. Etken virüsün replikasyonu ile siliyalı epitelde destrüksiyon ve nekroz gelişir. Gelişen bu hücre hasarı inflamasyonu tetikler ve submukozanın lenfosit ve nötrofillerle infiltrasyonuna yol açar. Goblet hücrelerinden artmış mukus sekresyonu ve epitel nekrozu ile oluşan debrisler lümende mukus tıkaçları oluşturur. Bu mukus tıkaçları bronşiyoler obstrüksiyon, hava

hpsi ve değişken derecede lobüler kollapsa yol açar. Bu mekanizmaların tamamı ventilasyon perfüzyon uyumsuzluğu ve sonuçta hipoksemiye yol açar (12).

Akut bronşiyolit, büyük oranda viral bir hastalıktır. RSV, olguların %50'sinden sorumludur. Diğer ajanlar arasında parainfluenza, adenovirüs, rinovirüs ve mikoplazma bulunur. Bakteriyel pnömoni bazen klinik olarak bronşiyolit ile karıştırılsa da bakteriyel etkenlerin bronşiyolite yol açabileceğine dair bir kanıt yoktur ve bronşiyoliti takiben bakteriyel süper enfeksiyon görülmesi nadirdir (5). Akut bronşiyolit etkeni olan virüsler ve görülme sıklıkları tablo 1'de belirtilmiştir.

Tablo 1: Akut bronşiyolit etkeni virüsler ve görülme sıklıkları (4)

Virüs	Sıklık (%)
RSV	50
Parainfluenza virüsleri	25
Tip 1	8
Tip 2	2
Tip 3	15
Adenovirüsler	5
Rinovirüsler	5-15
İnfluenza virüsler	5
Tip A	3
Tip B	2
Metapnömovirüs	5-10
Enterovirüsler	2
Herpes simpleks virüs	2
Kabakulak virüsü	<1

Klinik Bulgular ve Tanı

Akut bronşiyolit, iki yaşından küçük çocuklarda viral üst solunum yolu enfeksiyonu semptomlarını takiben gelişen hışıltı ve artmış solunum çabası ile klinik olarak tanınır. Burun akıntısı, öksürük, hışıltı ve artmış solunum çabası göstergeleri olan takipne, inleme, burun kanadı solunumu, interkostal ve subkostal çekilmeler tipik bulgulardır; bu bulguların mental durum, beslenme ve hidrasyon üzerine etkisi dikkatle değerlendirilmelidir (10). İştahta azalma ve ateş eşlik edebilecek bulgulardandır. İki aydan küçük veya prematüre bebeklerde hastalığın başlangıcında apne, hışıltıya göre daha ön planda bulunabilir (5). Ciddi seyir ve mortalite riskini artıran faktörlerden konjenital kalp hastalıkları, bronkopulmoner displazi, konjenital anomaliler, in utero sigara dumanı maruziyeti ve immün yetmezlik varlığı sorgulanmalıdır. (10). Akut bronşiyolitli olgularda solunum sıkıntısının objektif olarak değerlendirilmesi için birçok

skorlama sistemi geliştirilmiştir; ancak klinik gidişi ön görmede geçerlilikleri sınırlı olduğundan hiçbir skorlama sistemi dünya üzerinde yaygın kabul görmemiştir. Pulse oksimetri, fizik muayenede dikkat çekmeyen hipokseminin güvenilir biçimde tespitini sağlar. Hastanede yatan olgularda pulse oksimetri izlemine dayanan oksijen destek tedavisinin uzamış yatış süresi, yoğun bakıma yatış ve mekanik ventilasyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayaktan izlenen olgularda ise pulse oksimetrideki hafif azalmaların (oda havasında <%95) hastalığın ilerlemesini ve kontrol muayene ihtiyacını belirleyebildiği gösterilmiştir (10). Akut bronşiyolitte viral testler (polimeraz zincir reaksiyonu [PZR], hızlı immüno Floresans veya viral kültür) tanının kesinleştirilemediği durumlarda veya epidemiyolojik çalışmalarda yardımcı olur, ancak komplike olmayan bronşiyolitlerde viral testler endike değildir. Bronşiyolit olgularında viral testlerle etkenin doğrulanması 28 günden büyük bebeklerde eşlik eden bakteriyel enfeksiyon olasılığı oldukça düşük olduğundan sepsis açısından gereksiz tetkik yapılmasını önler ve hastaneye yatış söz konusu ise de uygun izolasyon önlemlerinin alınması konusunda faydalıdır (5).

Tedavi

Akut bronşiyolit tedavisinin esası destek tedavilerdir. Oksijen desteği hipoksisi bulunan tüm olgularda endikedir. Yüksek akımlı nazal kanül ile oksijen tedavisi solunum yetmezliği bulunan olgularda entübasyon ihtiyacını azaltabilir. Solunumu ve hava yolunu koruyucu refleksi baskılayabildiklerinden sedatiflerden kaçınılmalıdır. Bebeğe baş ve göğüs 30 derecelik bir açıyla yükseltilerek pozisyon verilmesi rahatlatıcı olabilir. Bronşiyolitli bebeklerde takipne ve artmış solunum çabası nedeniyle oral beslenme ile az da olsa aspirasyon riski mevcuttur. Endotrakeal entübasyona ihtiyaç duyulabilecek solunumsal dekompanseasyon riski varsa, bebek oral yolla beslenmemeli parenteral idame sıvı tedavisi verilmelidir (5). Parenteral sıvı tedavisi verilen bebekler, kalp yetmezliği, dehidratasyon ve uygunsuz antidiüretik hormon sendromu açısından takip edilmelidir (13). Nazal ve oral sekresyonların sık temizlenmesi, solunum sıkıntısı ve siyanozda düzelme sağladığından tedavinin önemli bir parçasıdır. Eşlik eden bakteriyel enfeksiyon söz konusu değilse antibiyotiklerin tedavide yeri yoktur. (5)

Akut bronşiyolitlerde semptomlar astıma benzediği için tedavide ilk kullanılan ajan bronkodilatörler olmuştur, ancak inhale salbutamolün hafif ve orta ağırlıktaki bronşiyolit olgularında klinik skoru düzeltmede kısa süreli orta derecede etkili olduğu, fakat oksijen saturasyonunu düzeltme, hastaneye yatışı engellemede ve hastaneden

çıkmayı kolaylaştırmada iyileştirici etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Akut bronşiyolitte bronkospazmın yanı sıra mukozal ödem, sekresyonların artışı, intralüminal inflamatuvar hücreler ve mukus tıkaçları gibi faktörler de bronş obstrüksiyonuna neden olabildiğinden bronkodilatörlerin etkisinin yetersizliği olasıdır (14, 15). Parenteral, oral veya inhale kortikosteroidler, çelişkili ve sıklıkla olumsuz çalışmalara rağmen bronşiyolit tedavisinde kullanılagelmiştir. Kortikosteroidler, öncesinde sağlıklı olan RSV bronşiyolitli bebeklerde önerilmez. Nebülize epinefrin ile deksametazon kombinasyonu, nebülize hipertonic salin ve heliox tedavilerinin yararlı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur, ancak rutin tedavide önerilmesi için etkinliğini ve uzun vadeli yan etkilerini gösterecek ek çalışmalara ihtiyaç vardır (5).

Komplikasyonlar ve Prognoz

Akut bronşiyolitli bebeklerde, öksürük ve nefes darlığının başlangıcı sonrası ilk 48 – 72 saat solunum yetmezliği gelişimi açısından kritiktir, hava açlığı, apne ve solunumsal asidozla ağır hastalık gelişebilir. Ayaktan izlenen olgularda semptomların devam etme süresi ortalama iki hafta olup olguların %10'unda üç haftaya dek uzayabilir (5).

Epidemiyolojik çalışmalar akut bronşiyolit morbiditesi yüksek ancak mortalitesi düşük bir hastalık olduğunu göstermektedir. Bronşiyolit nedeniyle hastaneye yatırılan tüm çocuklarda mortalite yaklaşık %1 civarındadır, ancak altta yatan kalp veya kronik akciğer hastalığı olan çocuklarda bu oran %3,5'e ulaşabilmektedir. Öncesinde sağlıklı çocuklarda akut bronşiyolit seyri esnasında apne görülme riski %1'in altında iken entübasyon ihtiyacı %5 civarındadır. Akut bronşiyolit uzun dönem komplikasyonları arasında bronşiyolit obliterans, alerjik sensitizasyon ve ilerleyen dönemde tekrarlayan hışıltı gelişimi sayılabilir. (12).

2.1.2. Pnömoni

Tanım

Pnömoni akciğer parankiminin enfeksiyöz ajanlar veya irritanlar ile indüklenen inflamasyonu olarak tanımlanır ve bronşlar gibi hava yolu bileşenlerinin inflamasyonu bu tanımın dışındadır. Bununla birlikte, akut viral alt solunum yolu enfeksiyonları genellikle nazofarenksten alveoler yatağa dek tüm solunum yolu epitelini etkiler (8).

Epidemiyoloji

Tüm dünyada beş yaş altı çocuk ölümlerinin %16'sından pnömoniler sorumludur (1). Pnömoniye bağlı mortalite 1981 yılında dört milyondan 2013 yılında yaklaşık bir milyona indirilebilmiştir (2). Gelişmiş ülkelerle karşılaştırıldığında gelişmekte olan ülkelerde pnömoni insidansı 10 kat, pnömoniye bağlı ölüm sayısı ise 2000 kat daha fazladır (3).

Etiyoloji ve Patogenezi

Alt solunum yolları mukosilyer klirens, salgısal immün globin A (IgA), alveoler makrofajlar ve öksürük refleksi gibi fizyolojik savunma mekanizmaları ile korunur. Viral pnömonilerde, bronşiolitlerde olduğu gibi etkenin solunum yolu epiteline invazyon ve replikasyonu ile epitel hasarı, siliyer fonksiyon kaybı, sekresyonlarda artış ve mukus tıkaçları söz konusudur. Viral solunum yolu enfeksiyonlarında fizyolojik savunma mekanizmalarında bozulma, sekretuar fonksiyonlarda değişiklikler ve florada değişim nedeniyle bakteriyel süper enfeksiyonlara yatkınlık gelişebilmektedir. Bakteriyel pnömoniler ise büyük oranda trakeada kolonize olan etkenin bronşial ağaç ve alveollere yayılımı, bazen de bakteriyemi ile etkenin akciğer parankimine invazyonu sonucu gelişir. (3)

Toplum kökenli pnömonilerin üçte birinin bakteriyel kökenli olduğu düşünülse de non-bakteriyel pnömoniler çocukluk çağının en sık görülen solunum yolu enfeksiyonudur (16). Bakteriyel pnömoni etkenleri arasında *Streptococcus pneumoniae* başta gelmek üzere A ve B grubu streptokoklar, *Haemophilus influenzae* tip b, *Staphylococcus aureus*, atipik etkenlerden *M. pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycobacterium tuberculosis* ve diğer mikobakteriler sayılabilir. Viral patojenler, bir aydan büyük fakat beş yaşından küçük bebekler ve çocuklarda alt solunum yolu enfeksiyonlarının önemli bir nedenidir. Moleküler tanı yöntemleri kullanılarak pnömonili çocukların %40 – 80'inde virüs tespit edilebilir. Vakaların %20'sinde birden fazla solunum yolu virüsü ile enfeksiyon (koenfeksiyon) görülür. Özellikle iki yaşından küçük çocuklarda RSV ve rinovirüsler en çok tespit edilen viral etkenlerdir. Bununla birlikte, şiddetli alt solunum yolu enfeksiyonunda rinovirüslerin rolü zayıf olarak tanımlanmaktadır; çünkü bu virüsler koenfeksiyonlarda ve asemptomatik çocuklarda sıklıkla tespit edilmektedir. Pnömoniye neden olan diğer virüsler, influenza virüsleri, parainfluenza virüsleri, adenovirüsler, enterovirüsler ve insan metapnömovirüsü olarak sayılabilir (3).

Klinik Bulgular ve Tanı

Pnömonili olgularda ateş, titreme, karın ağrısı, göğüs ağrısı, balgamli öksürük sık görülen yakınmalar olmakla birlikte *M. pneumoniae* gibi atipik etkenlerde baş ağrısı, halsizlik, kuru öksürük, hışıltı gibi farklı yakınmalar bulunabilir. Çocuklarda pnömoni tanısı için takipne en değerli klinik bulgu olup diğer oskültasyon bulgularına göre daha spesifiktir (17). Şiddetli enfeksiyonlarda, özellikle bebeklerde letarji ve siyanoz eşlik edebilir. Alt lob pnömonilerinde karın ağrısı sık görülür. Bakteriyel pnömonili bazı bebeklerde iştahsızlık, kusma, ishal ve paralitik ileusa bağlı abdominal distansiyon gibi gastrointestinal sorunlar görülebilir. Şiddetli bakteriyel pnömoni olgularında semptomların hızla ilerlemesi karakteristiktir. Fizik muayene bulguları pnömoninin evresine bağlı değişkenlik gösterebilir. Hastalığın başlangıcında etkilenmiş akciğer alanın oskültasyonunda azalmış solunum sesleri, yaygın ral ve ronküsler duyulabilirken konsolidasyonun artmasıyla solunum sesleri azalabilir ve perküsyonda matite duyulabilir. Akciğerlerin aşırı havalanmasıyla diafragmanın aşağı itilmesi ve tabloya eklenebilen kalp yetmezliği nedeniyle karaciğer muayenesinde ele gelebilir (3).

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre öksürük veya zorlu solunum ile birlikte takipne (solunum sayısının 2 – 11 aylık çocukta ≥ 50 /dakika; 1 – 5 yaş çocukta ≥ 40 /dakika olması) veya göğüste çekilmeler saptanması pnömoni tanısı koydurur. Göğüs oskültasyonunda ral ve plevral frotman duyulabilir. Pnömoni tanısı koyulan olgularda aşağıda belirtiler ciddi pnömoni bulgularının varlığının değerlendirilmesi ve söz konusu bulgulardan birinin varlığında olgunun hastaneye yatırılarak izlenmesi önerilir:

- Oksijen saturasyonunda düşüklük ($<90\%$) veya santral siyanoz,
- Ciddi solunum sıkıntısı (inleme, ciddi retraksiyonlar, apne, burun kanadı solunumu gibi)
- Emmede veya sıvı alımında azalma, her şeyi kusma
- Letarji veya bilinç bulanıklığı, konvülsiyonlar
- Oskültasyonda azalmış veya bronşiyal solunum sesleri, plevral efüzyon veya ampiyem bulguları (18).

Göğüs radyografisi pnömoni düşünülen ve ayaktan izlenebilecek büyük çocuklarda rutin olarak önerilmez. Hastaneye yatış gerektiren veya komplike pnömoni düşünülen olgularda ise akciğer grafisi infiltrasyonları ve plevral efüzyon, ampiyem gibi

komplasyonları göstermesi açısından tanıyı destekleyici bir yöntemdir (3). Tam kan sayımı, ayaktan izlenen pnömoni olgularında rutin olaraknerilmez (6). Tam kan sayımında lökosit sayısı, viral pnömonilerde genellikle 20,000/mm³ ve altında olup lenfosit hakimiyeti gösterirken bakteriyel pnömonilerde 15,000 – 40,000/mm³ aralığında artmış olup granülosit hakimiyeti görülür. Geniş pleural efüzyon, lobar konsolidasyon ve hastalık başlangıcında yüksek ateş varlığı bakteriyel pnömoni lehinedir. C. pneumoniae veya M. pneumoniae'nin neden olduğu atipik pnömonilerin laboratuvar ve radyolojik bulgularla pnömokok pnömonisinden ayrımı zordur. Yüksek beyaz küre sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı, prokalsitonin ve C-reaktif protein (CRP) düzeyi pnömokok pnömonisi düşündürse dezellikle adenovirüs ve enterovirüsler de benzer bulgulara yol açabilir (3). Ayaktan izlenen pnömoni olgularında, toksik görünümü olmayan ve aşıları yapılmış çocuklarda kan kültürü rutin olaraknerilmez; ancak antibiyoterapi başlanmasına rağmen iyileşme gözlenmeyen veya yakınmalarda artış ve klinik kötüleşme saptanan olgularda kan kültürü alınmalıdır. Hastaneye yatırılanzellikle de komplike pnmoniili olgularda ise kan kültürü alınmalıdır, ancak pozitif kan kültürü klinik olarak iyileşmiş ve oral antibiyoterapi ile ayaktan izlenebilecek olguların taburculuğuna engel kabul edilmemelidir (6). Bakteriyel pnömoni olgularında kan kültürü ile etkenin saptanma olasılığı %10 – 33 'tür. Pleural efüzyon ve ampiyem varlığında pleural sıvırneğinin kültür ve gram boyama incelemeleri tanıda yardımcı olabilir (19). Bakteriyel pnömoninin kesin tanısı, etkenin kan, pleural sıvı veya akciğer dokusundan kültür izolasyonu ile konur. Kanda 1:64 vezeri titrede soğuk aglutininer M. pneumoniae olgularının yarısında bulunur ancak influenza gibi diğer patojenler de soğuk aglutininerde artış yapabildiğinden spesifik bir bulgu değildir. M. pneumoniae tanısında serolojik testler ve viral PZR yöntemleri de kullanılabilir (3). Pnmoniili olguların değerlendirilmesinde İnfluenza ve diğer respiratuvar virüsler için hızlı tanı testlerinin kullanımı kuvvetlenerilmektedir. Pozitif influenza testi varlığı uygun antiviral tedavinin balanmasını sağlarken gereksiz ek tanısal incelemeler ve antibiyotik kullanımınınler. İnfluenza dışındaki respiratuvar virüslerin saptanması da pnömoni tedavisinin yönetiminde faydalıdır, bu olgularda eğer bakteriyel koenfeksiyon düşündüren bir bulgu yoksa antibiyotik tedavisi rutin olarak gerekmez (6).

Tedavi

Çocuklarda pnömoni tedavisi antimikrobiyal tedavi ile destek tedavilerin birleşiminden oluşmaktadır. Hastaneye yatırılan pnömoni olgularında destek tedaviler,

akut bronşiyolit için önerilenlere benzer olarak oksijen desteği, uygun sıvı tedavisi, uygun yatış pozisyonu, sekresyonların uzaklaştırılması ve ateş ve ağrının giderilmesi için analjezik ve antipiretiklerin kullanımını içerir (20). Toplum kaynaklı pnömonili okul öncesi yaştaki çocuklarda etiyolojiden büyük oranda virüsler sorumlu olduğundan antibiyotik tedavisi rutin olarak gerekli değildir. Öncesinde sağlıklı, uygun aşılanmış bebekler ve okul öncesi çocuklarda bakteriyel kaynaklı olduğu düşünülen hafif ve orta ağırlıkta pnömonilerin tedavisinde amoksisilin ilk seçilecek antibiyotiktir (6). Pnömoniklarda penisilin direncinin yerel prevalansının düşüklüğü gösterilmedikçe, yüksek amoksisilin dozları (80 – 90 mg/kg/gün) reçete edilmelidir. Sefuroksim aksetil ve amoksisilin klavulanat tedavi alternatifleridir. Okul çağındaki çocuklarda M. pneumoniae veya C. pneumoniae kaynaklı pnömoni olgularında azitromisin gibi bir makrolid uygun bir seçimdir. Adolesanlarda solunum fluorokinolonu (levofloksasin, moksifloksasin) alternatif olarak düşünülebilir (3).

Pnömoniklarda penisilin direnci yüksek olmayan bölgelerde, H. influenzae b ve S. pneumoniae'ye karşı aşılması tamamlanmış ve ağır hasta olmayan hastaneye yatırılmış pnömoni olgularında ampicilin veya penisilin G ile tedaviye başlanabilir. Bu kriterleri karşılamayan çocuklarda ise seftriakson veya sefotaksim kullanılmalıdır. Klinik özellikler stafilokoksik pnömoniyi (pnömatosel, ampiyem) işaret ediyorsa, başlangıç tedavisine vankomisin veya klindamisin de eklenmelidir. Viral pnömoniden şüphelenilen, solunum sıkıntısı olmayan hafif olgularda antibiyotik tedavisi verilmemesi veya tedavinin kesilmesi mantıklıdır. Bununla birlikte, bilinen viral enfeksiyonu olan hastalarda (özellikle influenza) eş zamanlı olarak %30'a varan oranda bakteriyel patojenler mevcut olabilir. Bu nedenle, eğer viral enfeksiyonun düşünülerek antibiyotik tedavisini kesme kararı verilirse, klinik durumda bozulma bakteriyel süperenfeksiyon göstergesi olabileceğinden yakın izlem ve tekrar antibiyotik tedavisi verilmesi gerekmektedir. Pnömonide antibiyoterapinin süresi konusunda net bir uzlaşma olmamakla birlikte hasta en az 72 saat afebril izlenene dek devam edilmeli ve toplam süresi 10 günden az (azitromisin kullanıldığında beş gün) olmamalıdır. Ayaktan tedavi edilen çocuklar için daha kısa süreli (beş - yedi gün) tedaviler de etkili olabilir (3). Göğüs fizyoterapisi akut bronşiyolit ve pnömonili olgularda önerilmez (6, 10, 20).

Komplikasyonlar ve Prognoz

Pnömoninin komplikasyonları toraks kavitesi içine doğrudan yayılım (plevral efüzyon, ampiyem, perikardit) veya bakteriyemi sonucu hematogen yayılım (menenjit,

artrit ve osteomyelit) gelişir (3). Pnömoninin başlıca komplikasyonları tablo 2’de belirtilmiştir.

Tablo 2: Pnömoninin başlıca komplikasyonları (21)

Apne veya solunum yetmezliği
Akut respiratuvar distress sendromu
Bakteriyemi ve sepsis
Disseminasyon (deri, solid organlar, eklemler, SSS)
Plevral efüzyon
Ampiyem
Akciğer absesi
Hiler adenopati
Pulmoner infarkt
Nekrotizan pnömoni
Pnömotoraks
Pnömatosel
Rekürren pnömoni
Atelektazi
Perikardiyal efüzyon

Bakteriyel pnömoninin yaygın komplikasyonları (plevral efüzyon, ampiyem, abse gibi) viral pnömonileri takiben oldukça nadirdir. Solunum yolu virüslerinin neden olduğu pnömonilerin prognozu büyük oranda mükemmeldir. Komplike pnömonisi olmayan sağlıklı çocuklar büyük oranda sekelsiz iyileşir. Çocuklarda influenza pnömonisi sırasında meydana gelen komplikasyonlar, akut otitis media, sinüzit ve bakteriyel trakeitten nadir görülen ensefalit, miyozit, miyokardit, febril nöbet, ensefalopati veya Reye sendromuna kadar uzanmaktadır. RSV enfeksiyonu genellikle otitis media ile komplike olur. İmmün sistemi baskılanmış çocuklar, altta yatan kardiyopulmoner hastalığı olanlar ve yenidoğanlar ciddi sekeller açısından yüksek risk altındadır. Erken süt çocukluğu döneminde mekanik ventilasyon veya yüksek konsantrasyonda oksijen tedavisi gerektiren ciddi viral pnömonili bebeklerde kronik akciğer hastalığı riski yüksektir. Viral pnömoni, özellikle hızlı ve ciddi seyirli adenovirüs enfeksiyonuna bağlı bazı vakalar, bronşiyolitits obliterans ve tek taraflı hiperluseant akciğer sendromuna yol açabilir (8).

2.2. Alt Solunum Yolu Enfeksiyonlarından Sorumlu Viral Etkenler

2.2.1. Respiratuvar Sinsityal Virüs

RSV bebeklik ve erken çocukluk döneminin en önemli respiratuvar patojenidir ve bebeklerde bronşiyolit ve pnömoni nedeni hastaneye yatışların dünyada en önde gelen nedenidir. Bulaşıcılığı ve spesifik maternal antikorların varlığına rağmen yaşamın ilk birkaç ayında şiddetli hastalığa yol açma eğilimi belirgindir. Çocukların çoğu ilk iki yaşta en az bir kez enfekte olur. İlk enfeksiyonlar çoğunlukla semptomatiktir ve büyük oranda ASYE şeklindedir (22).

RSV, parainfluenza ve kızamık virüsleri ile birlikte Paramyxoviridae ailesine aittir (23). Viral nükleokapsit, 11 proteini kodlayan negatif polariteli tek iplikli RNA ve kompleks viral proteinlerden oluşur. Bu viral proteinlerden yüzey glikoproteinlerden F ve G, konakta oluşan nötralizan antikorların birincil hedefi ve virüsün bulaşıcılık ve patogenezinin en önemli belirleyicileridir. RSV F proteini, virüse adını veren in vitro hücre kültürlerinde oluşan sinsityum formasyonundan sorumludur, ancak bu karakteristik sinsityal sitopatik etki hasta örneklerinde veya primer solunum yolu epitel hücre kültürlerinin deneysel enfeksiyonunda nadiren gözlenmiştir. Tüm RSV suşları tek bir serotipe aittir. Bununla birlikte monoklonal antikor çalışmaları ile belirlenen ve yüzey glikoproteinlerinden G proteininde antijenik farklılık gösteren A ve B isimli iki serogrup tanımlanmıştır (24). Serogrup A ve B'yi oluşturan bu antijenik varyasyonun RSV'nin çocuk ve yetişkinleri tekrar enfekte edebilmesine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (23).

RSV dünya çapında yaygındır ve yıllık epidemiler görülür. RSV epidemileri kuzey yarım kürede ocak, şubat ve mart aylarında pik yapmakla birlikte aralık başından haziran ayına dek görülebilir. Epidemilerinin yıldan yıla tutarlı dağılımı ve yaşamın ilk üç – dört ayındaki enfeksiyon sıklığı ile RSV, insan virüsleri arasında eşsizdir.

Transplasental geçişli immünglobulin G tipi anti – RSV antikorların yüksek konsantrasyonlarda sağlayabildiği kısmi korunma, prematüre bebekler haricinde yaşamın ilk dört – altı haftasındaki bebeklerde enfeksiyonun daha hafif seyrini açıklayabilir. Anne sütünün kız bebeklerde şiddetli hastalığa karşı koruyucu etkisi söz konusudur.

RSV insanları etkileyen en bulaşıcı virüslerden biridir. Çocukların hemen tamamı iki yaşından önce RSV ile enfekte olur. Reenfeksiyon iyileşmeden birkaç hafta

sonra bile görülebilse de genellikle bir sonraki yılın epidemisinde ortaya çıkar. Çocuklarda reenfeksiyon her epidemide %10-20 oranında görülür. Kısmi olsa da kazanılmış bağışıklık yanıtının, daha sağlam hava yolu fizyolojisinin ve artan yaşın bir sonucu olarak reenfeksiyonda hastalık genellikle daha az şiddetlidir (23). Prematürite, kronik akciğer hastalığı, konjenital kalp hastalığı, doğumsal veya edinsel immün yetmezlik ciddi RSV enfeksiyonu için başlıca risk faktörleridir.

RSV bulaşı solunum yolu sekresyonları yoluyla gerçekleşir. Geçiş, yakın temas ve büyük solunum damlacıkları (küçük parçacık aerosoller ile değil) veya kontamine yüzeyler aracılığıyla oluşur; nazal ve konjunktival mukozaya inokülasyon da bulaşın diğer bir yoludur. İnkübasyon süresi yaklaşık beş gündür ve sağlıklı bebeklerde virüs yayılımı üç haftaya kadar devam edebilir. RSV yayılımını sınırlayabilen hastane enfeksiyon kontrol uygulamaları arasında dikkatli el hijyeni, hasta izolasyonu için temas / damlacık önlemleri, önlük, eldiven, yüz maskeleri ve gözlük kullanımı sayılabilir. RSV hızlı antijen testi, RSV ile enfekte hastaları tanımlayarak hastane enfeksiyon kontrolünü kolaylaştırır (24).

Nazofarenks epitelinde hızla çoğalan RSV, solunum sekresyonlarıyla alt hava yollarına yayılır ve immünitesi sağlam olgularda solunum yolunda sınırlı kalır (25). İmmün yetmezlikli olgularda ise virüs ile enfekte monosit ve makrofajlar da hastalığın yayılımından sorumlu olabilir. RSV bronşiyolitinde peribronşiyal lenfosit infiltrasyonu, ödem, bronşiyol epitelinde soyulma ve nekroza gidiş görülür. RSV bronşiyal siliyer yapıya önemli derecede zarar verir ve böylece debrisin temizlenmesi bozulur. Dökülen epitel ve mukus bebeklerde daha küçük olan bronşiyol lümenini tıkar ve ortaya çıkan pulmoner hava akımındaki direnç, toraks basıncının en yüksek olduğu ekspiryumda en fazla olur. Kısmi hava yolu tıkanıklığı, ekspiryumda artmış direnç nedeniyle hava hapsi ve aşırı havalanma ile sonuçlanır.

RSV enfeksiyonu bebeklerde üst solunum yolu enfeksiyonu, otitis media, apne, bronşiyolit, pnömoni ve krup kliniği oluşturabilirken daha büyük çocuklar ve erişkinlerde laringotrakeit, bronşit, pnömoni ve astım ataklarına yol açar (24).

RSV'ye karşı geliştirilmiş monoklonal antikor "palivizumab", 1998 yılında lisans aldığından bu yana tüm dünyada riskli bebeklerin profilaksisi için başarıyla kullanılmaktadır (24).

Çoğu çalışma, viral ASYE ile ilişkili hışıltı ile yatırılan bebeklerin, yaşamın ilk 10 yılı boyunca astım ve pulmoner fonksiyon anormallikleri görülme oranlarının yüksek olduğunu gözlemlemiştir. RSV enfeksiyonunun astım ve atopi gelişimini tetiklemesi hipotezi üzerine birçok çalışma mevcuttur, ancak bazı istisnalar dışında son çalışmalar, RSV enfeksiyonu ile astım ve atopi gelişimi arasında nedensellik ilişkisi gösterebilmiş değildir (24).

2.2.2. İnfluenza Virüsleri

İnfluenza virüsleri, ılıman iklim koşullarında kış aylarında epidemiler ve ciddi mortalite oranları bulunan pandemilerle tüm dünyada en önemli enfeksiyon etkenlerinden biridir.

İnsan solunum yolu örneklerinden ilk olarak 1933'te izole edilen influenza, Ortomyxoviridae ailesinde yer almakta olup nükleokapsid proteinlerine göre influenza A, B ve C olmak üzere üç tipe ayrılır. Tek iplikçikli RNA'dan oluşan genom segmenter yapıdadır. Virüs zarfında dikensi çıkıntılar şeklinde yer alan yüzey glikoproteinleri olan hemagglutinin (HA) ve nöraminidaz (NA), influenza virüslerinin en önemli iki antijeni olup konak immün yanıtının esas hedefini oluşturur ve influenza A virüsünün subtiplendirmesinde kullanılır. Hemagglütinin (HA) virüsün konak hücre zarındaki siyalik asit moleküllerine bağlanması ve füzyonunu sağlarken nöraminidaz (NA) ise mukusun yapısında ve virüsün bağlı olduğu hücre zarındaki siyalik asit moleküllerini parçalayarak oluşan yeni virionların hücreden serbestleşmesini sağlar. İnfluenza A virüsünün doğal rezervuarı esasen su kuşları olmakla birlikte domuzlar, atlar, foklar, balinalar ve insanları da enfekte edebilmektedir. İnfluenza B ve C tipleri ise yalnızca insanları enfekte eder (26). İnfluenza virüsünün dünya ölçeğinde ciddi epidemi ve pandemiler yapabilmesinde HA ve NA antijenlerindeki değişiklikler önemli rol oynar. Bu antijenleri kodlayan genlerdeki nokta mutasyonlar “antijenik drift” olarak da tanımlanan minör antijenik değişikliklere yol açar ve virüsün konakçıların daha önce karşılaştığı suşlar için oluşturduğu antikorlardan kaçabilmesine fırsat tanır. Farklı türleri enfekte edebilme özelliği nedeniyle yalnızca influenza A virüsünde görülen ve pandemilere yol açan diğer majör antijenik değişiklik ise “antijenik shift” olarak adlandırılır. Antijenik shift, insan etkeni olmayan bir suşun insan etkeni olan bir suş ile karşılaşması durumunda genom segmentlerinin yeniden düzenlenmesi

("reassortment") ile oluşur ve farklı suşların aynı anda enfekte ettiği konakta gelişir (27).

Virüsün bulaşından esasen büyük partiküllü solunum yolu damlacıkları sorumludur, kirli yüzeylerle temas yoluyla da bulaş mümkündür. Solunum yolunun kolumnar epitelini enfekte eden virüs hızla replike olur ve replikasyon bir – üç günde zirveye ulaşır. Virüs yayılımı erişkinlerde altı – sekiz gün, küçük çocuklar ve immün yetmezlikli kişilerde ise 13 güne dek devam edebilir. Enfeksiyon çoğunlukla üst solunum yolları ile sınırlıdır ancak bronşiyol ve alveollere yayılım da görülebilir. Solunum yolu epitelinde inflamasyon ve hızla nekroz gelişir. Bakteriyel süper enfeksiyon gelişmezse, epitel rejenerasyonu üç - beş gün içinde başlar, ancak siliyer fonksiyon ve mukus üretiminin tam olarak düzelmesi yaklaşık iki haftayı bulur (26).

İnfluenza epidemileri ılıman iklimlerde tipik olarak kış aylarında görülür ve RSV veya diğer respiratuvar virüs epidemileri ile örtüşebilir. Okul çağı çocukları influenza enfeksiyonunun en sık görüldüğü gruptur ve epidemilerde virüs yayılımı büyük oranda çocuklar aracılığıyla olur. İnfluenza ilişkili hastaneye yatış oranları kardiyak ve pulmoner sorunları olan çocuklarda daha yüksektir. Nörolojik ve nöromusküler hastalığı bulunan çocuklar ise influenza ilişkili solunum yetmezliği açısından artmış riske sahiptir.

İnfluenzaya bağlı üst solunum yolu enfeksiyonu, enfeksiyonun başlangıcından sonra üç – dört günde pik yapan ve diğer belirtiler geriledikten yaklaşık bir hafta sonraya dek devam edebilen kuru öksürük ile karakterizedir. Yüksek ateş, bulantı, kusma, halsizlik, myalji, iştahsızlık diğer sık görülen bulgulardır. İnfluenza ile ilişkili olarak laringotrakeit, krup ve bronkopnömoni gelişebilecek tablolardandır. İnfluenza nedeniyle hastaneye yatırılan çocukların %8 - 16'sında radyografik olarak doğrulanmış pnömoni bildirilmiştir. Pnömoni primer influenza virüs ilişkili veya sekonder bakteriyel kaynaklı olabilir, söz konusu bakteriler sıklıkla *S. pneumoniae* ve *S. aureus*'tur. İnfluenzanın diğer komplikasyonları arasında akut otitis media, sinüzit, krup ve daha nadir olmak üzere myokardit, febril konvülsiyon, ensefalopati, ensefalit, transvers myelit, Guillain – Barré sendromu ve Reye sendromu sayılabilir (26).

Hastanede yatan ve klinik olarak influenza şüphesi bulunan veya influenza tanısı doğrulanmış olgular ile komplike ve ilerleyici hastalığı bulunan olgulara ampirik tedavi önerilir. Buna ek olarak influenza komplikasyonları açısından yüksek riskli olarak tanımlanan (Tablo 3) olgularda ampirik tedavi önerilmektedir. Antiviral tedavi, hastalık

başlangıcından sonra mümkün olduğunca erken başlatılmalıdır. Ağır olgularda için tedavinin erken başlanması morbidite ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (26).

Tablo 3: İnfluenza komplikasyonları için yüksek riskli olgular (26)

Beş yaşın altındaki (özellikle de iki yaşın altındaki) çocuklar
50 yaş ve üstü yetişkinler
Aşağıda sıralanan tıbbi durumları olan kişiler: kronik pulmoner (astım dahil), kardiyovasküler (hipertansiyon hariç), renal, hepatik, hematolojik (orak hücre hastalığı dahil), nörolojik, nöromusküler veya metabolik (diyabetes mellitus) hastalıklar
İlaçlar veya altta yatan tıbbi durumlar (HIV enfeksiyonu dahil) nedeniyle immün baskılamaya maruz kalan kişiler,
Hamile veya postpartum kadınlar (doğumdan itibaren 2 hafta içinde)
Uzun süreli aspirin tedavisi gören 19 yaş altı kişiler
Amerikan yerlileri ve Alaska yerlileri
Morbid obez olan yetişkinler (vücut kitle indeksi ≥ 40)
Bakımevleri ve diğer kronik bakım tesisleri sakinleri

2.2.3. İnsan Parainfluenza Virüsleri

İlk kez 1950'li yılların sonunda insanlarda tespit edilen insan parainfluenza virüsleri, beş yaş altındaki çocuklarda hastane yatışlarının ikinci en sık nedeni (%6 – 11) olan önemli bir etkindir.

Parainfluenza virüsü, Paramyxoviridae ailesine ait bir RNA virüsü olup tip 1, 2, 3 ve tip 4A ile tip 4B olmak üzere tipleri mevcuttur. Tip 1 ve 2 sıklıkla bir – beş yaş arası çocuklarda en sık krup etkeni iken tip 3 RSV'ye benzer olarak altı aydan küçük bebeklerde alt solunum yolu enfeksiyonlarına yol açar. Parainfluenza virüsün iki majör glikoproteini olan hemagglütinin-nöraminidaz (HN) ve füzyon (F) proteinleri patogeneizde önemli rol oynar. Parainfluenza virüsler, siliyalı epitelin yoğun olarak bulunduğu büyük hava yollarında replike olur. Bulaş kişiden kişiye doğrudan temas, kontamine solunum yolu damlacıkları, kontamine eller ve yüzeyler aracılığıyla gerçekleşebilir (28). İnkübasyon periyodu yaklaşık iki – dört gündür (29). Virüs yayılımı parainfluenza virüs tipine göre değişmekle birlikte semptomların başlangıcından bir hafta öncesi ile semptomların geçmesinden üç hafta sonrasına dek devam edebilir (30).

Parainfluenza virüsleri, mevsim, virüs serotipi ve konak yaşına bağlı olarak çeşitli solunum yolu hastalıklarına neden olur. Parainfluenza virüsleri ile ilişkili en sık

klirik kruptur. Tip 1 ve tip 2 krup ile ilişkili iken tip 3 bronşiyolit ve pnömoniye neden olur. Solunum yolu enfeksiyonları haricinde parainfluenza virüsler ile ilişkisi bildirilmiş durumlar arasında yenidoğanlarda apne, febril konvülziyonlar, konjonktivit ile nadiren parotit, myoperikardit, aseptik menenjit, ensefalit ve Guillain – Barr  sendromu sayılabilir. In vitro parainfluenza virüslere karşı etkinliği kanıtlanmış olan ribavirinin inhale formunun immün suprese çocuklar ve ağır pnömonili erişkinlerde kullanımı bildirilse de kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır (28).

2.2.4. İnsan Metapn movir sleri

İlk kez 2001 yılında küçük çocukların solunum yolu örneklerinden izole edilen insan metapn movir sleri dünya genelinde solunum yolu enfeksiyonlarının önemli bir etkenidir (31). Serolojik çalışmalarda 6 – 12 ay arası çocukların %25'inin, beş yaşındaki çocukların ise hemen hepsinin metapn movir sler ile karşılaştığı bildirilmiştir (32).

İnsan metapn movir sleri, Paramyxoviridae ailesine ait bir RNA virüsleri olup Paramyxoviridae ailesindeki diğer virüsler gibi füzyon (F) proteini bulundurur. Hayvan  alışmalarında F proteinin nötralizan antikorların majör hedefi olduğu gösterilmiştir. Virüsün yalnızca solunum yolu örneklerinde izole edilmiş olması replikasyonunun solunum yolu epiteli ile sınırlı olduğunu düşündürmektedir (33). Metapnömovirüsler ılıman iklimlerde RSV epidemisinin geç fazı ile örtüşecek şekilde geç kış ve erken ilkbaharda epidemiler yaparken yıl boyunca sporadik enfeksiyonlar da görülebilir. Bilinen tek rezervuar insanlardır. Bebeklerde primer enfeksiyon sonrası viral yayılım birkaç gün ila birkaç hafta sonrasına dek devam edebilir. İnkübasyon dönemi yaklaşık üç – beş gündür. Plasentadan geçen maternal nötralizan antikorlar doğum sonrası ilk birkaç hafta veya ay boyunca kısmi korunma sağlayabilir. Bulaş, büyük partiküllü aerosoller, damlacıklar veya kontamine yüzeyle yakın veya doğrudan temas ile gerçekleşir. Nozokomiyal enfeksiyonlar bildirilmiştir, el yıkama ve temas izolasyonu bulaşı önlemede kritik öneme sahiptir (34).

Nedeni net olarak tanımlanmış değilse de metapn movir sler ile ilişkili hastaneye yatışların 6 – 12 ay arası dönemde pik yaptığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Diğer respiratuvar virüsler gibi metapn movir sler de erkek cinsiyeti daha fazla etkiler. Metapnömovirüsler nedeniyle hastaneye yatırılan çocukların %30 – 85'inde astım, prematürite, kardiyak hastalık veya kanser gibi altta yatan tıbbi durumlar bulunurken söz konusu hastalarda enfeksiyonlar ciddi ve fatal seyredebilir (33).

Metapnömovirüsler, soğuk algınlığı (vakaların yaklaşık %30'unda otitis media ile komplike olur) ve bronşiyolit, pnömoni, krup ve reaktif hava yolu hastalıklarının alevlenmesi gibi alt solunum yolu hastalıklarıyla ilişkilidir. Metapnömovirüsler sağlıklı küçük çocuklarda ayaktan takip edilen alt solunum yolu hastalıklarının %5 – 10'undan sorumludur ve RSV'den sonra ikinci en sık etkindir. Enfeksiyonlarının kliniği ve çocuklarda oksijen ve yoğun bakım tedavisi gerektirme oranları RSV'ye benzerdir. RSV ve insan metapnömovirüs koenfeksiyonları bildirilmiştir. Koenfeksiyonlar tek virüs enfeksiyonuna göre daha ciddi seyrederken yoğun bakım gereksinimi yaratabilir. Hastalık sonlandıktan haftalar sonrasına dek solunum yolu sekresyonlarında PZR yöntemiyle viral genom tespit edilebildiğinden koenfeksiyon tanısı zordur.

Çocuklarda metapnömovirüs enfeksiyonları çoğunlukla sekelsiz iyileşir. Astım alevlenmesi olan hem çocuk hem de erişkin olguların önemli bir bölümünde metapnömovirüs enfeksiyonu mevcuttur ancak virüsün persistan hışıltı nedeni olup olmadığı net değildir. Birçok uzman, bebeklik döneminde şiddetli metapnömovirüs enfeksiyonları ile tekrarlayan hışıltı veya astım gelişim riski arasında bir ilişki olduğuna inansa da bu konuda net kanıtlar mevcut değildir (34).

2.2.5. İnsan Rinovirüsleri

Rinovirüsler, çocuklarda ve yetişkinlerde üst solunum yolu enfeksiyonlarının en az yarısını oluşturan soğuk algınlığının en sık nedenidir. Rinovirüs enfeksiyonları, serotipe özgü kalıcı bağışıklık bıraksa da 100'den fazla serotip mevcut olduğundan reenfeksiyonlar sık görülür (35). Rinovirüslerin bir zamanlar sadece soğuk algınlığına neden olduğu düşünülse de günümüzde yetişkinlerde ve çocuklarda alt solunum yolu enfeksiyonlarıyla ilişkili oldukları bilinmektedir (36).

İnsan rinovirüsleri Picornaviridae ailesine ait RNA virüsüdür. Rinovirüs suşlarının büyük bölümü solunum yolu epiteline ICAM - 1 (Inter – Cellular Adhesion Molecule 1) molekülü aracılığıyla bağlanır. Enfeksiyon çoğunlukla burun ve nazofarenkste sınırlıdır, ancak alt solunum yolları da enfekte olabilir. Normal burun mukozasının sıcaklığı olan 33 - 35 ° C in vitro olarak rinovirüslerin çoğalması için optimal sıcaklıktır (35). In vivo ve in vitro çalışmalarda rinovirüsler ile ilişkili doğrudan sitopatik etki gösterilemediğinden patojenik etkilerin konak immün yanıtı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Rinovirüsler dünya genelinde yıl boyu enfeksiyonlara neden olsa da ılıman iklimlerde okulların açılmasıyla eylül ayında enfeksiyonların sayısında belirgin artış gözlemlenir. Çocuklar virüsün en önemli rezervuarıdır. Rinovirüsler nazal sekresyonlarda bol miktarda bulunur ve konuşma, öksürme, hapşıрма ile saçılan damlacıklarda bulunur. Zarfsız olan rinovirüsler, sekresyonlarla kontamine olmuş telefon, ışık düğmeleri, kapı tokmakları gibi yüzeylerde saatler ve günlerce canlılığını sürdürebilir. Bulaş damlacık yoluyla, doğrudan temasla veya kontamine ellerin nazal mukoza veya konjonktivaya teması yoluyla gerçekleşebilir.

Bir – dört günlük inkübasyon periyodunu takiben tipik soğuk algınlığı semptomları gelişir. Çocuklarda semptomlar daha ciddi olup daha uzun süreli olma eğilimindedir. Hastalık erişkinlerde beş – yedi gün sürerken çocuklarda 10 – 14 güne dek uzayabilir. Viral yayılım üç haftaya dek devam edebilir. Rinovirüsler çocuklarda akut hışıltı ve otitis media ile birlikte solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatışların en sık nedenidir. Rinovirüs ile ilişkili hastaneye yatışlar küçük bebekler ile hışıltı veya astım öyküsü bulunan çocuklarda daha sıktır (36).

Bebeklik döneminde rinovirüs ile ilişkili hışıltı, çocukluk çağında astım gelişiminde önemli bir risk faktörüdür. Bu etki yetişkinliğe kadar devam ediyor gibi görünmektedir, ancak mekanizmalar aydınlatılmamıştır. Büyük bir çalışma, bebeklik döneminde rinovirüs ilişkili hışıltı geçiren çocuklarda, 17q21 lokusundaki genetik varyantların astım ile ilişkili olduğunu tespit etmiştir (37). Rinovirüs ile ilişkili astıma katkıda bulunan muhtemel çoklu genetik ve çevresel faktörleri belirlemek için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (36).

2.2.6. Adenovirüsler

Adenovirüsler, Adenoviridae ailesine ait, zarfsız çift iplikli DNA virüsleri olup isimlerini ilk olarak izole edildikleri adenoid dokusundan (adenos, Yunanca “bez”) alırlar (38). Virion üzerindeki antijenlere göre 50’den fazla serotip ve sekiz adet subgrup tanımlanmıştır. Subgrupların hedef organları ve klinik enfeksiyonları farklılık gösterir (39).

Adenovirüsler çevre koşullarına oldukça dirençli olup oda sıcaklığında iki hafta boyunca, 36°C’de yedi gün boyunca ve 4°C’de en az 70 gün boyunca stabil kalabilirler. Hidrojen peroksit buharının adenovirüsleri etkisiz hale getirdiği ve serbest klorun içme suyundaki adenovirüsleri kontrol etmede etkili olduğu gösterilmiştir (40). Enfekte

solunum yolu salgıları, aerosoller ile temas, enterik suşlarda fekal oral yol ve organ nakli ile adenovirüslerin bulaşı mümkündür. Kesin mevsimsel özellikleri bulunmamakla beraber kış, ilkbahar ve yaz başında sporadik salgınlar yapabilirler. Adenovirüs enfeksiyonları tüm yaş gruplarında görülebilmekle beraber altı ay – beş yaş arası insidans pik yapar. Adenovirüsler çocuklarda ateşli hastalığın önde gelen nedenlerindendir (38). Yenidoğanların %90'ından fazlasının serumunda transplasental geçişli adenovirüs nötralizan antikorları saptanabilir (41). Bebeklerin büyük bölümünde de bir veya daha fazla sık görülen adenovirüs serotipine karşı nötralizan antikorlar saptanabilir, bu antikorlar yaşamın ilk altı ayında koruyucu etkiye sahiptir. Yenidoğanlarda adenoviral enfeksiyon gelişmesi durumunda klinik çoğunlukla oldukça ciddi hatta ölümcül seyreder (42).

Adenovirüsler farklı serotipleri ile birçok sistemde farklı klinik sendromlara yol açabilir. Adenovirüsler ile ilişkili klinik sendromlar ve sorumlu serotipler tablo 4'te belirtilmiştir.

Tablo 4: Adenoviral enfeksiyonların klinik spektrumu (40)

Sistem/ Organ	Hastalık	Salgın Görülme Durumu	Sıklık	Adenovirüs Serotipi
Solunum Sistemi	Soğuk algınlığı	Yok	Oldukça nadir	1, 2, 3, 5, 7
	Nazofarenjit, farenjit, tonsillit	Var	Sık	1, 2, 3, 4, 5, 7, 7a, 14, 15, 21/H21, 35
	Akut solunum yolu hastalığı	Var	Oldukça sık	2, 3, 4, 5, 7, 8, 11, 14, 21
	Akut laringotrakeit	Yok	Nadir	1, 2, 3, 5, 6, 7
	Akut bronşiyolit	Yok	Nadir	3, 7, 21
	Pnömoni	Var	Sık	1, 2, 3, 4, 5, 7, 7a, 8, 11, 21, 21/H21, 35, 56
	Atipik pnömoni			4, 7, 21
	Pertussis benzeri sendrom	Yok	Oldukça nadir	1, 2, 3, 5, 12, 19
	Bronşiyolit obliterans	Yok		2, 3, 7, 21
	Tek taraflı hiperluseent akciğer	Yok		7, 21
Göz	Akut foliküler konjonktivit	Var	Sık	1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 15, 16, 17, 19, 20, 22, 31, 34, 37
	Faringokonjonktival ateş	Var	Sık	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 7a, 8, 14, 37
	Epidemik keratokonjonktivit	Var	Nadir	2, 3, 4, 5, 7, 8, 10, 11, 13, 14, 15, 16, 17, 19, 23, 29, 37, 54, 56
Cilt	Morbiliform ve rubelliform egzantem	Oldukça nadir	Nadir	3, 4, 7, 7a
	Roseola benzeri hastalık	Yok	Nadir	1,2
	Stevens – Johnson sendromu	Yok	Oldukça nadir	7
	Peteşiyal egzantem			7
Genito üriner sistem	Akut hemorajik sistit	Yok	Oldukça nadir	7, 11, 21
	Nefrit	Yok		3, 4, 7a
	Orşit	Yok		Bilinmiyor
	Okülojenital sendrom	Var		19, 37
Gastro intestinal sistem	Gastroenterit	Var	Sık	1, 2, 3, 5, 7, 11, 12, 15, 17, 31, 32, 33, 40, 41
	Mezenterik lenfadenit	Yok	Oldukça nadir	1, 2, 3, 5, 7
	İnvajinasyon			1, 2, 3, 5, 6, 7
	Apandisit			1, 2, 7
	Hepatit			1, 2, 3, 5, 7, 11, 35
Kalp	Myokardit	Yok	Oldukça nadir	3, 7, 7a, 21
	Perikardit			7
Sinir Sistemi	Ensefalit ve menenjit	Yok	Oldukça nadir	1, 2, 3, 5, 6, 7, 11, 12, 26, 32
	Geçici ensefalopati	Yok		3
	Akut flask paralizi	Var		21
Diğer	Artrit	Yok	Oldukça nadir	7
	Sağırılık	Yok		3
	Tiroidit	Yok		Bilinmiyor

Solunum yolu enfeksiyonları, çocuklarda da erişkinlerde de adenoviral enfeksiyonların en sık tablolarındandır. Adenovirüslerin tüm çocukluk çağı solunum yolu hastalıklarının %5-10'undan sorumlu olduğu düşünülmektedir (39). Adenoviral bronşiyolitler klinik olarak diğer viral bronşiyolitlerle benzerdir. Tüm bronşiyolitlerin %5-18'inden adenovirüsler sorumludur (40). Adenoviral pnömoni, çocuklarda lobar infiltratlar, yüksek ateş, parapnömonik efüzyon gibi daha ziyade bakteriyel enfeksiyon düşündürülen bulgularla ortaya çıkabilir (39). Pnömoni özellikle yenidoğanlarda ve 3 – 18 ay arası bebeklerde ciddi seyreder. Letarji, kusma, ishal, faranjit ve nadiren konjonktivit tabloya eşlik edebilir. Akciğer grafilerinde yaygın diffüz infiltratlar, aşırı havalanma ve lobar kollaps görülebilir. Bebeklerde semptomlar iki - dört hafta sürebilirken radyolojik bulgular daha geç düzelir.

Bronşiyolit obliterans kızamık, influenza, pertussis enfeksiyonları ve toksik madde inhalasyonu sonrası görülen bir kronik bronşiyolittir. Adenovirüs serotiplerinden 2, 3, 7 ve 21 nekrotizan bronşiyolit ve sonucunda küçük havayollarında daralmaya yol açarak benzer tabloya neden olur. Hastalık haftalar ve aylar boyunca devam edebilir ve tekrarlayan hışıltı, pnömoni ve atelektazi ataklarıyla karakterizedir. Bazı olgularda iyileşme görülebilse de olguların büyük bölümünde geri dönüşümsüz atelektazi, bronşiektazi veya hiperluseant akciğer sendromu şeklinde kronik akciğer hastalığı gelişir (40). Uzun hastane yatış süresi (>30 gün), multifokal pnömoni ve hiperkapni varlığı bronşiyolit obliterans gelişimi için risk faktörleri olarak gösterilmiştir (43).

Tek taraflı hiperluseant akciğer sendromu, akciğer boyutunun azalması ile birlikte akciğerin bir tarafının tamamında veya bir kısmında artan translusensi ile karakterize bir tablodur (44). Tek taraflı hiperluseansi, pulmoner anjiografilerde de saptanabilen pulmoner damar boyut ve sayısında azalma ve bronkografilerde gözlenen periferik dolma kaybının sonucudur. Sendromun başka diğer virüslere bağlı pnömoni de dahil olmak üzere bir dizi nedeni olmakla birlikte özellikle adenovirüs tip 7 ve 21'in neden olduğu ciddi nekrotizan bronşiyolit ve pnömoniden sonra görüldüğü bildirilmektedir (45).

Adenoviral enfeksiyonlarının tedavisinde destek tedavi esastır, kesin klinik faydası gösterilmiş spesifik bir antiviral tedavi mevcut değildir. Bir nükleozit analogu olan sidofovir, adenovirüs serotiplerinin çoğuna karşı in vitro etkinliğe sahiptir ve epidemik keratokonjonktivit tedavisinde topikal olarak kullanılmaktadır. İntravenöz sidofovirin adenoviral enfeksiyonlarda faydalı olduğuna dair klinik çalışmalar mevcutsa

da randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. İntravenöz immünglobulin kullanımının faydasını belirten anektodal bildirimler mevcuttur (39).

2.2.7. İnsan Koronavirüsleri

Koronavirüsler, Coronaviridae ailesine ait zarflı RNA virüsleri olup isimlerini elektron mikroskopisinde virüsün çevresinde taç benzeri görünüm oluşturan dikensi yüzey proteinlerinden alır. Dört koronavirüs tipi insanlarda endemiktir: 229E, OC43, NL63 ve HKU1. Bunlara ek olarak yakın zamanda epidemileri ile enfekte olgularda ciddi solunum sıkıntısı ve ölümlere yol açan ciddi akut solunum sendromu ilişkili koronavirüs (SARS-CoV) 2003 yılında ve Orta Doğu solunum sendromu koronavirüsü (MERS-CoV) 2012 yılında tanımlanmıştır (46).

SARS-CoV haricindeki insan koronavirüsleri dünya çapında yaygındır ve ılıman iklimlerde özellikle kış ve ilkbahar aylarında hastalığa neden olur (47). SARS-CoV damlacık ve insandan insana doğrudan temas yollarıyla bulaşırken SARS-CoV dışındaki koronavirüslerin bulaş yolları net olarak tanımlanmış değildir ancak diğer solunum yolu virüslerine benzer şekilde damlacık ve doğrudan teması ile bulaşabildiği düşünülmektedir (48). Seroprevalans çalışmaları erken çocukluk döneminde koronavirüslerle büyük oranda karşılaşıldığını göstermektedir (49). Koronavirüs enfeksiyonlarının solunum yolu siliyer epitelinde destrüksiyon ve minimal sitopatolojiye yol açtığı gösterilmiştir. Deneysel enfeksiyon çalışmalarında, enfekte olmuş insanlarda 12 – 14 gün içinde spesifik IgA ve IgG yanıtı olduğu saptansa da reenfeksiyonlara karşı bu antikörlerin kısmi koruma sağlaması aşı çalışmaları açısından bir dezavantajdır.

Koronavirüsler giderek önemli insan patojenleri olarak kabul edilmektedir. Soğuk algınlığının %15'inden sorumlu olan koronavirüslerin krup, astım atakları, bronşiyolit ve pnömonilerdeki etiyolojik rolü de gittikçe daha iyi anlaşılmaktadır. Bilinen tüm insan koronavirüsleri solunum yolu hastalığına neden olurken, gastrointestinal ve nörolojik hastalıklardaki rolleri henüz belirsiz olup yeni kanıtlar bildirilmektedir. (46). İnsan koronavirüsleri, rinovirüslerden sonra soğuk algınlığının ikinci en sık nedeni olup oluşturdukları tablo diğer viral etkenlerle benzerdir. Koronavirüslerin solunum yolunda en sık klinik tablosu soğuk algınlığı olup daha nadir olmak üzere süt çocukları ile immün yetmezlikli çocuk ve erişkinlerde bronşiyolit ve pnömoniye yol açabilirler (48). Toplum kökenli pnömoni nedeniyle hastaneye yatırılan çocuklarla ilgili çok sayıda araştırmada

koronavirüsler, olguların %4 – 8'inde solunum yolu örneklerinde bulunmuş olup çoğunlukla diğer solunum yolu virüsleri ile koenfeksiyon saptanmıştır (50).

2.2.8. İnsan Bokavirüsü

İnsan bokavirüsü, Parvoviridae ailesinin Bocavirus cinsine ait zarfsız bir DNA virüsüdür. Bokavirüsler, akut solunum yolu enfeksiyonu geçiren hastaların solunum yolu salgılarında %5-20 oranında saptanırken en sık iki yaşın altındaki çocuklarda tespit edilir (51). Bokavirüsler, RSV, metapnömovirus ve rinovirüs gibi sık görülen solunum yolu virüsleri ile koenfeksiyon şeklinde bulunabildiği gibi asemptomatik kontrol olgularının solunum yolu salgılarında da saptanabilir. Bu bulgular virüsün solunum yolu enfeksiyonlarındaki patojenik rolü üzerine şüphelere yol açıyorsa da kantitatif PZR ve antikor testlerinin birlikte yapıldığı son çalışmalarda, iki yaşın altında hışıltılı ASYE geçiren çocuklarda tek patojen olarak yüksek titrede saptanabildiği ve antikor yanıtı oluşturabildiği gösterilmiştir. Solunum yolu salgılarında en sık saptanan bokavirüs tip 1 olup tip 2, 3 ve 4 birçok çalışmada fekal örneklerde tespit edildiyse de gastroenterit etiolojisindeki rolleri net değildir (52). Bokavirüslerin bulaş yolu net tanımlanmış değilse de nazofarenkste yüksek konsantrasyonda saptanabilmesi nedeniyle damlacık yoluyla bulaştığı düşünülmektedir. Bokavirüslerin diğer solunum yolu virüslerinden farklı bir özelliği semptomatik enfeksiyon sonrası viral yayılımın haftalar – aylar gibi uzun süre devam etmesi ve salgılarda aralıklı olarak tespit edilebilmesidir.

Bokavirüs ilişkili solunum yolu enfeksiyonu tabloları diğer solunum yolu virüsleri ile benzerdir. Farenjit, otitis media, sinüzit, krup, bronşiyolit, pnömoni ve astım alevlenmesi bokavirüs ilişkili tablolardandır. Bokavirüs enfeksiyonu ile ilişkili bildirilmiş spesifik bir komplikasyon yoktur. Tedavide semptomatik yaklaşımlar esastır, spesifik antiviral tedavi mevcut değildir (51).

2.2.9. Enterovirüsler

Enterovirüsler, Picornaviridae ailesinde Rinovirüs, Hepatovirüs ve Parechovirüs ve ilgili hayvan virüslerini de içeren cinslerle birlikte yer alan, küçük RNA virüsleridir. İnsan enterovirüsleri doku kültürleri ve hayvanlarda gözlenen replikasyon paternlerine göre 'poliovirus, coxsackievirus, echovirus' olmak üzere üç ana alt gruba ayrılırken genetik incelemelerle de poliovirüsler ve insan enterovirüsleri A – D olmak üzere beş tipe ayrılır. 100'den fazla enterovirüs tipi tanımlanmış olmasına rağmen

enterovirüslerle ilişkili hastalıkların büyük bölümünden 10 – 15 enterovirüs tipi sorumludur (53).

Enterovirüs enfeksiyonları dünya çapında yaygın bir dağılıma sahiptir. Yıl boyunca aralıklı geçişler meydana gelse de ılıman iklimlerde yaz ve sonbahar mevsimlerinde yıllık epidemiler görülür (54). Enterovirüs enfeksiyonlarının sıklığı ve şiddetini artıran faktörler arasında küçük yaş, erkek cinsiyet, çocuklarla temas, kötü hijyen, aşırı kalabalık ve düşük sosyoekonomik durum sayılırken semptomatik enfeksiyonların %25'inden fazlası bir yaşın altındaki çocuklarda gelişir. Muhtemel spesifik antikor geçişi nedeniyle anne sütü ile beslenme enfeksiyon riskini azaltır. Akut hemorajik konjonktivite yol açan tipler hava ile bulaşabilse de enterovirüslerin esas bulaş yolları fekal – oral yol ve damlacık yayılımıdır. Vertikal ve anne sütü ile geçiş de söz konusudur. Enterovirüsler su kaynakları, ıslak topraklar ve çevresel yüzeylerde yaşayabilse de bu etkenler çoğunlukla enfeksiyonunun nedeni değil sonucu olarak kabul edilir. (53). Bulaş sonrası viral replikasyon üst solunum yolu ve distal ince bağırsak mukozasında başlar. Enterovirüsler genel olarak gastrointestinal sistemden daha yüksek yoğunlukta ve uzun süre boyunca yayılır. Submukozal lenfoid dokuda viral replikasyon sonrası gelişen geçici bir minor viremi ile virüs retiküloendotelial sisteme (uzak lenf nodları, karaciğer, dalak ve kemik iliği) yayılır. Bu dokularda devam eden replikasyon sonrası gelişen major viremi ile virüs hedef organlarına (SSS, kalp, deri gibi) ulaşır. Enfekte olan olguların büyük bölümü major viremiden önce enfeksiyonu kontrol altına alır ve asemptomatik enfeksiyon geçirir. Ateş ve diğer sistemik bulguları içeren sistemik semptomların başlangıcı major viremi ile örtüşür ve organa özgül hastalıklar (myokardit gibi) virüsle indüklenen inflamatuvar yanıt ve hücre nekrozu sonucu gelişir (55).

Çocuklarda enterovirüs enfeksiyonlarının büyük bölümü asemptomatik olmakla birlikte enterovirüsler birçok organ ve sistemde enfeksiyon yapabilir. Ateşli hastalık ve solunum yolu enfeksiyonu yapan non-polio enterovirüsler tablo 5'te belirtilmiştir.

Tablo 5: Nonspesifik ateşli hastalık ve solunum yolu hastalıkları ile ilişkisi bildirilen enterovirüsler (56)

Klinik	Coxsackievirüs A Tipleri	Coxsackievirüs B Tipleri	Enterovirüs ve Parechovirüs (PeV) Tipleri
Nonspesifik ateşli hastalık	Tüm tipler	Tüm tipler	Tüm tipler
Soğuk algınlığı	Özellikle 21, 24, nadiren diğer tipler	Özellikle 1 – 5, nadiren 6	Özellikle 2, 20, nadiren diğer tipler
Nazofarenjit, tonsillit	Muhtemelen tüm tipler, özellikle 9	Muhtemelen tüm tipler, özellikle 1-5	Muhtemelen tüm tipler; özellikle 2, 4, 6, 9, 11, 16, 19, 25, 30, 71, PeV3, 6
Herpanjina	1 – 10, 16, 22	1 – 5	6, 9, 11, 16, 17, 25, PeV 1
Lenfonodüler farenjit	10	-	-
Stomatit ve ağzın ön bölümündeki diğer lezyonlar	5, 9, 10, 16	2, 5	9, 11, 20, 71
Parotit	Tiplendirilmemiş suşlar	3, 4	70
Krup	9	4, 5	4, 11, 21
Bronşit	-	1, 4	8, 12 – 14, PeV1
Bronşiyolit ve astım alevlenmesi	Çoğu tipler	Çoğu tipler	Çoğu tipler
Pnömoni	9, 16	1 – 6	6, 7, 9, 11, 12, 19, 20, 30, 68, 74, 78, PeV 1
Plöröдини	1, 2, 4, 6, 9, 16	1-6	1-3, 6-9, 11, 12, 14, 16-19, 24, 25, 30, PeV 2

Hayatı tehdit eden myokardit, ensefalit gibi ciddi enterovirüs enfeksiyonları veya immünite defekti bulunan yenidoğanlar ve solid organ alıcıları gibi gruplarda intravenöz immünglobulin tedavisinin yararlı olduğuna dair bildirimler mevcutsa da etkinliğin kanıtlanmasında yeterli randomize kontrollü çalışma yoktur. Bağlanma ve viral soyulma basamaklarını inhibe eden antiviral ajan ‘plecoranil’ enteroviral menenjit ve pikornavirüse bağlı üst solunum yolu enfeksiyonlarında faydalı bulunsa da ilaç henüz lisans aşamasındadır (53).

2.3. Alt Solunum Yolu Enfeksiyonlarında Mikrobiyolojik Tanı

Mikroskopi veya antijen tespiti ile etkenin doğrudan gösterilmesi, kültür izolasyonu, serolojik yöntemler ve moleküler genetik analizler solunum yolu enfeksiyonlarında etkenin saptanmasında kullanılan başlıca laboratuvar yöntemleridir. Solunum yolu enfeksiyonlarının tanısında viral testler epidemiyolojik çalışmalarda

faydalı olmasının yanı sıra gereksiz tanısal testler ve hastaneye yatışların önlenmesi, hastanede kalış süresinin azaltılması, gereksiz antibiyotik tedavilerinden kaçınılması ve antibiyotik direncinin önlenmesi, antiviral tedavilerin zamanında başlanabilmesi ve hastane kökenli enfeksiyonların önlenmesi için uygun izolasyon önlemlerinin alınabilmesini sağlar. (7) Alt solunum yolu enfeksiyonlarında mikrobiyolojik tanı, uygun şekilde alınmış örneklerin dikkatle çalışılmasına bağlıdır. Nazofarenks ve boğaz kültürleri sık kullanılan yöntemler olmakla birlikte alt solunum yollarından doğrudan alınan örneklerin kültürleriyle korelasyon göstermeyebilirler. Tanısal amaçlı balgam örnekleri kullanılabilir, ancak salin nebulizasyonu gibi yöntemlerle indüklenmiş balgamın çocuklarda trakeobronşial kaynaklı örnek oluşturma olasılığı daha düşük olduğundan tercih edilmez. Alt solunum yollarından doğrudan örnek elde edebilmek için nazotrakeal aspirasyon, krikotiroid membranı geçerek transtrakeal aspirasyon, endotrakeal tüp içinden aspirasyon, direkt laringoskopi ve bronkoskopi gibi invaziv yöntemler mevcutsa da bu örneklerde de kontaminasyon riski mevcuttur. Transkutan veya açık akciğer biyopsisi oral flora içermeyen bir örnek elde etmenin tek yoludur (57).

Virolojik tanı için boğaz, burun, nazofarenksten sürüntü, aspirasyon ve yıkama yöntemleriyle alınan solunum yolu sekresyon örnekleri kullanılabilir. Tanıda kullanılan yöntemler virüs kültürü, hızlı antijen testleri (viral antijen tayini), direk floresan antikor (DFA) testi ve son zamanlarda giderek kullanımı artan nükleik asit amplifikasyon testleri olarak sıralanabilir. Hızlı antijen testi, virüs kültürü ve DFA yöntemleriyle viral ASYE geçiren çocukların ancak %40 ve daha azında etken virüs tespit edilebilmektedir. Viral kültür, solunum yolu patojenlerini saptamada altın standart olarak kabul edilmektedir, ancak bu yöntem genellikle uzun sürer, kesin sonuçları elde etmek 14 güne kadar uzayabilmektedir. (58, 59). Klasik kültür yöntemlerinde daha hızlı sonuç elde edebilmek için bazı modifikasyonlar yapılmıştır. En sık kullanılan yöntem canlı kabuk (shell vial) yöntemidir. Bu yöntemde hücre kültürü üzerine santrifüj edilmiş klinik örnekler inoküle edilir ve 48 – 72 saat sonra viral proteinlere özgül monoklonal antikorlarla immün boyama yapılarak üreme olup olmadığı değerlendirilir. İmmünfloresan ile viral antijen saptanması ise oldukça hızlı sonuç verir, ancak bu yöntemin bazı virüsleri saptamadaki duyarlılığı kısıtlıdır ve viral kültür gibi incelemelerle sonuçların doğrulanmasını gerektirir. (58, 60). Bu iki yöntemin kombinasyonu pozitif sonuç oranını arttırsa da günümüzde halen bu yöntemlerle klinik ve epidemiyolojik olarak viral enfeksiyon şüphesi taşıyanların önemli bir kısmında viral patojen

saptanamamaktadır. 1990'lı yıllarda moleküler amplifikasyon temelli tekniklerin gelişmesi ile yeni bir dönem başlamıştır. Nükleik asit amplifikasyon testleri solunum yolu virüslerini saptamada, diğer yöntemlere göre, daha hızlı, duyarlı ve özgül bir yöntemdir ve fazla sayıda virüs saptanmasına olanak sağladığı için daha yaygın bir kullanım alanı bulmuştur. (58, 60, 61). Bu yöntem PZR ile viral nükleik asidin saptanması esasına dayanır. Polimeraz zincir reaksiyonunda örnekte az miktarda bulunan viral nükleik asitin (DNA veya RNA) miktarının artırılması amaçlanır. PZR yöntemi bilinen virüslerin tespitindeki hassasiyeti açısından önemli bir buluş olması yanı sıra önceki yöntemlerle saptanması oldukça zor olan metapnömovirus, koronavirüs, bokavirüs, insan rinovirüs-C, polyomavirüs grubu da dahil olmak üzere yeni solunum yolu virüslerinin de keşfini sağlamıştır (61, 62).

PZR yöntemindeki gelişmelerle birlikte; bronşiyolit, astım, akut hışıltı geçiren çocukların %95'inde, pnömoni saptanan çocukların da yaklaşık %72'sinde solunum virüsleri saptanabilmektedir (63). Hızlı ve yüksek duyarlılığa sahip nükleik asit amplifikasyon testlerinin geliştirilmesi ile kültür ve antijen arama yöntemlerinin kullanımları giderek azalmıştır (58, 60). Bu nedenlerle nükleik asit testlerine dayalı yöntemler günümüzde özellikle solunum yolları virüslerinin saptanmasında standart test olma yolundadırlar.

2.4. Çocukluk Çağında Tekrarlayan Hışıltı, Klinik Fenotipleri, Risk Faktörleri ve Viral Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları İle İlişkisi

Bebekler ve okul öncesi çocuklarda tekrarlayan hışıltı, sık görülen klinik sorunlardan biri olup çocuklar, aileler ve toplum üzerine önemli bir etkiye sahiptir. Yaşamın ilk yıllarında tekrarlayan hışıltısı bulunan bebeklerin bir bölümünde yaşla birlikte yakınmalar gerilese de olguların büyük bölümünde çocukluk ve ergenlik döneminde de hışıltı devam edebilmektedir. Persistan hışıltı ve astım, uzun vadede hava yollarının gelişiminde bozukluklar, solunum fonksiyonlarında değişiklikler ve büyüme gelişme sorunları gibi ciddi sonuçlara yol açabilmektedir. Persistan hışıltılı çocukların erken teşhis edilmesi, ikincil koruyucu önlemlerin alınması ve uygun tedavinin düzenlenmesi açısından önem taşımaktadır (64).

Çocukluk çağında hışıltının seyri ve astım gelişiminin anlaşılmasına yönelik son 30 yılda yapılan birçok doğum kohort çalışması mevcut olup 1995 yılında Martinez ve arkadaşları tarafından yapılan Tucson doğum kohortu, en çok kullanılan klasik

modelidir. Bu kohort çalışmasına göre erken yaşta hışıltının üç klinik fenotipi tanımlanmıştır:

- Geçici hışıltı (üç yaş öncesi hışıltı, altı yaşta hışıltı yok)
- Geç başlangıçlı hışıltı (ilk üç yaşta hışıltı yok, altı yaşta hışıltı mevcut)
- Persistan hışıltı (ilk üç yaşta hışıltı, altı yaşta da hışıltı mevcut) Bu olgular atopik olanlar ve olmayanlar olarak ikiye ayrılır.

Söz konusu çalışmaya göre üç yaşından küçük çocukların üçte birinde hışıltı ile seyreden alt solunum yolu hastalığı görülürken altı yaşına gelindiğinde bu çocukların %60'a yakınında hışıltı yakınması görülmez (65).

Persistan hışıltısı olan çocuklarda astım riskinin ön görülmesinde birçok algoritma çalışılmıştır. Bunlar arasında en çok kullanılan astım prediktivite indeksidir. (66). 2001'de Guilbert ve arkadaşları tarafından yapılan kohort çalışmasında modifiye edilen astım prediktivite indeksi (API) kriterleri tablo 6'da belirtilmiş olup bir majör veya iki minör kriter varlığı astım prediktivite indeksi pozitif olarak tanımlanmaktadır (67). İlk üç yaşta API pozitifliği %70 oranında altı yaşta astım olma riskini belirtirken, API negatifse %91 olasılıkla altı yaşında astım gelişmeyeceği tahmin edilmektedir (66).

Tablo 6: Modifiye astım prediktivite indeksinin bileşenleri (67)

Major Kriterler	Minör Kriterler
Anne ya da babada doktor tanılı astım	Besin alerjisi
Doktor tanılı atopik dermatit	Enfeksiyon olmaksızın hışıltı
Aeroallerjen duyarlılığı	Ataklarda eozinofili (≥ 4)

2017 yılında yayınlanan, tekrarlayan hışıltısı bulunan beş yaşın altındaki çocuklarda yapılan çalışmaların değerlendirildiği bir sistematik derlemede çocukluk çağında astım gelişimi için risk faktörleri gözden geçirilmiş ve astım riskinde anlamlı artışa yol açan risk faktörleri şu şekilde sıralanmıştır (64):

- Ebeveynlerde astım (özellikle anne)
- Ebeveynlerde alerji varlığı
- Egzama varlığı
- Alerjik rinit varlığı
- Persistan hışıltı (özellikle üç veya daha fazla atak)

- Enfeksiyon olmaksızın hışıltı
- Egzersizle indüklenen hışıltı
- Ciddi hışıltı atağı öyküsü
- Alerjik duyarlanma (özellikle çoklu allerjen duyarlılığı)
- Periferik kanda eozinofili
- Artmış ekshale nitrik oksit fraksiyonu (FeNO)
- Erkek cinsiyet
- Bir yaştan sonra ortaya çıkan hışıltı

Çocukluk çağında tüm yaş grubunda astım risk faktörlerinin analiz edildiği diğer bir sistematik derlemede ise ebeveynlerde astım, prenatal çevresel tütün dumanı maruziyeti ve prematüritenin çocukluk çağı astımı için iyi tanımlanmış risk faktörleri olduğu; bazı prenatal (maternal obezite, maternal antibiyotik veya parasetamol kullanımı, maternal stres), perinatal (sezaryen ile doğum) ve postnatal (ciddi RSV enfeksiyonu, obezite, ev içi küf maruziyeti, hava kirliliği) faktörlerin ise ılımlı ölçüde astım riskinde artışla ilişkili olduğu bildirilmiştir (68).

Bebeklerde viral solunum yolu enfeksiyonları ve çocukluk çağı astımı, pediatrik yaş grubunun en sık görülen akut ve kronik hastalıkları olup ortak klinik bulguları ve birbirleriyle ilişkileri uzun süredir üzerine çalışılan bir konudur. Yoğun araştırmalara rağmen bu konuda şu iki önemli soru yanıtlanabilmiş değildir: Yaşamın erken döneminde viral ASYE geçirilmesi, hava yolu epitel hasarına yol açarak ve/veya pro-inflamatuvar alerjenik bir ortam yaratarak uygun zaman çerçevesi içinde maruz kalınan antijenlere duyarlılaşmayı ve devamında hava yolu inflamasyonu ve astım gelişimini mi sağlamaktadır? Yoksa uygun genetik altyapısı olan çocuklarda hışıltılı viral ASYE geçirilmesi astıma yatkınlığın bir göstergesi midir? (69) Söz konusu mekanizmaların aydınlatılmasında bebeklerde en sık viral ASYE etkeni olan RSV ve insan rinovirüsleri üzerine yoğunlaşmıştır.

RSV, küçük bebeklerde akut bronşiyolit kliniğinin özellikle de kış aylarında en sık sorumlusudur. Virüsün sitopatik etkisi ve tetiklediği inflamatuvar yolaklar sonucu solunum yolunda epitel hasarı ve apoptoz, hasarlı epitelin mukozadan ayrışması ve mukus üretiminde artış ile hava yolu obstrüksiyonu gelişir. Primer enfeksiyon, özellikle de RSV'ye özgü bağışıklığı olmayan bebeklerde (prematüreler) ağır seyrederken sonraki enfeksiyonlar genellikle daha hafif geçerilir (70). Epidemiyolojik çalışmalar

erken çocuklukta RSV ilişkili ASYE geçirmenin tekrarlayan hışıltı ve astım için bağımsız bir risk faktörü olduğunu tanımlamış olup söz konusu riskin 11 yaşında azalmaya başlayarak 13 yaşında anlamsız hale geldiği gösterilmiştir (65, 71). Çalışmalarda RSV enfeksiyonunun alerjik duyarlanma ve atopi gelişimine etkisi konusunda çelişkili sonuçlar bulunsa da, Simões ve arkadaşları tarafından yapılan çok merkezli prospektif bir çalışmada palivizumab ile RSV profilaksisinin atopisi olmayan bebeklerde tekrarlayan hışıltı riskini anlamlı ölçüde azaltırken atopisi olan bebeklerde bu etkinin görülmemesi, RSV'nin tekrarlayan hışıltı üzerine etkisinin atopi ilişkisiz bir mekanizma ile gerçekleştiği savını desteklemektedir (72). Deneysel hayvan modellerinde yaşamın erken dönemlerinde RSV enfeksiyonunun nörojenik inflamasyonu uyardığı ve bunun sonucu olarak kolinerjik ve nonkolinerjik – nonadrenerjik nöral yolların uyarılmasıyla bronkokonstriksiyon, mukus üretimi ve vasküler geçirgenlikte artışa yol açtığı gösterilmiştir (73). Söz konusu bulgular ışığında RSV ilişkili ASYE sonrası tekrarlayan hışıltı gelişiminde atopi ve alerjik duyarlanmadan ziyade hava yolları nöromusküler tonusundaki değişikliklerin rol oynadığı düşünülmektedir (70).

RSV'nin aksine insan rinovirüsleri, yıl boyunca ve her yaş grubunda yaygın olarak görülürler ve virüsün doğrudan sitopatik etkisi minimaldir. Rinovirüslerin büyük çocuklarda astım alevlenmelerinin en sık enfeksiyöz nedeni olduğu iyi bilinmekle beraber moleküler tanı yöntemlerinin gelişmesiyle ASYE ve küçük çocuklarda hışıltı ataklarının da önemli etkenlerinden biri olduğu anlaşılmıştır. Rinovirüs nedenli ASYE olgularında atopik dermatit ve eozinofilinin daha sık görülmesi ve altı yaşında astım gelişimi riskinde artışın gösterilmesi ile çalışmalar rinovirüs ve atopi ilişkisi üzerine odaklanmıştır (74, 75). Atopik bireylerde, T helper 2 (Th2) hakimiyeti varlığının Interferon gama ve Interlökin – 12 aracılı antiviral bağışıklık yanıtını baskılaması ile rinovirüs replikasyonunun arttığı gösterilmiştir. Th2 ilişkili sitokinler ayrıca solunum yolu epitelinde rinovirüs suşlarının %90'ı için yüzey reseptörü görevi gören ICAM - 1 molekülünün ekspresyonunu artırarak virüsün hücreye tutunma ve girişini artırırken bir kısır döngü olarak rinovirüs enfeksiyonu ICAM - 1 ekspresyonunu artırır. ICAM - 1 molekülü, nötrofillerin göçü, adezyonu ve aktivasyonunda hayati bir rol oynadığından atopik bireylerde rinovirüs enfeksiyonlarının ICAM - 1 ekspresyonunu indüklemesi alerjenlere yanıt olarak gelişen hava yolu inflamasyonunu da artırır (70).

Çocukluk çağı astımına duyarlılığı araştıran genom çalışmalarının ilki, kromozom 17q21 lokusundaki varyasyonların atopiden bağımsız olarak astımla ilişkili olduğunu göstermiştir (76). Çalışkan ve arkadaşlarının bir çalışmasında, periferik kan mononükleer hücrelerinde RSV ve rinovirüs ile indüksiyon sonrası astımla ilişkilendirilen genlerin ekspresyonunun RSV ile değil rinovirüs ile arttığının gösterilmesi de rinovirüs ilişkili hışıltı ve astım patogeneğinde aydınlatılması gereken yeni bir mekanizma ortaya koymuştur (77). Söz konusu çalışmalar ışığında rinovirüs enfeksiyonun atopi ve astım gelişimine yol açtığı savından ziyade atopi ve astıma duyarlılığı olan bireylerde rinovirüs enfeksiyonuna duyarlılık olduğu savı ağır basmaktadır (70).

RSV ve rinovirüs enfeksiyonlarının tekrarlayan hışıltı ile ilişkisine dair anlamlı veriler mevcutsa da diğer solunum yolu virüsleri ile ilgili çalışmalar yetersizdir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Dahil Edilen Olguların Seçilmesi

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi hastane bilgi sisteminden 01.01.2011 ve 01.01.2017 tarihleri arasında çocuk hastalıkları servisinde yatmış olan ve “bronşiyolit, pnömoni, bronşit” ICD-10 tanı kodları girilmiş 1 – 36 ay yaş grubunda olan başvuruların epikrizleri ve hastanede yattıkları dönemde yapılan tetkikleri incelendi. (Aynı hastanın bu altı yıl boyunca birden fazla servis yatışı söz konusu olabildiğinden her yatış için farklı protokol ve başvuru tanımı kullanılmıştır.) Hastalarda solunum yolu viral paneli (SVP) PZR testi yapıp yapılmadığı ve sonuçları değerlendirildi. SVP PZR testinde 2016 yılına dek 12 etken (İnfluenza A/B, metapnömovirus, parainfluenza virüs 1, 2, 3, RSV, adenovirüs, rinovirüs/enterovirüs (RV/EV) ve Bordetella spp.) çalışılabilirken 2016 yılından itibaren panel genişletilerek 20 etken [İnfluenza A, influenza A alt tip H1N1, influenza B, insan rinovirüs, insan koronavirüs NL63, 229E, OC43 ve HKU1, parainfluenza virüs 1, 2, 3 ve 4, M. pneumoniae, insan bokavirüs, insan metapnömovirüs A/B, RSV A/B, insan adenovirüs, enterovirüs, insan parekovirüs] çalışılmaya başlanmıştır. SVP PZR testinde RSV dışı virüs pozitifliği saptanan başvuruların ait olduğu hastalar çalışmaya dahil edildi. Tekrarlayan başvuruları bulunan hastaların çalışma süresi boyunca ilk başvuruları çalışmaya alındı. Çalışmaya dahil edilen olguların hastane bilgi sisteminde bulunan telefon numaraları alınarak aileleri telefonla arandı. Telefon numaraları güncel olup ulaşılabilen ve çalışmamıza katılmayı kabul edilen aileler hastanemize davet edilerek ayrıntılı özgeçmiş ve soygeçmiş sorgulaması ve anket çalışması yapıldı.

Çalışmaya alınma kriterleri

- 01.01.2011 ve 01.01.2017 tarihleri arasında çocuk hastalıkları servisinde ASYE nedeniyle yatmış olmak
- ASYE ile yatış esnasında 1 – 36 ay yaş aralığında bulunmak
- ASYE ile yatış esnasında nazofarenks sürüntü örneklerinde PZR testi ile RSV dışı solunum yolu virüsü saptanmış olmak
- Anket için ebeveynlerin onam vermesi

Çalışma dışı bırakılma kriterleri

- Söz konusu tarihlerde ASYE nedeniyle hastanemizde yatış öyküsü bulunup sonrasında ex olan olgular
- ASYE ile yatış esnasında nazofarenks sürüntü örneklerinde PZR testi ile RSV koenfeksiyonu saptanması
- Anket için ebeveynlerin onam vermemesi

Çalışma Verilerinin Elde Edilme Şekli

144 olgunun hastaneye yattıkları dönemdeki epikrizleri ve sonrasında poliklinik başvurularına ait kayıtlarına hastane bilgi sisteminden ulaşılarak retrospektif olarak incelendi. Tüm hastaların ASYE nedeniyle yatış esnasındaki yaşları, yatışın gerçekleştiği ay, enfeksiyon esnasındaki ilk tam kan sayımı ve CRP değerleri, akciğer grafisi bulguları, yatış esnasında aldıkları tedaviler ve yatış süreleri olgu rapor formuna kaydedildi. Hastalardan nazofarengeal sürüntü yöntemiyle alınan örneklerde yapılan SVP PZR testi sonuçları kaydedildi.

Hastanemizde 2016 yılına dek PZR testleri için AusDiagnos-tics Respiratory Pathogens 12 [Beaconsfield NSW, Australia] kiti kullanılmıştır. AusDiagnos-tics testi; multipleks tandem PZR esasıyla çalışan ve influenza A, influenza B, metapnömovirus, parainfluenza virüs 1, 2, 3, RSV, adenovirüs, rinovirüs/enterovirüs (RV/EV) ve Bordetella spp.'yi tanımlayan bir testtir. 2016 yılından itibaren ise Fast Track Diagnostics/Respiratory Pathogens 21 [Junglinster, Luxemburg] kiti kullanılmaktadır. Fast Track Diagnostics/Respiratory Pathogens 21 testi ise farklı primer ve probalar kullanarak, beş tüp içerisinde 20 etkeni [İnfluenza A, influenza A alt tip H1N1, influenza B, insan rinovirüs, insan koronavirüs NL63, 229E, OC43 ve HKU1, parainfluenza virüs 1, 2, 3 ve 4, M. pneumoniae, insan bokavirüs, insan metapnömovirüs A/B, RSV A/B, insan adenovirüs, enterovirüs, insan parekovirüs] multipleks PZR ile tanımlamaktadır. Hastaneye yatışı 2016 yılından önce olan olgularda rinovirüs/enterovirüs ayrımı yapılamamış olduğundan rinovirüs/enterovirüs (RV/EV) olarak bildirilmiş olup 2016'dan sonra rinovirüs saptanan olgular ayrıca belirtilmiştir. 2016 yılından önce net tanımlanamayarak RV/EV şeklinde bildirilen ve 2016 yılından sonra ayrıca tanımlanabilen rinovirüs ve enterovirüs olguları toplanarak respiratuvar pikornavirüsler olarak birlikte değerlendirildi. Koenfeksiyon varlığı, SVP PZR testinde birden fazla virüs tespit edilmesi olarak tanımlandı. Solunum yolu viral panelinde çalışılabilen bakteriyel

etkenlerden *Bordetella* spp. ve *M. pneumoniae* saptanan olgular çalışma grubuna dahil edilmedi. Yatış dönemindeki akciğer grafilerine hastane bilgi sisteminden ulaşılamadığından epikrizlerde yatış esnasındaki hekimlerinin grafilere dair notları (pnömonik infiltrasyon var veya yok) baz alındı.

Olguların hastaneye yattıkları dönemde veya sonrasında poliklinik başvurularında atopinin araştırılmasına yönelik yapılmış olan deri prick testleri ve alerjen spesifik IgE tetkikleri kaydedildi. Hastanemizde uygulanan deri prick testi panellerinde polenler [otlar / tahıllar, pelin otu (*Artemisia vulgaris*), kızılağaç (*Alnus glutinosa*), kavak ağacı (*Populus alba*), huş ağacı (*Betula alba*), kayın ağacı (*Fagus silvatica*), yapışkan otu (*Parietaria officinalis*) ve zeytin ağacı (*Olea europea*)], akarlar [*Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronysinus*], hayvan epitelleri [kedi, köpek, hamam böceği] ve mantarlara [*Alternaria alternata*, *Aspergillus fumigatus*, *Cladosporium herbarum*] karşı duyarlılık varlığı değerlendirilirken besin alerjisi düşünülen olgulara ek olarak süt, yumurta akı ve beyazı gibi ilgili besinler için de prick testi uygulanmaktadır. Histamin ve salin solüsyonları sırasıyla pozitif ve negatif kontrol olarak kullanılmakta ve negatif kontrol ile oluşan endürasyondan 4 mm'den fazla endürasyon görülmesi pozitif duyarlılık olarak kabul edilmektedir. Deri prick testlerinde en az bir antijene karşı pozitif sonuç ve yapılmış olan alerjen spesifik IgE incelemelerinde en az bir antijene karşı 0,3 kU/L ve üzerinde IgE yanıtı saptanması atopi varlığı olarak kabul edildi.

Anket çalışmamıza katılmayı kabul eden anne babalar ile 01.02.2018 ile 01.04.2018 tarihleri arasında görüşülerek olguların özgeçmiş ve soygeçmiş bilgileri kaydedildi. Ev içinde herhangi bir bireyin sigara içmesi, ev içi sigara maruziyeti var olarak kabul edildi. Ailede alerjik hastalık öyküsü, anne, baba veya kardeşlerden herhangi birinde doktor tanılı astım, alerjik rinit veya atopik dermatit varlığı olarak kabul edildi. İlk üç yaşta üç ve daha fazla hışıltı atağı geçirilmesi tekrarlayan hışıltı olarak kabul edildi. Hastanemiz dışında yenidoğan yoğun bakım veya başka servis yatışları söz konusu olan olguların dış merkez epikriz bilgileri anket çalışması için yapılan görüşmede ailelerden izin alınarak incelendi. International Study of Asthma and Allergies In Childhood (ISAAC) çalışmasının üçüncü fazında kullanılan ve 6 – 7 yaşındaki çocukların ailelerine yönelik anketin astım, alerjik rinit ve egzama soruları çalışmanın çeviri önerilerine uygun olarak Türkçe'ye çevrildi ve anket çalışmasını kabul

eden ailelere dağıtılarak ebeveynlerin anket sorularını okuyarak kendilerinin yanıtlamaları sağlandı.

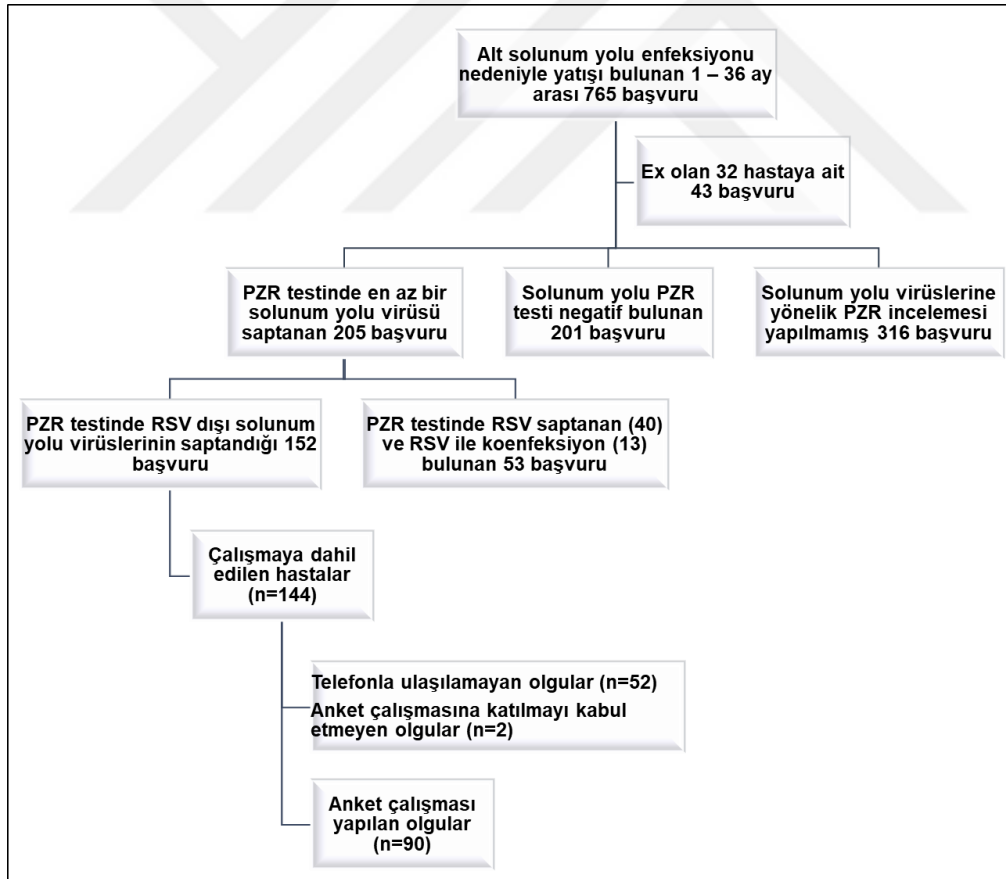
İstatistiksel Analiz

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS (Statistical Package for Social Sciences) windows versiyon 22.0 istatistik paket programı kullanıldı. Araştırmanın sürekli değişkenlerinin ortanca ve çeyreklikleri, kategorik değişkenlerinin yüzdeleri gösterildi. Bağımlı değişkenlerle bağımsız değişkenlerin ilişkisi kategorik değişkenlerde Ki - kare, sürekli değişkenlerde Mann Whitney – U testiyle belirlendi. Tek değişkenli çözümlemede alfa yanılma düzeyi 0.25'in altında olan değişkenlerle tekrarlayan hışıltı değişkeni için lojistik regresyon modeli oluşturuldu. Alfa yanılma düzeyi 0.05'in altında olduğunda anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya Alınan Olguların Seçilmesi

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi hastane bilgi sisteminden 01.01.2011 ve 01.01.2017 tarihleri arasında çocuk hastalıkları servisinde yatmış olan ve “bronşiyolit, pnömoni, bronşit” ICD-10 tanı kodları girilmiş 1 – 36 ay yaş grubunda olan 765 başvurunun epikrizleri ve hastanede yattıkları dönemde yapılan tetkikleri incelendi. Söz konusu 765 başvurudan 316’sında (%41,3) SVP PZR tetkiki yapılmamıştı. SVP PZR tetkiki yapılmış olan 406 başvuru değerlendirildiğinde %49,5’inde (n=201) SVP PZR incelemesi negatif bulunurken, %13’ünde (n=53) RSV pozitif, %37,4’ünde (n=152) RSV dışında bir virüs pozitifliği saptandı. RSV ile birlikte diğer bir virüs saptanan 13 başvuru ve ex olan olgulara ait 43 başvuru (SVP PZR testi yapılıp yapılmadığına bakılmaksızın) çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya alınan olguların seçim şeması şekil 1’de belirtilmiştir.



Şekil 1: Çalışmaya alınan olguların seçim şeması

SVP PZR testinde en az bir virüs saptanan 205 başvuruda bulunan 220 virüsün dağılımı tablo 7’de belirtilmiştir.

Tablo 7: Hastanemizde yatan 1 - 36 ay yaş grubu ASYE olgularında saptanan viral etkenlerin dağılımı

Etken	Yüzde (%)
RV/EV (tanımlanamayanlar)	28,4
RSV	23,9
Parainfluenza virüsleri	10,4
Adenovirüs	10,4
Metapnömovirüs	9,9
İnfluenza virüsleri	8,1
Rinovirüs	5,0
Koronavirüsler	1,8
Bokavirüs	1,4

Demografik Veriler

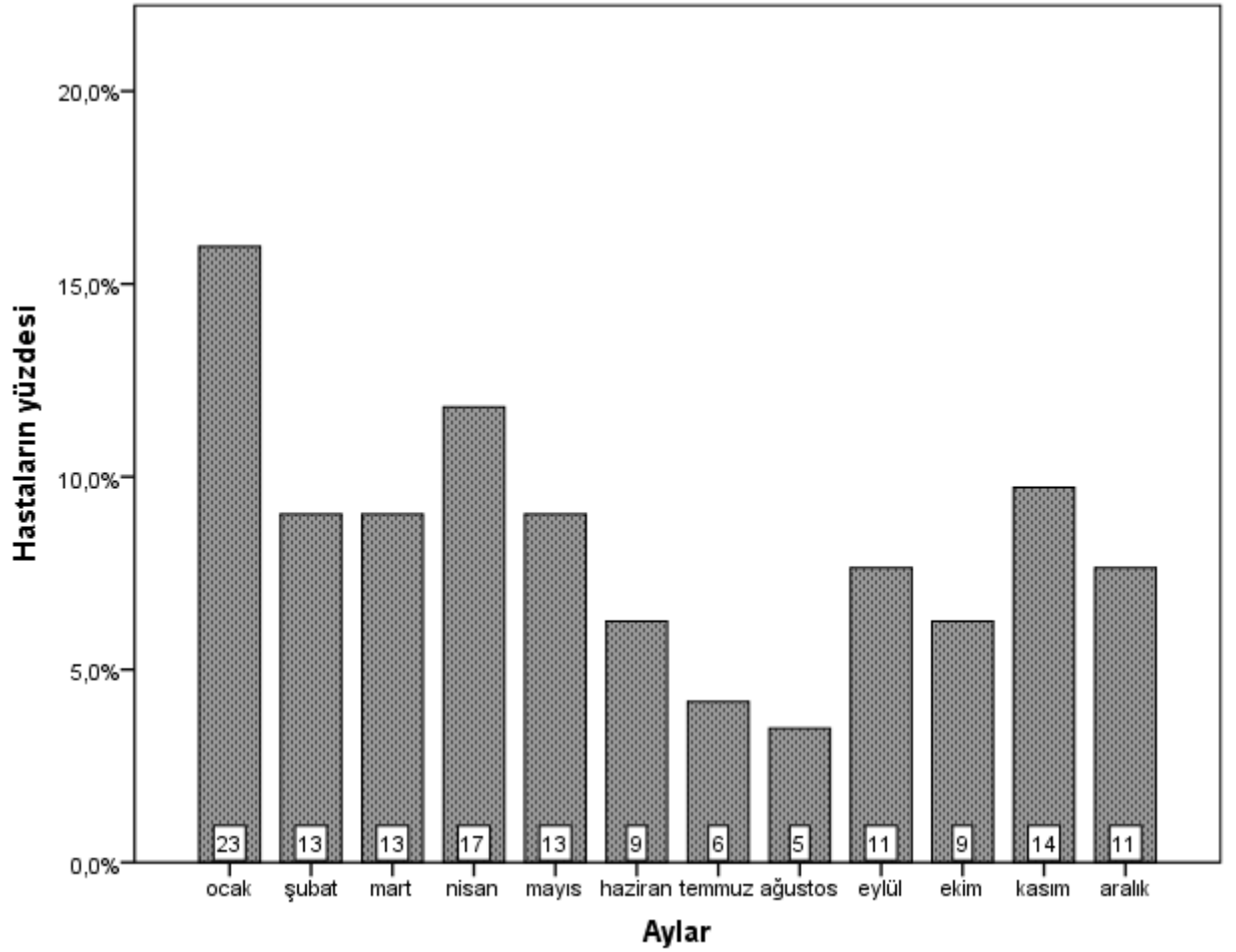
Çalışmaya alınan hastaların %40,3’ü (n=59) kız, %59,7’si (n=86) erkekti. Viral ASYE nedeniyle hastaneye yatış döneminde hastaların yaşları 1,5 – 35 ay aralığında olup ortanca yaş 10 ay (25 persentil: 6 ay, 75 persentil:16 ay) olarak bulundu.

Hastalar yatış dönemindeki yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde ise 1 – 6 ay arası 32 hasta (%22,2), 1 – 12 ay arası 52 hasta (%36,1), 12 – 24 ay arası 40 hasta (%27,8) ve 24 – 36 ay arası 20 hasta (%13,9) olduğu bulundu.

Viral Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu Nedeniyle Hastanede Yatış Dönemine Ait Bilgiler

Hastaların %17,4’ünün (n=25) yatış esnasında tekrarlayan hışıltı öyküsü mevcutken %31,9’unda (n=46) yatış öncesi hiç hışıltı atağı geçirilmemişti.

Hastaneye yatışların %32,6’sının (n=47) kış, %29,8’inin (n=43) ilkbahar, %23,6’sının sonbahar (n=34) ve %14’ünün (n=30) yaz aylarında gerçekleştiği belirlendi. Aylara göre hastaların yatış dağılımı şekil 2’de belirtilmiştir.

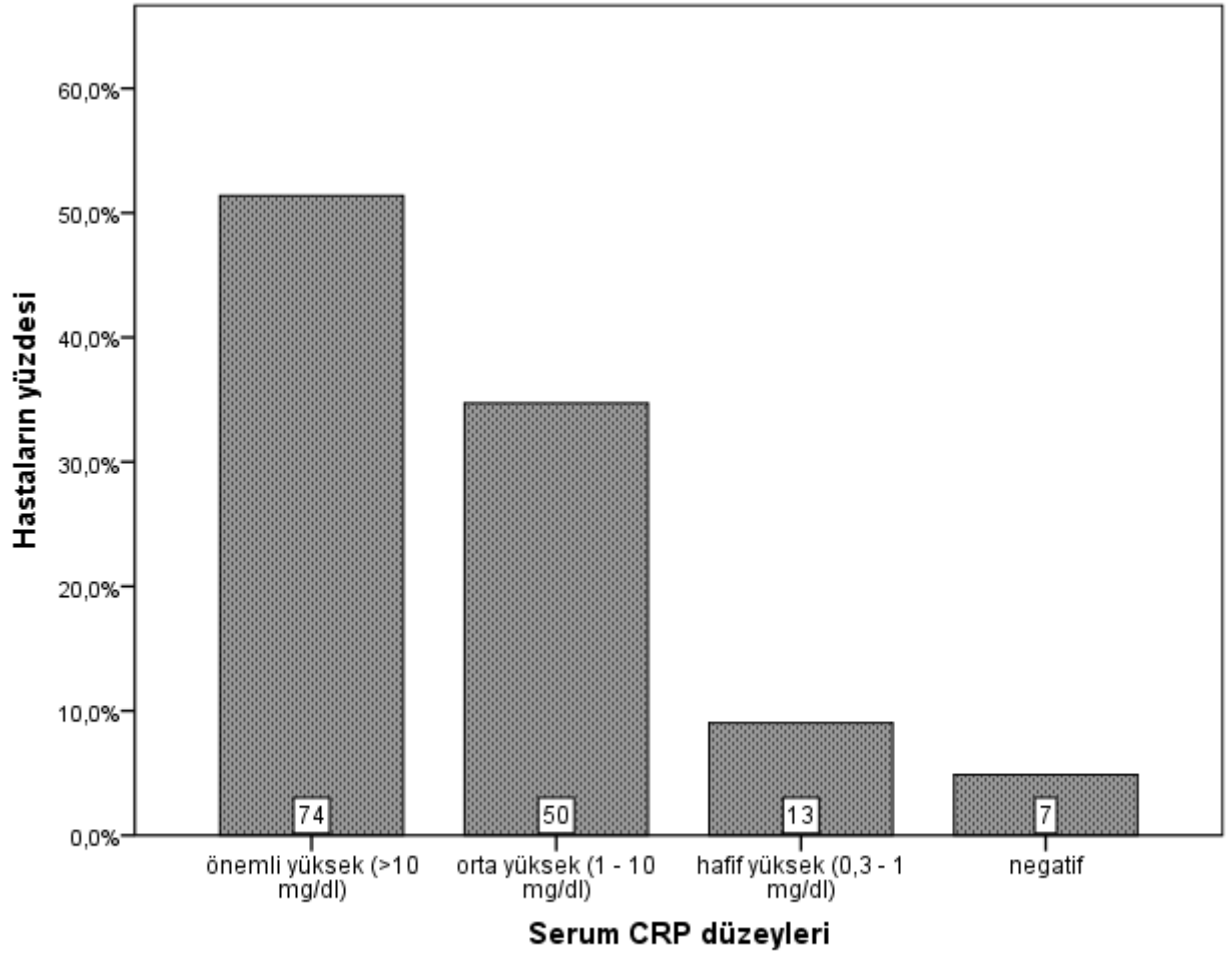


(Grafik barının alt kısmında hasta sayıları (n) belirtilmiştir.)

Şekil 2: Aylara göre yatan hastaların dağılımı

Hastaların yatışta yapılan tam kan sayımları değerlendirildiğinde beyaz küre sayısı ortalama $13677 \pm 6300 /\text{mm}^3$ ($2300 - 35900/\text{mm}^3$) olarak bulundu. Beyaz küre dağılımları değerlendirildiğinde olguların %22,9'unda ($n=33$) lökositoz, %33,3'ünde ($n=48$) nötrofili, %29,9'unda ($n=43$) lenfopeni saptanırken %42,4'ünde ($n=61$) lökosit, nötrofil ve lenfosit sayılarının normal aralıkta olduğu izlendi. Olguların %16,7'sinde ($n=24$) eozinofili ve %36,1'inde ($n=52$) anemi mevcuttu.

ASYE ile hastaneye yatışta hastalardan alınan ilk tetkiklerde CRP düzeyleri değerlendirildiğinde olguların %51,4'ünde ($n=74$) CRP değeri 10 mg/dl ve üzerinde saptandı. Olguların CRP düzeylerinin dağılımı Şekil 3'te belirtilmiştir.



(Grafik barının alt kısmında hasta sayısı (n) belirtilmiştir.)

Şekil 3: Hastaların serum CRP değerlerinin dağılımı

Yatış dönemindeki epikrizlerinde hekimlerinin belirttiğine göre hastaların %41'inde (n=59) akciğer grafilerinde pnömonik infiltrasyon mevcutken %59'unun (n=85) akciğer grafisinde pnömonik infiltrasyon bulunmadı. Vakaların %90,3 (n=130) gibi büyük bir bölümünün yatışta antibiyotik tedavisi aldığı saptanırken kan, balgam ve trakeal aspirat kültürleri değerlendirildiğinde anlamlı üreme ve dolayısıyla bakteriyel koenfeksiyon kanıtı saptanmadı. Olguların yatış esnasında aldığı tedavilerin dağılımı tablo 8'de belirtilmiştir.

Tablo 8: Hastaların yatış esnasında aldığı tedavilerin dağılımı

Tedaviler	Olgu sayısı (n)	Olgu yüzdesi (%)
Antibiyotik	130	90,3
Nebulize salbutamol	113	78,5
Sistemik kortikosteroid	50	34,7
Nebulize kortikosteroid	35	24,3
Nebulize ipratropium bromid	34	23,6
Oseltamivir	23	16

Oksijen ve mekanik ventilasyon tedavileri değerlendirildiğinde 45 hastada (%31,3) oksijen tedavisi ihtiyacı bulunurken bunlardan 23'ünde (%16) yüksek akım nazal kanül, 18'inde (%12,5) ise entübasyon ve invaziv mekanik ventilasyon uygulandığı saptandı. ASYE ile yatışta hastaların hastanede kalış süreleri 2 – 191 gün arasında değişirken ortalama yatış süresi 8 gün olarak saptandı (25 persentil değeri 5 gün, 75 persentil değeri 15 gün).

Alt solunum yolu enfeksiyonlarına bağlı morbidite ile ilişkili olabilecek bağımsız değişkenlerden cinsiyet, yaş, doğum şekli, doğum ağırlığı, doğum zamanı, kronik hastalık varlığı, yatış öncesi tekrarlayan hışıltı varlığı, ev içi sigara ve biyokütle yakıt dumanı maruziyetinin oksijen tedavisi alma ve mekanik ventilasyon uygulanma durumu ile karşılaştırılmasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

RSV dışı viral etken saptanarak çalışmamıza dahil edilen 144 olgunun %9'unda ($n=13$) nazofarengeal sürüntü örneklerinde birden fazla virüs saptandı. Koenfeksiyonlarda en fazla saptanan virüs RV/EV (%53,9, $n=7$) olarak bulundu. 144 olguda saptanan 157 virüsün sıklıkları tablo 9'da belirtilmiştir.

Tablo 9: Çalışma grubumuzdaki hastalarda saptanan virüslerin sıklıkları

Virüsler	Olgu sayısı (n)	Olgu yüzdesi (%)
Respiratuvar pikornavirüsler	70	48,6
RV/EV	59	41,0
Rinovirüs	11	7,6
Parainfluenza	23	16
Parainfluenza I	4	2,8
Parainfluenza II	1	0,7
Parainfluenza III	18	12,5
Adenovirüs	20	13,9
Metapnömovirüs	20	13,9
İnfluenza	17	11,8
İnfluenza A	13	9
İnfluenza B	4	2,8
Koronavirüs	4	2,8
Bokavirüs	3	2,1

Çalışmamızda alt solunum yolu enfeksiyonları için risk faktörü olabilecek bağımsız değişkenlerden cinsiyet, yaş, doğum şekli, doğum ağırlığı, doğum zamanı, kronik hastalık varlığı, ev içi sigara ve biyokütle yakıt dumanı maruziyeti ile saptanan virüsler ve koenfeksiyon varlığı arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Viral koenfeksiyon saptanan olgular hariç tutularak viral etkenlerin oksijen ve mekanik ventilasyon tedavisi, yatışta beyaz küre sayısı, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, eozinofil yüzdesi, CRP düzeyi ve yatış süresi ile ilişkisi değerlendirildi. Respiratuvar pikornavirüs (tanımlanamamış RV/EV ve rinovirüs) saptanan olgularda diğer virüs saptanan olgulara göre beyaz küre (ortanca beyaz küre sayıları pikornavirüs olanlarda $12800/\text{mm}^3$, olmayanlarda $11000/\text{mm}^3$, $p=0,011$) ve nötrofil sayısı (ortanca nötrofil sayısı pikornavirüs olanlarda $6954/\text{mm}^3$, olmayanlarda $4840/\text{mm}^3$, $p=0,021$) anlamlı olarak daha yüksek saptandı. RV/EV varlığında diğer virüs saptanan olgulara göre yatış esnasında eozinofil sayısı anlamlı olarak daha yüksek ($p=0,035$) bulundu. İnfluenza virüsleri saptanan olgularda diğer virüs saptanan olgulara göre lenfosit sayısı (ortanca lenfosit sayısı İnfluenza olanlarda $3034/\text{mm}^3$, olmayanlarda $4290/\text{mm}^3$, $p=0,03$) anlamlı olarak daha düşük saptandı.

Virüslerin oksijen ve mekanik ventilasyon tedavisi ile ilişkisi değerlendirildiğinde parainfluenza saptanan olgularının yalnızca %13'ünde ($n=3$) oksijen tedavisi verildiği ve mekanik ventilasyon uygulandığı bulundu. Mekanik ventilasyon uygulaması ile anlamlı ilişki saptanmazken (Ki – kare testi, $p=0,193$) parainfluenza olgularında diğer virüslerin saptandığı olgulara göre oksijen tedavisi ihtiyacı anlamlı olarak daha az (Ki

– kare testi, $p=0,04$) saptandı. RV/EV olgularında diğer virüslerin saptandığı olgulara göre oksijen tedavisi alma ve mekanik ventilasyon uygulanma durumu anlamlı olarak daha az (Ki – kare testi, sırasıyla $p=0,023$ ve $p=0,012$) bulundu. Oksijen tedavisi ve mekanik ventilasyon uygulanma durumu ile tek başına rinovirüs ve respiratuvar pikornavirüs (tanımlanamamış RV/EV ve rinovirüs) varlığı arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Olguların Özgeçmiş ve Soygeçmiş Bilgileri

Poliklinik ziyaretinde görüşülerek anne babalarına anket çalışması uygulanan 90 olgunun özgeçmiş ve soygeçmiş bilgileri sorgulandı. Olguların %72,2'si ($n=65$) term, %27,8'i ($n=25$) preterm doğum öyküsüne sahipti. 35 olgunun (%38,9) vajinal yolla, 55 olgunun (%61,1) ise sezaryen ile doğduğu öğrenildi. Olguların %80'inin ($n=72$) doğum ağırlığı normalken %20'si ($n=18$) düşük doğum ağırlığına (<2500 gr) sahipti. 32 olgunun (%35,6) küvöz tedavisi öyküsü varken bunlardan 18'inin (%20) küvöz bakımı esnasında mekanik ventilasyon tedavisi aldığı öğrenildi. Küvöz dönemindeki epikriz bilgileri ile olgulardan %12,2'sinin ($n=11$) bronkopulmoner displazi tanısı bulunduğu anlaşıldı.

Hastalarımızda ortalanca anne sütü alma süresi 10 ay olarak bulundu. (25 persentil değeri 3 ay; 75 persentil değeri 18 ay)

Olguların %51,1'inde ($n=46$) kronik hastalık öyküsü alınırken %43,3'ünün ($n=39$) hışıltı haricinde başka nedenle de hastanede yattığı ve %46,7'sinde ($n=52$) sürekli ilaç kullanımı öyküsü bulunduğu öğrenildi. Hastalarda bulunduğu öğrenilen kronik hastalıklar tablo 10'da ve sürekli kullanılan ilaçlar tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 10: Olgularda saptanan kronik hastalıkların sıklıkları

Kronik hastalıklar	Olgu sayısı (n)	Olgu yüzdesi (%)
Bronkopulmoner displazi	11	12,2
Doğumsal kalp hastalığı*	9	10
Epilepsi	9	10
Kistik fibrozis	6	6,7
Down sendromu	6	6,7
Nörometabolik hastalık	5	5,6
Serebral palsy	2	2,2
Diğer hastalıklar**	16	17,8

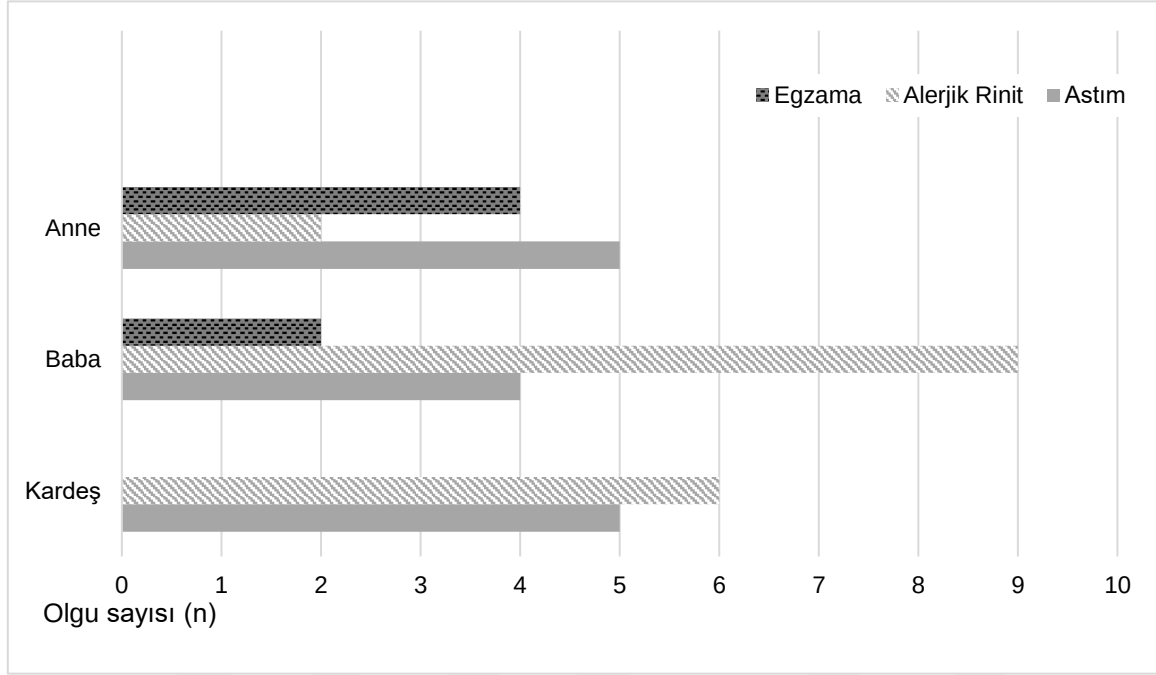
* Doğumsal kalp hastalığı bulunan 9 olgudan 7'sinde asiyanotik kalp hastalığı söz konusu iken bir olguda büyük arter transpozisyonu ve bir olguda da Fallot tetralojisi bulunmakta olup her iki olguda da yenidoğan döneminde palyatif şant operasyonu yapılmıştır.

**Diğer hastalıklar: Morgagni tipi diafragma hernisi (n=2), biliyer atrezi (n=1), ailesel Akdeniz ateşi (n=1), konjenital hipotiroidi (n=1), konjenital adrenal hiperplazi (n=1), surfaktan protein C eksikliği (n=1), Candle sendromu (n=1), Klippel – Feil sendromu (n=1), konjenital myasteni (n=1), özofagus atrezisi (n=1), hipogamaglobulinemi (n=1), Menkes hastalığı (n=1), glaukom (n=1), göz kapağında hemanjiom (n=1), laringomalazi (n=1)

Tablo 11: Hastaların sürekli kullandıkları tedavilerin sıklıkları

Tedaviler	Olgu sayısı (n)	Olgu yüzdesi (%)
İnhale/nebulize steroid	12	13,3
Antiepileptik	8	8,9
Nebulize dornaz alfa, oral pankreatin, A ve E vitamini (kistik fibrozis tedavisi)	6	6,7
Montelukast	5	5,5
L – tiroksin	4	4,4
İntravenöz immünglobulin	2	2,2
Propranolol	2	2,2
Sistemik kortikosteroid	2	2,2

Olguların birinci derece yakınlarında (anne, baba ve kardeşler) alerjik hastalık öyküsü sorgulandığında 59 olguda (%65,6) hastalık bulunmadığı öğrenildi. Ailede alerjik hastalık öyküsü bulunan 31 olgunun (%34,4) aile öykülerinin dağılımı şekil 4'te belirtilmiştir.



Şekil 4: Olguların alerjik hastalık yönünden aile öykülerinin dağılımı

Olguların %17,8'inin (n=16) kardeşi yokken %52,2'sinin (n=47) bir kardeşi, %21,2'inin (n=19) iki kardeşi ve %8,8'inin (n=8) üç ve daha fazla kardeşi bulunmaktaydı.

Olguların %32,2'sinde (n=29) evde sigara içen kimse yokken %53,3 olguda (n=48) eve sigara içen bir kişi, %13,3 olguda (n=12) ise evde sigara içen iki kişi bulunmaktaydı. Vakaların %18,9'unda (n=17) anne, %58,9'unda (n=53) baba sigara içmekteydi. Olguların %7,8'inde (n=7) annenin gebelikte sigara içtiği %92,2'sinde (n=83) ise gebelikte sigara kullanma öyküsü bulunmadığı öğrenildi.

Hastaların evleri ile ilgili sorgulanan bilgilerde ise evde yünlü yorgan, yastık veya halı gibi eşyalar bulunma oranı %36,7 (n=33), evde küf ve rutubet bulunma oranı %12,2 (n=11) ve evde hamam böceği görülebilme oranı %13,3 (n=12) olarak belirlendi. Olgulardan %11,1'inde (n=10) evde hayvan besleme öyküsü bulunurken bu ailelerden biri köpek, dokuzu ise kuş beslemekteydi. Hastaların %32,2'sinde ev içi hava kirleticisi maruziyeti olarak kömür sobası ile ısınma öyküsü saptanırken olgularımızın evlerindeki ısınma yöntemlerinin dağılımı tablo 12'de belirtilmiştir.

Tablo 12: Olguların evlerindeki ısınma yöntemlerinin sıklıkları

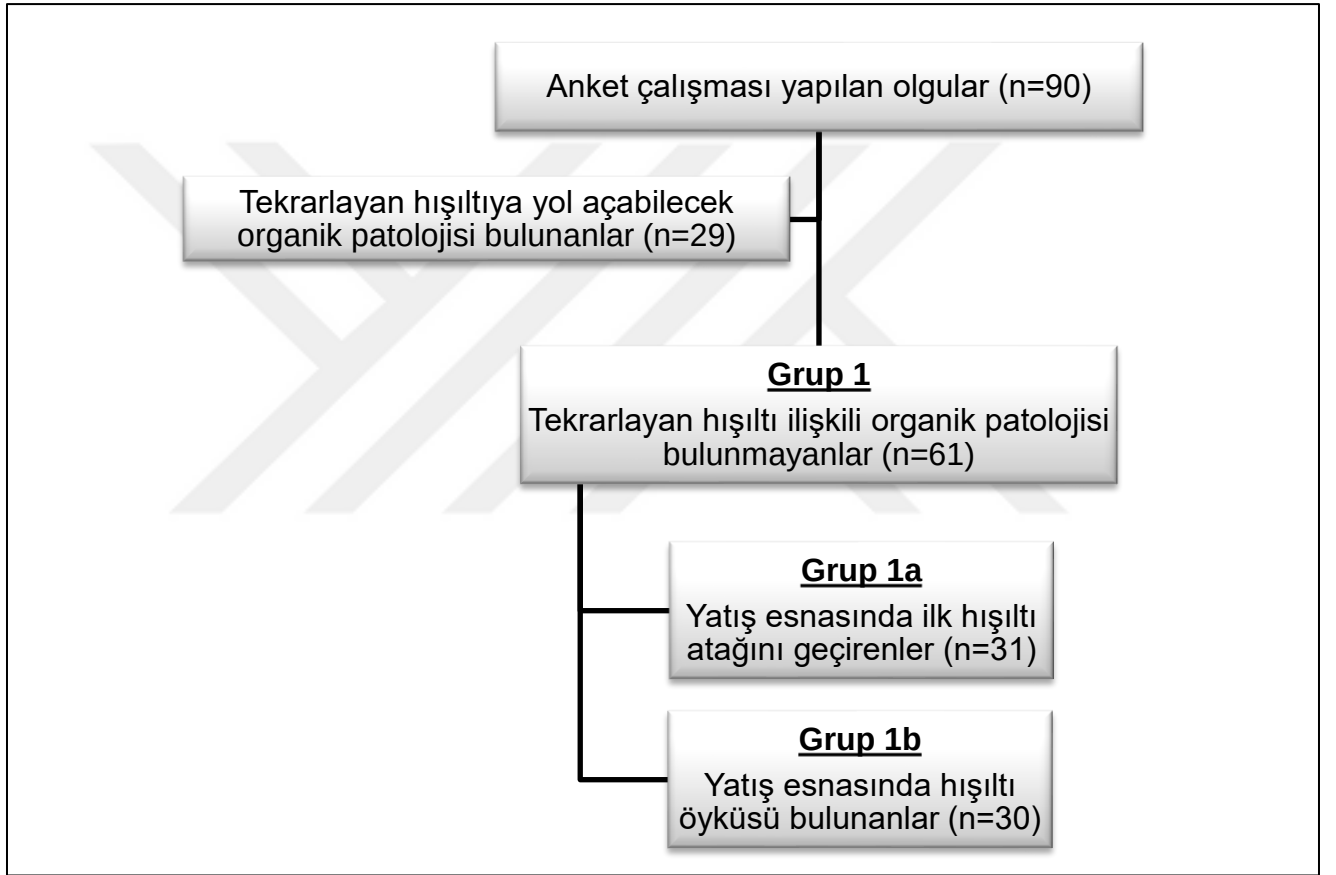
Isınma Yöntemi	Olgu sayısı (n)	Olgu yüzdesi (%)
Kalorifer	44	48,9
Kömür sobası	29	32,2
Klima	9	10
Elektrikli ısıtıcı	2	2,2

Hastane bilgi sisteminden yatış sonraki poliklinik başvuruları incelenen ve deri prick testi ve / veya spesifik IgE tetkikleri yapılmış olan 48 olgunun sonuçları değerlendirildi. Bu olgulardan 8'inin (%5,6) atopisi mevcuttu, 40 olguda ise (%33,3) atopi saptanmadı.

Tekrarlayan Hışıltı Varlığı ve İlişkili Faktörler

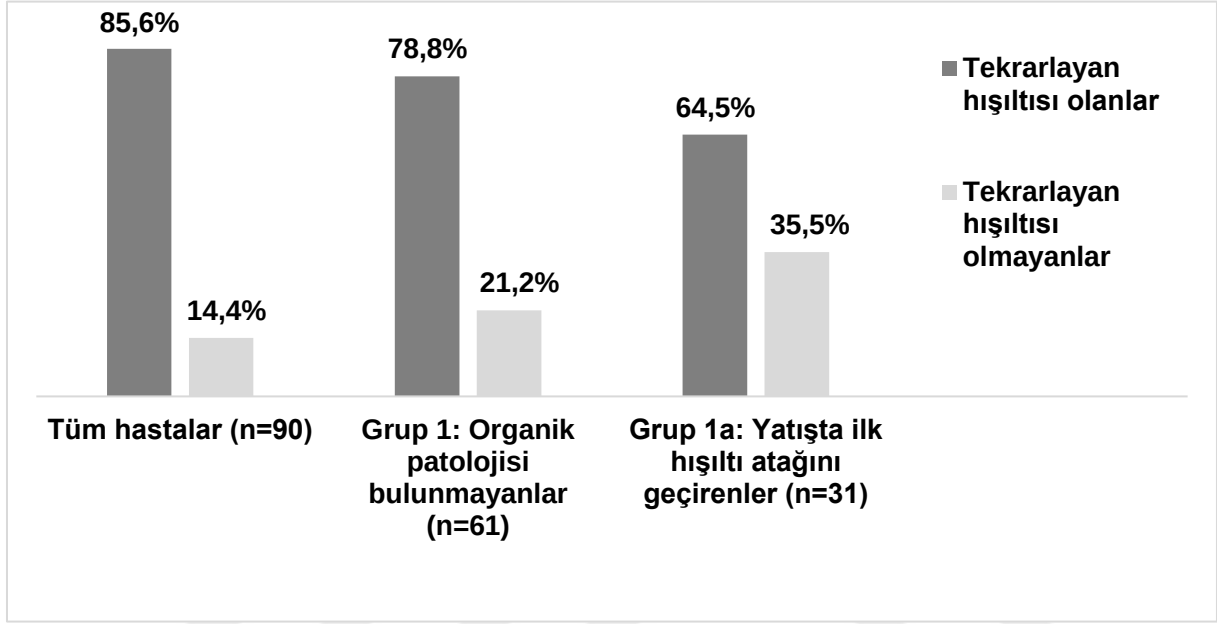
Anne babalarına anket çalışması uygulanan 90 olgu anket çalışması esnasında 2 – 9 yaş aralığında bulunmakta olup ortalama yaş 4 (25 persentil değeri 3 yaş, 75 persentil değeri 6 yaş) olarak saptandı. 77 olguda (%85,6) tekrarlayan hışıltı öyküsü bulunduğu 13 olguda ise (%14,4) tekrarlayan hışıltı bulunmadığı öğrenildi. Tekrarlayan hışıltısı bulunan hastalar değerlendirildiğinde bunlardan 29 olgunun tekrarlayan hışıltı nedeni olabilecek organik patolojileri bulunduğu saptandı. Söz konusu hastalarda bulunduğu öğrenilen hastalıkların başında bronkopulmoner displazi (11 olguda), kistik fibrozis (7 olguda) ve doğumsal kalp hastalıkları (5 olguda) gelirken hipogammaglobulinemi, laringomalazi, trakeoözofageal fistül, surfaktan protein C eksikliği, Candle sendromu, konjenital myasteni saptanan diğer patolojiler olarak sayılabilir.

Tekrarlayan hışıltının değerlendirilmesi amacıyla anket çalışmasına alınan 90 olgunun %32,2 (n=29) gibi azımsanamayacak bir bölümünde tekrarlayan hışıltıya yol açabilecek organik patolojiler bulunması nedeniyle hastalar, bağımsız değişkenlerin tekrarlayan hışıltı ile etkisinin araştırılması için belli gruplara ayrıldı. Olgular tekrarlayan hışıltıya yol açabilecek organik patolojileri olup olmasına ve yatış esnasında ilk hışıltı atağı olup olmasına göre gruplandırıldı. Olguların gruplandırma şeması şekil 5'te gösterilmiştir.



Şekil 5: Çalışmamızdaki olguların gruplandırılma şeması

Tekrarlayan hışıltı ilişkili organik patolojisi bulunan hastalar çıkarıldığında ise tekrarlayan hışıltı sıklığı grup 1'de %78,8 (n=48) grup1a'da ise %64,5 (n=20) olarak belirlendi. Olgularımızda tekrarlayan hışıltı sıklıkları şekil 6'da gösterilmiştir.



Şekil 6: Olgularımızda tekrarlayan hışıltı sıklığı

Hastalar ve çevresel faktörler ile ilişkili bağımsız değişkenlerin (cinsiyet, doğum zamanı, doğum şekli, kronik hastalık öyküsü, ailede alerjik hastalık öyküsü, evde sigara içen birey varlığı, annenin gebelikte sigara öyküsü, evde yünlü eşya varlığı, evde hamamböceği varlığı, evde küf / rutubet varlığı, evde hayvan besleme öyküsü, kömür sobası ile ısınma öyküsü, astım prediktivite indeksi) tekrarlayan hışıltı ilişkili organik patolojisi bulunmayan hasta grubunda (grup 1) tekrarlayan hışıltı varlığıyla ilişkisi incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunan tek bağımsız değişken doğum şekli olarak saptandı. Sezaryen ile doğan olgularda tekrarlayan hışıltı anlamlı olarak daha sık bulundu (Ki – kare testi, $p=0,041$).

Astım prediktivite indeksi ve bileşenlerinin (anne ya da babada doktor tanılı astım, doktor tanılı atopik dermatit, aeroallerjen duyarlılığı, besin alerjisi varlığı ve ataklarda eozinofili) ayrı ayrı tekrarlayan hışıltı ile ilişkisi değerlendirildiğinde anlamlı ilişkiye rastlanmadı ($p>0,05$).

Tekrarlayan hışıltısı bulunan olguların yatışı sırasındaki ortalama yaşı 11 ay, bulunmayanların ise 7 ay olarak saptandı. ASYE nedeniyle hastaneye yatış esnasındaki yaş ile tekrarlayan hışıltı arasında anlamlı ilişkiye rastlanmadı (Mann Whitney-U testi, $p=0,584$).

Tekrarlayan hışıltısı olanların ortalama kardeş sayısı 1, olmayanların ise 2 olarak bulunurken kardeş sayısı tekrarlayan hışıltısı olmayanlarda anlamlı olarak daha fazlaydı (Mann Whitney-U testi, $p=0,010$).

Tekrarlayan hışıltı ilişkili organik patolojisi olmayan hastalarda (grup 1) hastaneye yatış döneminde saptanan virüslerin tekrarlayan hışıltı ile ilişkisi değerlendirildiğinde, RV/EV saptanan olgularda diğer virüs saptanan olgulara göre tekrarlayan hışıltı anlamlı olarak daha fazla (Ki – kare testi, $p=0,046$) bulundu. Yatış esnasında ilk hışıltı atağını geçiren olgularda (grup 1a) ise anlamlı ilişkiye rastlanmadı (Fisher'in kesin testi, $p=0,128$). Respiratuvar pikornavirüsler (RV/EV ve rinovirüs) ile enfekte olgular diğer virüsler saptanmış olgularla karşılaştırıldığında ise tekrarlayan hışıltı varlığı açısından anlamlı farklılık bulunmadı (Grup 1 için Ki – kare testi, $p=0,134$, Grup 1a için Fisher'in kesin testi, $p=0,258$).

Bağımsız değişkenlerden sezaryen doğum (OR:5,7, $p=0,018$, %95 GA:1,350 - 23,872), evde sigara içen birey varlığı (OR:6,9, $p=0,076$, %95 GA:0,817 - 58,416) ve evde hayvan besleme öyküsü (OR:8,1, $p=0,021$, %95 GA:1,376 - 47,208) çoklu değişken lojistik regresyon analizine alındığında (Tablo 13) güven aralığı geniş olmakla beraber sezaryen ile doğumun tekrarlayan hışıltı riskini 5,7 kat artırdığı saptandı.

Tablo 13: Tekrarlayan hışıltı için risk faktörü olan bağımsız değişkenlerin lojistik regresyon analizi

Bağımsız Değişkenler	OR	p	%95 Güven Aralığı
Sezaryen ile doğum	5,7	0,018	1,350 - 23,872
Evde sigara içen birey varlığı	6,9	0,076	0,817 - 58,416
Evde hayvan besleme öyküsü	8,1	0,021	1,376 - 47,208

Anket çalışması yapılan 90 olgu değerlendirildiğinde doktor tanılı alerjik rinit varlığı %11,1 ($n=10$) ve doktor tanılı atopik dermatit varlığı %6,7 ($n=6$) olarak saptandı. ISAAC anketinde alerjik rinit ve atopik dermatit tanımlayıcı sorularına evet yanıtı verenler ise sırasıyla %23,3 ($n=21$) ve %8,9 ($n=8$) olarak saptandı. Hasta ile ilgili ve çevresel bağımsız değişkenler ile hastaneye yatış dönemi esnasında saptanan

virüslerin alerjik rinit ve atopik dermatit varlığı ile ilişkisi değerlendirildiğinde anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

ISAAC Anketi Yanıtları

Çalışmamızdaki 90 olgunun ebeveynlerine ISAAC faz III 6/7 yaş anketi (78) uygulandı. Anket yapılan olguların ortanca yaşı 4 idi.

Ebeveynlerin ISAAC anketi astım sorularına verdikleri yanıtlara göre (tablo 14) olguların %58,9'u son bir yıl içinde hışıltı geçirmiş olup, son bir yılda olguların %44,4'ünde 1 – 3 atak, %11,1'inde 4 – 12 atak, %4,4'ünde ise 12 ve daha fazla hışıltı atağı geçirilmişti. Doktor tanılı astım oranı %13,3 iken olguların %25,6'sında son bir yılda enfeksiyon dönemleri haricinde de geceleri kuru öksürük bildirildi.

Tekrarlayan hışıltıya yol açabilecek organik patolojisi bulunan olgular çıkarıldığında geri kalan 61 olguda (grup 1) son bir yılda hışıltı %44,3 olarak saptanmış olup %32,8'inde 1 – 3 atak geçirildiği saptandı. Bu grupta enfeksiyon olmaksızın geceleri hışıltı oranı %23 olarak bildirildi.

Hastaneye yatış esnasında ilk hışıltı atağını geçiren olgu grubunda (grup 1a) ise son bir yıl içinde hışıltı oranı %38,4 olup hışıltısı olan olguların neredeyse tamamı son bir yıl içinde 1 – 3 atak geçirmişti. Söz konusu hasta grubunda astım tanısı %6,4, egzersizle hışıltı %12,8 ve enfeksiyon dönemleri dışında gece kuru öksürük oranı %19,2 olarak saptandı.

Tablo 14: Ebeveynlerin ISAAC faz III anketi astım sorularına verdikleri yanıtlar

		Tüm olgular (n=90)		Grup 1 (n=61)		Grup 1a (n=31)	
Astım Soruları	Yanıt	n	%	n	%	n	%
Çocuğunuzun hiç hışıltı ya da hırıltısı oldu mu?	evet	90	62,5	59	96,8	29	92,8
	hayır	0	0,0	2	3,3	2	6,4
Çocuğunuzun son bir yıl içinde hışıltı ya da hırıltısı oldu mu?	evet	53	58,9	27	44,3	12	38,4
	hayır	37	41,1	34	55,8	19	60,8
Çocuğunuz son bir yıl içinde kaç kez hışıltı atağı geçirdi?	hiç	36	40,0	33	54,1	18	57,6
	1-3 kez	40	44,4	20	32,8	12	38,4
	4-12 kez	10	11,1	6	9,8	1	3,2
	12'den fazla	4	4,4	2	3,3	0	0,0
Son bir yıl içinde çocuğunuzun ortalama ne sıklıkla hışıltı nedeniyle uykusu bölündü?	hiç	85	94,4	58	95,1	31	99,2
	haftada bir gece veya daha az	4	4,4	3	4,9	0	0,0
	haftada bir veya iki gece	1	1,1	0	0,0	0	0,0
Son bir yıl içinde çocuğunuzun hışıltısı hiç konuşmasını zorlaştıracak (bir iki kelimeden fazla söyleyemeyecek) kadar ciddi oldu mu?	evet	2	2,2	1	1,6	1	3,2
	hayır	87	97,8	59	96,8	30	96,0
Çocuğunuza hiç astım tanısı kondu mu?	evet	12	13,3	9	14,8	2	6,4
	hayır	78	86,7	52	85,3	29	92,8
Son bir yıl içinde çocuğunuzda hiç egzersiz sonrası hışıltı duydunuz mu?	evet	15	16,7	9	14,8	4	12,8
	hayır	75	83,3	52	85,3	27	86,4
Son bir yıl içinde çocuğunuzda enfeksiyon dönemleri haricinde hiç geceleri kuru öksürük oldu mu?	evet	23	25,6	14	23,0	6	19,2
	hayır	67	74,4	47	77,1	25	80,0

ISAAC anketi rinit sorularına ebeveynlerin verdiği yanıtlar tablo 15'te belirtilmiştir.

Tablo 15: Ebeveynlerin ISAAC faz III anketi rinit sorularına verdikleri yanıtlar

Rinit Soruları	Yanıt	n	%
Çocuğunuzda hiç hapşırık, burun akıntısı veya burun tıkanıklığı oldu mu? (Grip veya enfeksiyon olmaksızın)	evet	21	23,3
	hayır	69	76,7
Çocuğunuzda son bir yıl içinde hapşırık, burun akıntısı veya burun tıkanıklığı oldu mu? (Grip veya enfeksiyon olmaksızın)	evet	17	18,9
	hayır	73	81,1
Son bir yıl içinde çocuğunuzda burunla ilgili şikayetlerle birlikte gözlerde sulanma – kaşıntı oldu mu?	evet	12	13,5
	hayır	77	86,5
Son bir yıl içinde çocuğunuzda burunla ilgili şikayetler hangi aylarda oldu?	kış	20	60,6
	ilkbahar	7	21,2
	yaz	1	3,0
	sonbahar	5	15,1
Son bir yıl içinde burunla ilgili şikayetler çocuğunuzun günlük aktivitelerinde ne sıklıkla bölünmeye yol açtı?	hiç	13	72,2
	biraz	3	16,7
	orta	1	5,6
	oldukça	1	5,6
Çocuğunuz hiç saman nezlesi (bahar nezlesi) geçirdi mi?	evet	20	22,2
	hayır	70	77,8

Olguların %22,2'sinde aileler tarafından bahar nezlesi tanımlandı. Egzersizle hışıltı tanımlanan ve enfeksiyon olmaksızın gece öksürüğü öyküsü bulunan olgularda bahar nezlesi anlamlı olarak daha sık bulundu (sırasıyla Fisher'in kesin testi $p<0,01$, Ki – kare testi, $p=0,01$). Ailede alerjik hastalık öyküsü bulunanlarda bahar nezlesi anlamlı olarak daha sık tariflendi (Ki – kare testi, $p=0,01$). Doğum şekli, ebeveynlerde astım öyküsü, ev içi alerjen maruziyeti (hayvan besleme, yünlü eşya, hamaböceği varlığı), ev içi biyokütle yakıt dumanı maruziyeti ve ASYE ile yatış esnasında saptanan virüs ile bahar nezlesi öyküsü varlığı arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

ISAAC anketi egzama sorularına ebeveynlerin verdiği yanıtlar tablo 16'da belirtilmiştir.

Tablo 16: Ebeveynlerin ISAAC faz III anketi egzama sorularına verdikleri yanıtlar

Egzama Soruları	Yanıt	n	%
Çocuğunuzda hiç altı ay süreyle gelip geçen kaşıntı ve döküntü oldu mu?	evet	10	11,0
	hayır	80	88,0
Son bir yıl içinde çocuğunuzda hiç kaşıntı ve döküntü oldu mu?	evet	4	4,4
	hayır	86	94,6
Kaşıntı ve döküntü hiç şu bölgelerde oldu mu? (El bilekleri, dizlerin arkası, dizlerin üstü, popo, boyun – kulak ve göz çevresi)	evet	8	8,8
	hayır	78	85,8
Kaşıntı ve döküntü ilk ne zaman başladı?	2 yaşın altında	8	8,8
	2 – 4 yaş arası	0	0,0
	5 yaş ve sonrasında	1	1,1
Son bir yıl içinde kaşıntı ve döküntü tamamen kayboldu mu?	evet	7	7,7
	hayır	1	1,1
Son bir yıl içinde kaşıntı ve döküntü ortalama ne sıklıkla çocuğunuzun uyumasına engel olmuştur?	hiç	8	8,8
	haftada bir gece veya daha az	0	0,0
	haftada bir gece veya daha fazla	0	0,0
Çocuğunuza hiç egzama teşhisi kondu mu?	evet	2	2,2
	hayır	88	96,8

Ebeveynlerin döküntü süresi ve yerleşimi ile atopik dermatit tanımlama oranı %8,8 olarak saptanmış olup hasta ile ilgili ve çevresel bağımsız değişkenler ve ASYE esnasında saptanan virüs tipi ile atopik dermatit varlığı arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

5. TARTIŞMA

Çocuklarda Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları, Epidemiyoloji, Risk Faktörleri, Viral Etkenler ve Klinik Seyir

Alt solunum yolu enfeksiyonları, çocuklarda önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Özellikle küçük çocuklarda alt solunum yolu enfeksiyonlarının bronşiyolit ve pnömoni olarak birbirinden ayrımı ve etiyolojinin viral veya bakteriyel olup olmadığının da klinik olarak ayrımı oldukça zordur (79). Viral enfeksiyonların doğru ve hızlı tanımlanmasındaki eksiklikler ve ciddi bakteriyel enfeksiyon varlığı şüphesi nedeniyle küçük bebekler çoğunlukla hastaneye yatırılarak antibiyotik tedavisi altına alınmaktadır. Solunum yolu enfeksiyonlarının tanısında virolojik testler epidemiyolojik çalışmalarda faydalı olmasının yanı sıra gereksiz tanısal testler ve hastaneye yatışların önlenmesi, hastanede kalış süresinin azaltılması, gereksiz antibiyotik tedavilerinden kaçınılması ve antibiyotik direncinin önlenmesi, antiviral tedavilerin zamanında başlanabilmesi ve hastane kökenli enfeksiyonların önlenmesi için uygun izolasyon önlemlerinin alınabilmesini sağlar (7).

Bu çalışmada 2011 – 2017 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi çocuk hastalıkları servisinde ASYE nedeniyle yatırılmış olan hastalarda solunum yolu virüslerine yönelik PZR incelemelerinin sonuçlarının değerlendirilmesi, etken virüslerin klinik ve prognozla ilişkisinin incelenmesi ve söz konusu hasta grubunda anket yoluyla tekrarlayan hışıltı ve astım, alerjik rinit ve atopik dermatit sıklığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Çocuklarda akut bronşiyolit ve pnömoni için iyi tanımlanmış risk faktörleri mevcuttur. Dünya Sağlık Örgütü'nün çocuklarda pnömoni için bildirdiği risk faktörleri arasında yetersiz anne sütü alımı, malnutrisyon, semptomatik HIV enfeksiyonu veya kızamık gibi immün sistemi zayıflatan hastalıklar ile odun veya gübre gibi biyokütle yakıtları ile ısınma yoluyla iç ortam hava kirliliği, kalabalık ortamda yaşama ve ebeveynlerin sigara içimi gibi çevresel faktörler sayılabilir (80).

Düşük ve orta gelirli ülkelerde beş yaşın altındaki çocuklarda akut alt solunum yolu enfeksiyonlarında mortalite için risk faktörlerini değerlendiren bir meta-analizde, iki aydan küçük bebeklerde mortalitenin yaklaşık beş kat arttığı gösterilmiştir (81). Çalışmamızda viral ASYE nedeniyle hastaneye yatırılan olgularda ortalama yaş 10 ay olarak saptanmış olup olguların büyük kısmı (%36,1) 12 ayın altında bulunmuştur.

Nair ve arkadaşları tarafından 2010 yılında dünya çapında 5 yaş altı çocuklarda ASYE nedeniyle yıllık hastaneye yatış ve mortalite insidansını saptamaya yönelik yapılan bir meta-analizde, tüm yaş gruplarında ve bölgelerde ciddi ASYE nedeniyle başvuruların erkeklerde daha sık olduğu bildirilmiştir (82). Jackson ve arkadaşlarının çocuklarda ciddi ASYE için risk faktörlerini tayin etmek amacıyla yaptığı bir meta-analizde ise erkek cinsiyet ile ASYE arasındaki ilişki çelişkili bulunmuştur (83). Düşük ve orta gelirli ülkelerde beş yaşın altındaki çocuklarda akut alt solunum yolu enfeksiyonlarının değerlendirildiği bir meta-analizde, 20385 çocuk ile yapılan 23 çalışmada kız cinsiyetin mortalite oranlarında %15'lik bir artışa yol açtığı bildirilmiştir (81). Cinsiyetin ASYE ile ilişkisi konusunda çelişkili bilgiler mevcuttur. Çalışmamızdaki olguların %40,3'ü kız, %59,7'si erkekti.

Çocuklarda ASYE ile ilgili meta-analiz çalışmalarında düşük doğum ağırlığı (<2500 gr), çocuklarda ciddi alt solunum yolu enfeksiyonları için anlamlı bir risk faktörü olarak tanımlanmış olup mortalitede yaklaşık 2,8 kat artışla ilişkilendirilmiştir (81, 83). Anket çalışmasına katılmış olgularımızın %20'si düşük doğum ağırlığına sahipti.

Çocuklarda ASYE ile ilgili meta-analiz çalışmalarında, yaşamın ilk dört ayında yalnızca anne sütü alımının sağlanamaması çocuklarda ciddi ASYE için anlamlı bir risk faktörü olarak tanımlanmış olup yetersiz emzirme mortalitede yaklaşık 1,8 kat artışla ilişkilendirilmiştir (81, 83). Hastalarımızda ortanca anne sütü alma süresi 10 ay olarak saptandı.

Anne karnında ve süt çocukluğu döneminde sigara dumanı maruziyetinin çocuklarda pnömoni riskini artırdığı bilinmektedir. Ebeveynlerin sigara dumanına maruz kalmanın çocuklarda ağır pnömoni riskini artırdığı, kötü prognoz ve artmış mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Olgularımızın %67,8'inde evde sigara içen birey mevcutken %7,8'inde ise annenin gebelikte sigara içme öyküsü vardı. Türkiye'nin de bulunduğu 192 ülkeden 2004 yılına ait verilerin değerlendirildiği retrospektif bir analizde, küçük çocukların %40'ının evde sigara dumanına maruz kaldığı ve sigara dumanı maruziyetinin beş yaş altı ölümlerin %28'ine ve çocuklarda yılda beş milyondan fazla ASYE vakasına katkıda bulunduğu bildirilmiştir (84). Tütün dumanına ek olarak partikül maddeler, ev içi katı yakıtlardan gelen dumanlar ile akarlar, küfler ve evcil hayvan alerjenleri de solunum yolu savunma mekanizmaları henüz olgunlaşmamış olan çocuklarda hava yolları ve alveollerde inflamasyona yol açarak alt solunum yolu enfeksiyonlarının sıklık ve şiddetini artırmaktadır (85). Tüm dünyada

ailelerin yarısından fazlasının hala kömür, odun, gübre gibi biyokütle yakıtları ile ısındığı bildirilmektedir (86). Çalışmamızda kömür sobası ile ısınma %32,2, evcil hayvan besleme %11,1 ve ev içi küf ve rutubet maruziyeti %12,2 oranında saptanmıştır.

Yaşamın ilk yıllarında prematüre bebeklerde (özellikle bronkopulmoner displazisi bulunanlarda) daha fazla solunum yolu hastalığı görülür ve term bebeklere göre daha sık hastaneye yatırılırlar ki hastaneye yatışların en sık nedeni de alt solunum yolu enfeksiyonlarına bağlı solunum sıkıntısıdır. Prematüre bebeklerin yetersiz akciğer fonksiyonları ve yetersiz maternal antikör geçişi nedeniyle alt solunum yolu enfeksiyonlarına yatkın oldukları bilinmektedir (85). Hastalarımızın %27,8'i preterm doğum öyküsüne sahipken %12,2'sinde bronkopulmoner displazi mevcuttu.

ASYE riskini artıran kronik hastalıkların başlıcaları gastro-özofageal reflü, kalp yetmezliği ile seyreden konjenital kalp hastalıkları, kistik fibrozis ve solunum yollarının konjenital malformasyonları olarak sayılabilir. Nörolojik bozuklukları olan çocuklar, anti-epileptik ilaçlara bağlı artan mukus sekresyonu, hipotoni nedeniyle zayıf mukosilyer klirens, gastro-özofageal reflü varlığı, yutma koordinasyonunda bozukluk ve öksürük refleksinde bozulma nedeniyle alt solunum yolu enfeksiyonlarına yatkındırlar (85, 87). Olgularımızın %51,1'inde saptanan kronik hastalıkların başlıcaları doğumsal kalp hastalığı (%10), epilepsi (%10) ve kistik fibrozis (%6,7) olarak sayılabilir.

Çocukluk yaş grubunda ASYE tanısında viral testlerin kullanımı, influenza gibi spesifik tedavisi bulunan etkenlerin tespit edilebilmesi, antibiyotik kullanımının azaltılması ve nozokomiyal bulaşların önlenmesi gibi faydaları nedeniyle önerilse de son çalışmalar bu konuda çelişkili bulgular sunmaktadır. Van de Pol ve arkadaşları tarafından yapılan çok merkezli bir pediatrik çalışmada, solunum yolu enfeksiyonu vaka senaryoları üzerinden hekimlerle yapılan görüşmelerde viral PZR test sonuçlarının antibiyotik tedavisi tercihini azalttığı ancak aynı hekimlerin gerçekte PZR test sonuçlarına göre antibiyotik kullanma tercihlerini değiştirmedikleri gözlenmiştir (88). Bir Cochrane derlemesinde ise acil serviste akut solunum yolu enfeksiyonu bulunan çocuklarda hızlı viral test sonuçlarının antibiyotik kullanımı, hastaların acil serviste kalış süresi ile kan ve idrar tetkikleri yapılması üzerine etkisi olmadığı ancak akciğer grafisi istenmesi oranlarını düşürdüğü saptanmıştır. Bu sonuçlar göstermektedir ki viral testlerin kullanımı uygunsuz antibiyotik kullanımının azaltmasında umut verici olabilir ancak bu konuda destekleyici kanıtlar henüz

yetersizdir (89). Hastalarımızda kültür kanıtlı bakteriyel koenfeksiyon olmamasına rağmen antibiyotik tedavisi alma oranı %90,3 olarak bulunmuştur. Viral ASYE bulunan çocuklarda antibiyotik kullanım oranının yüksekliğini iki yönden ele almak mümkündür. Öncelikle çocuklarda akut bronşiyolit ve pnömoni için mevcut tedavi rehberlerinde viral test sonuçlarında influenza saptanması durumunda eşlik eden bakteriyel enfeksiyonu düşündüren bulgular yoksa antibiyotik tedavisine devam edilmemesi önerilse de influenza dışındaki virüslerin tespit edilmesi durumunda antibiyotik tedavisinin verilip verilmemesi konusunda spesifik bir öneri yoktur (90). İkinci olarak da kantitatif PZR çalışması olmadan solunum yolu salgılarında viral PZR pozitifliği bulunmasının klinik olarak enfeksiyonun gerçek nedeni olup olmadığının ayırt edilmesi zordur. Rhedin ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, ASYE geçiren çocuklar ve asemptomatik kontrol grubunda viral PZR test sonuçları karşılaştırılmış, semptomatik olgularda RSV, metapnömovirus ve parainfluenza virüsleri anlamlı olarak daha fazla bulunmuş ve bu virüslerin saptanması durumunda hastalıktan sorumlu olduğu öne sürülmüştür. Aynı çalışmada bokavirüs, rinovirüs, adenovirüs, koronavirüs ve enterovirüsler ise asemptomatik kontrol grubunda daha sık saptanmış olup bu virüslerin enfeksiyon sonrası yayılımının uzun sürdüğü ve PZR testlerinde saptanması durumunda dikkatle değerlendirilmesi gerektiği belirtilmiştir (91). Viral PZR testlerinin kısa sürede sonuçlanmaması da tedaviyi yönlendirici etkilerinde kısıtlılık yaratan faktörlerdendir. Viral PZR testlerinin klinikle korelasyonu ve tedaviyi yönlendirici etkileri üzerine daha fazla kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda retrospektif olarak değerlendirilen hasta grubununun %72,9 (n=105) gibi büyük bölümü 2016 yılından önce hastanemizde yatmış olup PZR kitlerinin özelliği nedeniyle bu olgularda respiratuvar pikornavirüsler ayırt edilemediğinden RV/EV olarak bildirilmiş ve koronavirüs ve bokavirüs gibi nispeten daha yeni tanımlanmış olan solunum yolu virüsleri çalışılmadığından tespit edilememiştir. ASYE ile ilgili çalışmalarda saptanan virüslerin sıklıkları, virüslerin bölgesel dağılımları, kullanılan PZR yöntemlerinin saptayabildiği virüsler ve duyarlılıkları, komorbiditeleri olan hastaların çalışmaya dahil edilip edilmemesi gibi birçok faktöre bağlı olarak farklı bulunabilir. Örneğin RSV sıklığının çalışmamızda literatürdeki benzer çalışmalara (tablo 17) göre daha az olması (çalışmamızda %23,9, benzer çalışmalarda %22,3 – 61,2), hastanemizde RSV için nazofarengeal aspiratta hızlı antijen testinin ilk planda kullanılması ve RSV antijen testi pozitif saptanan

olgularda yüksek maliyeti nedeniyle çoğunlukla solunum yolu viral panel PZR testinin tercih edilmemesi ile ilişkili olabilir.

Ülkemizde alt solunum yolu enfeksiyonlarındaki viral etkenlerin moleküler yöntemlerle sıklığını saptamaya yönelik çalışmalar sınırlıdır. Çalışmamızın solunum yolu virüsleri için PZR testi yapılmış literatürdeki çalışmalarla karşılaştırılması tablo 17’de, ülkemizden çalışmalarla karşılaştırılması ise tablo 18’de belirtilmiştir.



Tablo 17: Çalışmamızda virüslerin dağılımının literatürdeki çalışmalarla karşılaştırılması

	Çalışmamız	Nicolai ve ark. (95)	Takeyama ve ark. (96)	Berce ve ark. (97)
Yöntem	ASYE ile hastaneye yatan olguların nazofarengeal sürüntü örneklerinde RT-PZR	ASYE ile hastaneye yatan olguların nazofarengeal örneklerinde RT-PZR	ASYE ile hastaneye yatan olguların nazofarengeal aspirat örneklerinde RT-PZR	ASYE ile hastaneye yatan olguların nazofarengeal sürüntü örneklerinde multipleks PZR
Çalışmaya alınan toplam hastaların özellikleri	1 – 36 ay arası 406 olgu	1 – 39 ay arası 201 olgu (ortanca yaş 3 ay)	<3 yaş 412 olgu	1 – 71 ay arası (ortanca yaş 18,8 ay) 278 olgu
PZR ile virüs saptanmayan olgu sayısı (%)	201 (%49,5)		177 (%43)	80 (%28,7)
PZR ile en az bir virüs saptanan olgu sayısı (%)	205 (%50,5)	201	235 (%57)	198 (%71,2)
Saptanan Virüslerin Dağılımı (%)				
RSV	23,9	61,2	48,5	27,7
Resp. pikornavirüsler	33,4	19,9		34,4
RV/EV	28,4	-		
Rinovirüs	5	19,9	18,3	33,7
Enterovirüsler		-		0,7
Parainfluenza	10,4	0	6,8	7,9
Adenovirüsler	10,4	0,5		5,4
Metapnömovirus	9,9	4,5	3,4	4
İnfluenza virüsler	8,1	1,9	8,9	2,5
Koronavirüsler	1,8	0,5		5
Bokavirüsler	1,4	2		11,8
Koenfeksiyonlar	9	11,4	14	%3,8

Tablo 18: Çalışmamızda virüslerin dağılımının ülkemizdeki çalışmalarla karşılaştırılması

	Çalışmamız	Akçalı ve ark.(92)	Sancaklı ve ark. (93)	Biçer ve ark. (94)
Yöntem	ASYE ile hastaneye yatan olguların nazofarengeal sürüntü örneklerinde RT-PZR	ASYE ile hastaneye yatan olguların boğaz sürüntü örneklerinde RT-PZR	ASYE ile hastaneye yatan olguların nazofarengeal sürüntü örneklerinde multipleks PZR	Akut üst ve ASYE bulguları ile hastaneye yatırılan olguların nazofarengeal aspirat örneklerinde multipleks PZR
Çalışmaya alınan toplam hastaların özellikleri	1 – 36 ay arası 406 olgu	0 – 10 yaş (ortalama yaş 14,6 ay) arası 160 olgu	0 – 12 ay 42 olgu, 13 – 36 ay 18 olgu, >36 ay 27 olgu	9 yaş (ortalama yaş 34,9 ay) altında 103 olgu
PZR ile virüs saptanmayan olgu sayısı (%)	201 (%49,5)	93 (%58,2)	28 (%32,2)	-
PZR ile en az bir virüs saptanan olgu sayısı (%)	205 (%50,5)	67 (%41,8)	59 (%67,8)	103 (%100)
Saptanan Virüslerin Dağılımı (%)				
RSV	23,9	52,2	22,3	32
Resp.	33,4	26,8	43,2	18,4
RV/EV	28,4	-	-	-
Rinovirüs	5	26,8	41,7	18,4
Enterovirüsler		-	1,49	-
Parainfluenza	10,4	1,4	5,9	19,4
Adenovirüsler	10,4	-	5,9	26,2
Metapnömovirüs	9,9	2,9	8,9	12,6
İnfluenza virüsler	8,1	-	4,4	12,6
Koronavirüsler	1,8	5	4,4	2,9
Bokavirüsler	1,4	-	4,4	0,95
Koenfeksiyonlar	9	11,9	13,5	20,6

Viral koenfeksiyonların insidansı, yapılan çalışmalarda çalışılan popülasyon ve test panellerine göre %14 – 44 gibi farklı oranlarda bildirilmektedir (98, 99). Çalışmamızdaki olguların %9’unda (n=13) nazofarengeal sürüntü örneklerinde birden fazla virüs saptandı. PZR testlerinin oldukça duyarlı olması, küçük miktarda viral nükleik asitleri dahi tespit edebilmesi ve iyileşme fazındaki viral enfeksiyonlarda viral yayılımın ne kadar süre devam ettiğinin her bir virüs için net olarak tanımlanmış olmaması nedeniyle PZR testlerinde saptanan viral koenfeksiyonların klinik olarak ne kadar anlamlı olduğunun değerlendirilmesi zordur (90). Viral koenfeksiyonların tek bir

virüsle oluşan enfeksiyonlardan daha ciddi seyredebileceği düşünülse de bu konudaki çalışmalar çelişkili sonuçlar vermektedir. Bazı çalışmalar viral koenfeksiyonların daha ciddi hastalık seyri ile ilişkili olduğunu gösterirken bazı çalışmalarda ise koenfeksiyon varlığı ile hastalık ciddiyeti arasında ilişki olmadığını saptanmıştır. Viral koenfeksiyonların hastalık ciddiyetine etkisi ile ilgili kantitatif PZR testleri ile yapılacak ileri araştırmalar daha sağlıklı fikir verebilir.

Viral yükün kantitatif PZR testleri ile tespiti ve hastalık seyri ile korelasyonunun tanımlanması da diğer bir çelişkili alandır. RSV gibi bazı virüslerin kısa bokavirüs gibi diğer bir kısmının ise uzun ömürlü olması kantitatif ölçümlerin sonuçlarını karmaşık hale getiren bir faktördür. Viral yükün hastalık ciddiyeti ile korele olduğunu gösteren çalışmalar bulunsa da bu korelasyonun saptanamadığı araştırmalar da mevcuttur. Viral yükün hastalık ciddiyeti ile ilişkisi henüz aydınlatılmış değildir (90).

Çalışmamızda respiratuvar pikornavirüs (RV/EV ve rinovirüs saptanan) saptanan olgularda diğer virüs saptanan olgulara göre beyaz küre ($p=0,011$) ve nötrofil sayısı ($p=0,021$) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Berce ve arkadaşlarının çalışmasında rinovirüs enfeksiyonlarında beyaz küre sayısı anlamlı olarak daha yüksek ($p=0,01$) bulunmuş olup Messacar ve arkadaşlarının RV/EV olarak bildirilen respiratuvar pikornavirüsler ile influenza virüsleri karşılaştırıldığı bir çalışmada, virüsler ile beyaz küre sayısı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (97, 100). RV/EV saptanan olgularımızda diğer virüs saptananlara göre yatış esnasında eozinofil sayısı anlamlı olarak daha yüksek ($p=0,035$) bulundu. Rinovirüs ilişkili alt solunum yolu enfeksiyonunun özellikle de ilk hışıltı atağı olan bebeklerde eozinofili ile ilişkisi iyi tanımlanmış bir durum olup bulgularımız literatürle uyumludur (101, 102).

Çalışmamızda influenza virüsleri saptanan olgularda diğer virüs saptanan olgulara göre lenfosit sayısı ($p=0,03$) anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Çocuklarda grip benzeri klinik ile başvuran hasta gruplarında yapılan çalışmalarda H1N1 saptanan olgularda lenfosit sayısı anlamlı olarak daha düşük saptanmış (103, 104), hatta Wang ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada influenza hızlı antijen testlerinin lenfopeni varlığı ile birlikte değerlendirilmesiyle yanlış negatiflik saptanan olgularda da influenza tanısı koyulabileceği önerilmiştir (104).

Çalışmamızdaki 144 hastadan 45'inde (%31,3) oksijen tedavisi verilmiş olup bunlardan 23'ünde (%16) yüksek akım nazal kanül, 18'inde (%12,5) ise entübasyon ve invaziv mekanik ventilasyon uygulanmıştır. El Kholy ve arkadaşları tarafından ciddi

viral ASYE nedeniyle hastaneye yatırılmış olan 380 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada ortalama yaşı 6 ay olarak bulunan olgularda oksijen tedavisi oranı %91,1 iken invaziv mekanik ventilasyon tedavisi oranı ise %7,3 olarak bildirilmiştir (105).

Çalışmamızda parainfluenza olgularında diğer virüsler saptanan olgulara göre oksijen tedavisi ihtiyacı anlamlı olarak daha az (parainfluenza olgularının %10'u, $p=0,04$) bulunmuştur. Berce ve arkadaşlarının çalışmasında da benzer bulgu elde edilmiş olup (parainfluenza olgularının %10'u, $p=0,04$) çoklu değişkenli lojistik regresyon analizi ile parainfluenza enfeksiyonunun daha az oksijen tedavisi ihtiyacı ile ilişkili olduğu ($p<0,01$) bildirilmiştir (97).

RV/EV saptanan olgularımızda diğer virüsler saptanan olgulara göre, oksijen ve mekanik ventilasyon tedavisi ihtiyacı anlamlı olarak daha az (Ki – kare testi, sırasıyla $p=0,023$ ve $p=0,012$) bulunmuştur. Messacar ve ark. tarafından hastanede yatan 629 olguda, çalışmamıza benzer yöntemle ayırt edilemeyip RV/EV olarak bildirilen respiratuvar pikornavirüslerin influenza virüs ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, RV/EV saptanan 427 olgunun %57,6'sında ve İnfluenza virüs saptanan 202 olgudan %61,9'unda hipoksemi bulunmuş. RV/EV grubu ile İnfluenza grubu arasında hipoksemi açısından anlamlı fark saptanmasa da ($p=0,34$) ortalama hipoksemi süresinin RV/EV grubunda anlamlı olarak ($p<0,01$) daha kısa (2 güne karşı 3 gün) olduğu bildirilmiştir. Ayrıca RV/EV olgularında non invaziv mekanik ventilasyon oranı %26,1 ve entübasyon oranı %29,5 saptanmış olup influenza grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır (100). Berce ve arkadaşlarının çalışmasında ise rinovirüs olgularının %39,1'inde oksijen desteği ihtiyacı saptanmış olup oksijen tedavisi ve mekanik ventilasyon desteği ile anlamlı ilişki bulunmadığı bildirilmiştir (97). Rinovirüs ilişkili ASYE kliniğinin oksijen ve mekanik ventilasyon desteği ile ilişkisine dair daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

RSV Dışı Viral Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları Nedeniyle Hastanede Yatan Olgularda Tekrarlayan Hışıltı Gelişimi ve İlişkili Faktörler

Yaşamın ilk yıllarında hem viral hem de bakteriyel solunum yolu enfeksiyonlarının tekrarlayan hışıltı ve astım riskinde artışa yol açtığı bilinmektedir (106). Çalışmamızda RSV dışı viral ASYE nedeniyle hastanede yatan tüm hasta grubunun %85,6'sında, tekrarlayan hışıltıya yol açabilecek organik patolojisi bulunmayanların %78,7'sinde ve hastaneye yatış esnasında ilk hışıltı atağını geçiren olguların %64,5'inde tekrarlayan hışıltı saptanmıştır. Tekrarlayan hışıltı ile

ilişkilendirilen cinsiyet, doğum zamanı, doğum şekli, anne sütü alım durumu, kardeş sayısı, ebeveynlerde astım varlığı, sigara dumanı maruziyeti, evde evcil hayvan besleme durumu ve ev içi küf ve rutubet maruziyeti gibi risk faktörleri çalışmamızda değerlendirilmiştir. Sezaryen ile doğan olgularda tekrarlayan hışiltı anlamlı olarak daha sık bulunmuştur (Ki – kare testi, $p=0,041$). Sezaryen ile doğumun çocukluk çağında astım riskini hafif-orta derece artırdığına dair kanıtlar mevcuttur ancak bu etkinin mekanizması net olarak anlaşılabilmiş değildir (68). Sezaryen ile doğumun yenidoğanın mikrobiyomunda değişikliklere yol açarak astım patogenezinin katkıda bulunabileceği teorisi öne sürülmektedir (107). Menezes ve ark. tarafından Brezilya’da yapılmış bir doğum kohortu çalışmasında tekrarlayan hışiltı ile doğum şekli arasındaki ilişkiye dair net kanıtlar elde edilemediği ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamasa da sezaryen ile doğan kız çocuklarında hışiltı gelişme riskinde artış gözlemlendiği bildirilmiştir (108). Sezaryen ile doğumun astım gelişimi riski üzerine etkisini araştıran başka bir kohort çalışmasında ise sezaryen ile doğumun vajinal yolla doğuma göre astım riskini anlamlı olarak artırdığı ve membran rüptünden önce sezaryen yapılmasının membran rüptürü sonrası yapılmasına göre riski daha çok artırdığı (mikrobiyom değişikliği teorisini destekler şekilde) gösterilmiştir (107).

Just ve arkadaşları tarafından tekrarlayan hışiltısı olan bebeklerde yapılan bir kohort çalışmasında, ilk bir yaşta evde üçten fazla kardeş varlığı persistan hışiltı için koruyucu bir faktör olarak bulunmuştur (109). Çalışmamızda da tekrarlayan hışiltısı olanlarda ortalama kardeş sayısı daha az ($p=0,010$) bulundu.

Yaşamın ilk yıllarında hastaneye yatış gerektiren alt solunum yolu enfeksiyonlarının tekrarlayan hışiltı ve astım riskini artırdığı bilinmektedir. RSV söz konusu olgularda en sık sorumlu ajan olması nedeniyle çalışmalarda ilk odak olmuş ve tekrarlayan hışiltı ile ilişkisi iyi tanımlanmıştır (23). Son yıllarda viral enfeksiyonlarının tanısında moleküler yöntemlerin gelişmesiyle rinovirüslerin alt solunum yolu enfeksiyonlarında da önemli bir ajan olduğu ve rinovirüs ile solunum yolu enfeksiyonu geçirmenin tekrarlayan hışiltı ve astım riskinde artışa neden olduğu anlaşılmıştır (36). RSV ve rinovirüs dışındaki solunum yolu virüslerinin tekrarlayan hışiltı ve astım ile ilişkisi hakkında henüz yeterli kanıtlar mevcut değildir. Tekrarlayan hışiltı ilişkili organik patolojisi olmayan hastalarımızda (grup 1) hastaneye yatış döneminde RV/EV saptananlarda diğer virüs saptanan olgulara göre tekrarlayan hışiltı anlamlı olarak daha fazla (Ki – kare testi, $p=0,046$) bulundu. Yatış esnasında ilk hışiltı atağını geçiren

olgularda (grup 1a) ise anlamlı ilişkiye rastlanmadı (Fisher'in kesin testi, $p=0,128$). Çalışmamızdaki gibi pikornavirüslerin tanımlanamayıp RV/EV olarak belirtildiği Messacar ve arkadaşlarının çalışmasında olguların tekrarlayan hışıltı ve astım gelişimi açısından izlemi söz konusu değildir. Söz konusu çalışmada RV/EV saptanan olgularda influenza olgularına göre astım tanısı bulunanlar daha az olmasına rağmen yatış esnasında RV/EV olgularının anlamlı olarak hışıltılarının daha belirgin ve bronkodilatör tedavi (inhale albuterol ve steroidler) ihtiyaçlarının daha fazla olduğu bildirilmiştir (100).

Çalışmamızda rinovirüsler yalnızca 2016 yılında ayrı olarak tanımlanabildiği ve 2016 yılında yatan söz konusu hasta grubunda ($n=39$, %27) enfeksiyon ile yatıştan sonra anket yapılan döneme kadar geçen süre diğer olgulara göre haliyle daha kısa olduğu için rinovirüs olgularında tekrarlayan hışıltı ile bağlantının saptanamamış olması mümkündür. Tekrarlayan hışıltıya yol açabilecek organik hastalığı bulunan olgularımızın nispeten fazla (%32,2, $n=29$) ve yatış esnasında ilk hışıltı atağını geçiren olgularımızın sayıca az (%34,4, $n=31$) olması ve kontrol grubumuz olmaması, çalışmamızın tekrarlayan hışıltı gelişiminde ASYE ile hastaneye yatış ve sorumlu viral etkenlerin etkisini değerlendirmek konusunda gücünü kısıtlamaktadır. ASYE nedeniyle hastaneye yatırılan çocuklarda hastalık ciddiyetinin izlenebilmesi için kullanılan birçok skrolama sistemi mevcutsa da benimsenen ve rutin kullanılan bir sistem olmaması, çalışmamızın retrospektif dizaynı nedeniyle yatış dönemindeki klinik gidişle ilgili verilerimizin kısıtlı ve subjektif olmasına yol açmaktadır. Çalışma grubumuzdaki olguların ebeveynlerine anket yapıldığı esnadaki ortalama yaşı 4 olup geçici hışıltı veya astım tanısı koyulabilmesi açısından sınırda bir yaştır. Çalışmamızın ASYE ile hastaneye yatış sonrası objektif bir klinik izleme değil anket çalışmasına dayalı olması ve hastaneye yatış ile anket yapılan dönem arasındaki sürenin olgular arasında değişken olması da çalışmamızın kısıtlılıklarındandır.

RSV Dışı Viral ASYE Nedeniyle Hastanede Yatan Olgularda ISAAC Anketi İle Alerjik Hastalıkların Sıklığının Değerlendirilmesi

Alerjik hastalıkların prevalansını değerlendirmeye yönelik çalışmalar genellikle semptomlar, risk faktörleri ve doktor tanımlarını sorgulayan anket çalışmalarına dayanır. Anket çalışmalarında sosyolojik yapı, sağlık hizmetlerinin durumu, eğitim durumu, dil, algılama ve hatırlama gibi pek çok faktör çalışma sonuçlarına etki edebilmektedir. Alerjik hastalıkların epidemiyolojisinin değerlendirilmesi iklim, çevre koşulları gibi

bölgesel değişkenler ve uygulanan yöntemlerin farklı sonuçlar verebilmesi nedeniyle oldukça zordur. ISAAC protokolü dünya genelinde prevalans çalışmalarında en yaygın kullanılan yöntemlerden biri olup çalışmamızda da ISAAC faz III protokolünün 6 – 7 yaş çocukların ebeveynlerine yönelik olan astım, rinit ve egzama soruları kullanılmıştır (78).

Çalışmamızda ISAAC anketi astım sorularına verilen yanıtlarda altta yatan hastalıkların etkisini devreden çıkarmak amacıyla tekrarlayan hışıltıya yol açabilecek organik patolojisi bulunmayan olgulardaki (n= 61) yanıtların üzerinde durulmuştur. Son bir yılda hışıltı olguların %44,3'ünde olarak saptanmış olup %32,8'inde 1 – 3 atak geçirildiği bildirilmiştir. Bu grupta doktor tanılı astım oranı %14,8, enfeksiyon olmaksızın geceleri kuru öksürük oranı %23 ve egzersizle hışıltı oranı %14,8 olarak bulunmuştur. Hastaneye yatış esnasında ilk hışıltı atağını geçiren olgu grubunda ise son bir yıl içinde hışıltı oranı %38,4 olup hışıltısı olan olguların neredeyse tamamı son bir yıl içinde 1 – 3 atak geçirmişti. Söz konusu hasta grubunda astım tanısı %6,4, egzersizle hışıltı %12,8 ve enfeksiyon dönemleri dışında gece kuru öksürük oranı %19,2 olarak saptanmıştır. Ülkemizde ISAAC faz II yöntemi ile 6 – 7 yaş çocuklarda yapılan çalışmalarla doktor tanılı astım prevalansı %6,5 ila 17,3 aralığında bulunmuştur (110, 111, 112). Literatürde viral ASYE ile hastaneye yatırılan olgularda tekrarlayan hışıltı ve astım açısından izlem yapılmış çalışmalarda virüslerin etkileri ve risk faktörlerine odaklanılmış olup söz konusu hasta grubunda tekrarlayan hışıltı ve astım prevalansına yönelik daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda doktor tanılı alerjik rinit sıklığı %11,1 iken olguların %22,2'sinde aileler tarafından bahar nezlesi tanımlandı. Ailede alerjik hastalık öyküsü bulunanlarda bahar nezlesi anlamlı olarak daha sık tariflendi (Ki – kare testi, p=0,01). ISAAC faz III çalışmasına göre 6 – 7 yaş çocuklarda alerjik rinit prevalansı ülkelere göre %2,2 – 27,8 arasında değişkenlik göstermektedir. Ülkemizde de benzer şekilde söz konusu yaş grubunda farklı çalışmalarda alerjik rinit sıklığı %2,9 – 43,5 arasında bildirilmiştir (113).

6. SONUÇ

Çalışmamız RSV dışı viral ASYE nedeniyle hastaneye yatan olgularda respiratuvar pikornavirüslerin (rinovirüsler ve enterovirüsler) önemli bir etken olduğunu göstermiştir. Olgularımızın büyük bölümünde etkenin respiratuvar pikornavirüs (%48,6) olması ve tekrarlayan hışıltının %85,6 gibi yüksek oranda saptanması, rinovirüslerin tekrarlayan hışıltı ve astım patogenezindeki rolüyle uyumlu bir bulgudur. Rinovirüslerle ciddi ASYE geçiren hastaların bu açıdan uzun vadede dikkatle izlenmesi gerekmektedir.



7. KAYNAKLAR

1. Levels & Trends in Child Mortality Report 2017 Estimates Developed by the UN Inter-agency Group for Child Mortality Estimation United Nations, 2017.
2. Revised WHO classification and treatment of pneumonia in children at health facilities: evidence summaries, 2014.
3. Kelly MS, Sandora TJ. Community - Acquired Pneumonia. In: Kliegman R, (Eds). Nelson Textbook of Pediatrics. 20th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016:2088-2094.
4. Welliver R. Bronchiolitis and Infectious Asthma In: Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, Hotez P, Steinbach WJ, (Eds). Feigin & Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014:271-282.
5. Coates BM, Camarda LE, Goodman DM. Wheezing in Infants: Bronchiolitis In: Kliegman R, (Eds). Nelson Textbook of Pediatrics. 20th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016:2044-2049.
6. Bradley JS et al. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2011 Oct;53(7):e25-76.
7. Skevaki CL. et al. Microbiologic Diagnosis of Respiratory Illness: Practical Applications. In: Wilmott R. et al. (Eds). Kendig and Chernick's disorders of the respiratory tract in children. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012:399-423.
8. Crowe JE. Viral Pneumonia. In: Wilmott R, Chernick V, Boat T, Deterding R, Bush A, Ratjen F, (Eds). Kendig and Chernick's disorders of the respiratory tract in children. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012:453-460.
9. Umut S, Saryal SB ve ark. Türk Toraks Derneği Akut Bronşiyolit Tanı ve Tedavi Uzlaşısı Raporu, Türk Toraks Dergisi, 2009;Cilt 10:Ek 1.
10. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, et al. Clinical Practice Guideline: The Diagnosis, Management, and Prevention of Bronchiolitis. Pediatrics. 2015 Oct;136(4):782.
11. Bronchiolitis-associated hospitalizations among US children, 1980-1996.

12. Ali S, Klassen TP. Bronchiolitis. In: Wilmott R, Chernick V, Boat T, Deterding R, Bush A, Ratjen F, (Eds). Kendig and Chernick's disorders of the respiratory tract in children. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012:443-452.
13. Hodge D, Chetcuti PAJ. RSV: management of the acute episode. Paed Respir Rev 2002;1:215-20. Steiner RWP. Treating acute bronchiolitis associated with RSV. Am Fam Physician 2004;69:325-30.
14. Bialy L, Smith M, Bourke T, Becker L. The Cochrane Library and bronchiolitis: an umbrella review. Evid.-Based Child Health 2006;939-47.
15. King VJ, Viswanathan M, Bordley C, et al. Pharmacologic treatment of bronchiolitis in infants and children. Arch Pediatr Adolesc Med 2004;158:127-37.
16. Byington CL, Bradley JS. Pediatric Community - Acquired Pneumonia In: Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, Hotez P, Steinbach WJ, (Eds). Feigin & Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014:283-292.
17. Marostica PJC, Stein RT. Community - Acquired Bacterial Pneumonia. In: Wilmott R. et al. (Eds). Kendig and Chernick's disorders of the respiratory tract in children. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012:461-472.
18. World Health Organization, Pocket book of hospital care for children: guidelines for the management of common childhood illnesses, 2nd ed. 2013.
19. Tanır G, Aytekin C. Çocuklarda Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları, STED 2001;10(10):382-385.
20. Harris M. et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. Thorax. 2011 Oct;66 Suppl 2:ii 1-23.
21. Wheeler JG, Jacobs RF. Complications of Pneumonia. In: Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, Hotez P, Steinbach WJ, (Eds). Feigin & Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014:306-322.
22. Meissner HD, Hall CB Respiratory Syncytial Virus In: Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, Hotez P, Steinbach WJ, (Eds). Feigin & Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014:2407-2431.

23. Crowe JE. Respiratory Syncytial Virus In: Kliegman R, (Eds). Nelson Textbook of Pediatrics. 20th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016:1606-1609.
24. Meissner HC. Respiratory Syncytial Virus. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG, (Eds). Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2012:1130-1134.
25. Neilson KA, Yunis EJ. Demonstration of respiratory syncytial virus in an autopsy series. *Pediatr Pathol* 1990;10:491–502.
26. Dawood FS, Subbarao K, Fiore AE. Influenza Viruses In: Long SS, Pickering LK, Prober CG, (Eds). Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2012:1149-1159.
27. Cox NJ, Subbarao K. Influenza. *Lancet* 1999;354:1277–1282.
28. Mejías A, Ramilo O. Parainfluenza Viruses. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG, (Eds). Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2012:1121-1124.
29. Vainionpää R, Hyypia T. Biology of parainfluenza viruses. *Clin Microbiol Rev* 1994;7:265–275.
30. Frank AL, Taber LH, Wells CR, et al. Patterns of shedding of myxoviruses and paramyxoviruses in children. *J Infect Dis* 1981;144:433–441.
31. Van den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J, et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med*. 2001;7:719-724.
32. Kara A, Parlakay AÖ. Yeni solunum yolu virüsleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2010;53:59-65.
33. Williams JW, Crowe JE. Human Metapneumovirus. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG, (Eds). Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2012:1134-1137.
34. Crowe JE. Human Metapneumovirus In: Kliegman R, (Eds). Nelson Textbook of Pediatrics. 20th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016:1609-1611.

35. Pappas DE, Hendley JO. Rhinoviruses. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG, (Eds). Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2012:1186-1187.
36. Miller EK, Williams JV. Rhinoviruses. In: Kliegman R, (Eds). Nelson Textbook of Pediatrics. 20th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016:1612-1613.
37. Halapi E et al. A sequence variant on 17q21 is associated with age at onset and severity of asthma. European journal of human genetics. 2010;18:902–908.
38. Allen UD. and Demmler GJ. Adenoviruses. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG, (Eds). Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2012:1067-1071.
39. Weinberg JB, Williams JV. Adenoviruses. In: Kliegman R, (Eds). Nelson Textbook of Pediatrics. 20th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016:1611-1612.
40. Cherry JD, Nadipuram S. Adenoviruses In: Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, Hotez P, Steinbach WJ, (Eds). Feigin & Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014:1888-1908.
41. Sterner G. Adenovirus infection in childhood: an epidemiological and clinical survey among Swedish children. Acta Paediatr 1962;142:5–30.
42. Faden H, Wynn RJ, Campagna L, et al. Outbreak of adenovirus type 30 in a neonatal intensive care unit. J Pediatr 2005;146:523–7.
43. Murtagh P, Giubergia V, Viale D, et al. Lower respiratory infections by adenovirus in children: clinical features and risk factors for bronchiolitis obliterans and mortality. Pediatr Pulmonol 2009;44:450–6.
44. Cumming GR, Macpherson RI, Chernick V. Unilateral hyperlucent lung syndrome in children. J Pediatr 1971;78:250–60.
45. Macpherson RI, Cumming GR, Chernick V. Unilateral hyperlucent lung: a complication of viral pneumonia. J Can Assoc Radiol 1969;20:225–31.
46. Freeman MC, Denison MR. Coronaviruses. In: Kliegman R, (Eds). Nelson Textbook of Pediatrics. 20th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016:1613-1617.
47. Talbot HK, Shepherd BE, Crowe JE Jr, et al. The pediatric burden of human coronaviruses evaluated for twenty years. Pediatr Infect Dis J 2009;28:682–687.

48. Poutanen SM. Human Coronaviruses. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG, (Eds). Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2012:1117-1120.
49. Dijkman R, Jebbink MF, El Idrissi NB, et al. Human coronavirus NL63 and 229E seroconversion in children. J Clin Microbiol 2008;46:2368–2373.
50. McIntosh K, Englund JA. Coronaviruses and Toroviruses, Including Severe Acute Respiratory Syndrome. In: Feigin & Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014:2486-2495.
51. Schuster JE, Williams JV. Human Bocaviruses. In: Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, Hotez P, Steinbach WJ, (Eds). Feigin & Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014:1858-1861.
52. Koch WC. Parvoviruses. In: Kliegman R, (Eds). Nelson Textbook of Pediatrics. 20th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016:1568-1572.
53. Abzug MJ. Nonpolio Enteroviruses. In: Kliegman R, (Eds). Nelson Textbook of Pediatrics. 20th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016:1561-1568.
54. Strikas RA, Anderson LJ, Parker RA. Temporal and geographic patterns of isolates of nonpolio enteroviruses in the United States. J Infect Dis 1986;153:346–351.
55. Modlin JF. Enteroviruses and Parechoviruses. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG, (Eds). Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2012:1172-1180.
56. Cherry JD, Nadipuram S. Adenoviruses In: Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, Hotez P, Steinbach WJ, (Eds). Feigin & Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014:1888-1908.
57. Haddad GG, Green TP. Diagnostic Approach to Respiratory Disease. In: Kliegman R, (Eds). Nelson Textbook of Pediatrics. 20th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016:1994-1998.
58. Jartti T, Söderlund-Venermo M, Hedman K, Ruuskanen O, et al. New molecular virus detection methods and their clinical value in lower respiratory tract infections in children. Paediatr Respir Rev. 2013 Mar;14(1):38-45.

59. Galasso GJ, Whitley RJ, Merigan TC et al. Practical diagnosis of viral infections. *Medical Virol*. 1995;4:17-25.
60. Liolios et al. Comparison of a multiplex reverse transcription PCR-enzyme hybridization assay with conventional viral culture and immunofluorescence techniques for the detection of seven viral respiratory pathogens. *J Clin Microbiol* 2001;39(8):2779-83.
61. Loens K, Van Heirstraeten L, Malhotra-Kumar S, Goossens H, et al. Optimal sampling sites and methods for detection of pathogens possibly causing community-acquired lower respiratory tract infections. *J Clin Microbiol* 2009;47:21-31.
62. Mahony JB, Blackhouse G, Babwah J et al. Cost analysis of multiplex PCR testing for diagnosing respiratory virus infections. *J Clin Microbiol* 2009;47(9):2812-7.
63. Boeck KD. Respiratory syncytial virus bronchiolitis: clinical aspects and epidemiology. *Monaldi Arch Chest Dis*. 1996 Jun;51(3):210-3.
64. Rodríguez-Martínez CE, Sossa-Briceño MP, Castro-Rodriguez JA. Factors predicting persistence of early wheezing through childhood and adolescence: a systematic review of the literature. *J Asthma Allergy*. 2017 Mar 27;10:83-98.
65. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med*. 1995;332(3):133–138.
66. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(4 Pt 1):1403–1406.
67. Guilbert TW, Morgan WJ, Krawiec M, et al. The Prevention of Early Asthma in Kids study: design, rationale and methods for the Childhood Asthma Research and Education network. *Control Clin Trials*. 2004;25(3):286–310.
68. Castro-Rodriguez JA, Forno E, Rodriguez-Martinez CE, Celedón JC. Risk and Protective Factors for Childhood Asthma: What Is the Evidence? *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016 Nov - Dec;4(6):1111-1122.
69. Feldman AS, He Y, Moore ML, et al. Toward primary prevention of asthma. Reviewing the evidence for early-life respiratory viral infections as modifiable risk factors to prevent childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(1):34–44.

70. Rossi GA, Colin AA. Infantile respiratory syncytial virus and human rhinovirus infections: respective role in inception and persistence of wheezing. *Eur Respir J*. 2015 Mar;45(3):774-89.
71. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999;354:541–545.
72. Simões EA, Carbonell-Estrany X, Rieger CH, et al. The effect of respiratory syncytial virus on subsequent recurrent wheezing in atopic and nonatopic children. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:256–262.
73. Piedimonte G. Neural mechanisms of respiratory syncytial virus-induced inflammation and prevention of respiratory syncytial virus sequelae. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:18-21.
74. Kotaniemi-Syrjänen A, Vainionpää R, Reijonen TM, et al. Rhinovirus-induced wheezing in infancy the first sign of childhood asthma? *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:66–71.
75. Korppi M, Kotaniemi-Syrjänen A, Waris M, et al. Rhinovirus-associated wheezing in infancy: comparison with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:995–999.
76. Moffatt MF, Kabesch M, Liang L, et al. Genetic variants regulating ORMDL3 expression contribute to the risk of childhood asthma. *Nature* 2007;448:470–473.
77. Calışkan M, Bochkov YA, Kreiner-Møller E, et al. Rhinovirus wheezing illness and genetic risk of childhood-onset asthma. *N Engl J Med* 2013;368:1398–1407.
78. ISAAC phase three manual. ISAAC International Data Centre, Auckland, New Zealand, July 2000. ISBN 0-473-06910-5.
(<http://isaac.auckland.ac.nz/phases/phasethree/phasethreemanual.pdf>)
79. Pavia AT. Viral infections of the lower respiratory tract: old viruses, new viruses, and the role of diagnosis. *Clin Infect Dis*. 2011;52(4):284–9.
80. WHO. Pneumonia fact sheet. <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia> (Güncelleme 7 Kasım 2016).
81. Sonogo M, Pellegrin MC, Becker G, Lazzerini M. Risk factors for mortality from acute lower respiratory infections (ALRI) in children under five years of age in low and

middle-income countries: a systematic review and metaanalysis of observational studies. PLoS One. 2015 Jan 30;10(1):e0116380.

82. Nair H, Simoes EA, Rudan I, et al. Global and regional burden of hospital admissions for severe acute lower respiratory infections in young children in 2010: a systematic analysis. Lancet. 2013;381(9875):1380–90.

83. Jackson S, Mathews KH, Pulanic D, Falconer R, et al. Risk factors for severe acute lower respiratory infections in children: a systematic review and meta-analysis. Croat Med J. 2013 Apr;54(2):110-21.

84. Öberg M, Jaakkola MS, Woodward A, Peruga A, et al. Worldwide burden of disease from exposure to second-hand smoke: a retrospective analysis of data from 192 countries. Lancet 2011;377(9760):139–46.

85. Patria MP, Esposito S. Recurrent Lower Respiratory Tract Infections in Children: A Practical Approach to Diagnosis. Paediatric Respiratory Reviews. 2013;Vol 14:53-60.

86. Bruce N, Perez-Padilla R, Albalak R. Indoor air pollution in developing countries: a major environmental and public health challenge. Bull World Health Organ 2000;78(9):1078–92.

87. Nguyen TKP, Tran TH, Roberts CL, Fox GJ, et al. Risk factors for child pneumonia - focus on the Western Pacific Region. Paediatric Respiratory Reviews 2017;vol 21:95–101.

88. Van de Pol AC et al. Does real-time PCR for respiratory viruses change antibiotic use in children admitted at the pediatric intensive care unit with lower respiratory tract infection? Thesis UMCU, Helms Studio BV, Eindhoven p97-90:2009.

89. Doan Q, Enarson P, Kisson N, Klassen TP, et al. Rapid viral diagnosis for acute febrile respiratory illness in children in the Emergency Department. Cochrane Database Syst Rev 2012;5:CD006452.

90. Wishaupt JO, Versteegh FG, Hartwig NG. PCR testing for paediatric acute respiratory tract infections. Paediatr Respir Rev. 2015 Jan;16(1):43-8.

91. Rhedin S, Lindstrand A, Rotzen-Ostlund M, et al. Clinical utility of PCR for common viruses in acute respiratory illness. Pediatrics 2014;133(3):e538–45.

92. Akçalı S, Yılmaz N, Güler Ö, Şanlıdağ T. ve ark. Alt solunum yolu enfeksiyonu olan çocuklarda solunum yolu viral etkenlerinin sıklığı. *Türk Ped Arş* 2013;215-20.
93. Sancaklı Ö, Yenigün A, Kırdar S. Alt solunum yolu enfeksiyonunda nazofaringeal örneklerde polimeraz zincir reaksiyonu sonuçları. *J Pediatr Inf* 2012;6:84-9.
94. Bicer S, Giray T, Çöl D, Erdağ GÇ. et al. Virological and clinical characterizations of respiratory infections in hospitalized children. *Ital J Pediatr*. 2013 Mar 27;39:22.
95. Nicolai A, Frassanito A, Nenna R, Cangiano G, et al. Risk Factors for Virus-induced Acute Respiratory Tract Infections in Children Younger Than 3 Years and Recurrent Wheezing at 36 Months Follow-Up After Discharge. *Pediatr Infect Dis J*. 2017 Feb;36(2):179-183.
96. Takeyama A, Hashimoto K, Sato M, Sato T, et al. Clinical and epidemiologic factors related to subsequent wheezing after virus-induced lower respiratory tract infections in hospitalized pediatric patients younger than 3 years. *Eur J Pediatr*. 2014 Jul;173(7):959-66.
97. Berce V, Unuk S, Duh D, Homšak M. et al. Clinical and laboratory characteristics of viral lower respiratory tract infections in preschool children. *Wien Klin Wochenschr*. 2015 Dec;127 Suppl 5:S255-62.
98. Sly PD, Jones CM. Viral co-detection in infants hospitalized with respiratory disease: is it important to detect? *J Pediatr (Rio J)* 2011;87(4):277–80.
99. Mansbach JM, Piedra PA, Teach SJ, et al. Prospective multicenter study of viral etiology and hospital length of stay in children with severe bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012;166(8):700–6.
100. Messacar K, Robinson CC, Bagdure D, Curtis DJ, et al. Rhino/enteroviruses in hospitalized children: a comparison to influenza viruses. *J Clin Virol*. 2013 Jan;56(1):41-5
101. Jartti T, Lehtinen P, Vuorinen T, Ruuskanen O. Bronchiolitis: age and previous wheezing episodes are linked to viral etiology and atopic characteristics. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:311–7.

102. Turunen R, Koistinen A, Vuorinen T, Arku B, et al. The first wheezing episode: respiratory virus etiology, atopic characteristics, and illness severity. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014 Dec;25(8):796-803.
103. Biçer S, Ercan Sariçoban H, Özen AO, Saf C, et al. Experience of influenza A H1N1 in a paediatric emergency unit. *Infez Med*. 2015 Jun;23(2):125-33.
104. Wang L, Chang LS, Lee IK et al. Clinical diagnosis of pandemic A(H1N1) 2009 influenza in children with negative rapid influenza diagnostic test by lymphopenia and lower C-reactive protein levels. *Influenza Other Respir Viruses*. 2014 Jan;8(1):91-8.
105. El Kholy AA, Mostafa NA, Ali AA et al. Risk factors of prolonged hospital stay in children with viral severe acute respiratory infections. *J Infect Dev Ctries*. 2014 Oct 15;8(10):1285-93.
106. Jackson DJ, Gern JE, Lemanske RF Jr. The Contributions of Allergic Sensitization and Respiratory Pathogens to Asthma Inception *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Mar;137(3):659-65.
107. Sevelsted A, Stokholm J, Bisgaard H. Risk of Asthma from Cesarean Delivery Depends on Membrane Rupture. *J Pediatr*. 2016 Apr;171:38-42.e1-4.
108. Menezes AM, Hallal PC, Matijasevich AM et al. Caesarean sections and risk of wheezing in childhood and adolescence: data from two birth cohort studies in Brazil. *Clin Exp Allergy*. 2011 Feb;41(2):218-23.
109. Just J, Belfar S, Wanin S, Pribil C, et al. Impact of innate and environmental factors on wheezing persistence during childhood. *J Asthma*. 2010 May;47(4):412-6.
110. Saraclar Y, Kuyucu S, Tuncer A, Sekerel B, Sackesen C, Kocabas C. Prevalence of asthmatic phenotypes and bronchial hyperresponsiveness in Turkish school children: an International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase 2 study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;91:477-84.
111. Akcay A, Tamay Z, Dağdeviren E, Zencir M, ve ark. Denizli'deki 6-7 yaş okul çocuklarında allerjik hastalıklarının prevalansları. *Ege Tıp Dergisi / Ege Journal of Medicine* 46(3):145 -150.
112. Canitez Y, Sapan N. The prevalences of asthma, allergic rhinitis, and eczema in Bursa, Turkey: An ISAAC study. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105 (1, part 2):p S 318.

113. Özdemir Ö, Elmas B. Alerjik rinitin değişken prevalansı ve prevalansı etkileyen risk faktörleri. Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg 2016;26(6):371-382.



8. EKLER

Ek 1: Etik Kurul Onayı

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

ETİK KOMİSYONUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
AÇIK ADRES	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR
TELEFON	0 232 412 22 54-0 232 412 22 58
FAKS	0 232 412 22 43
E-POSTA	etikkurul@deu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	3376-GOA
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ ☐ AKADEMİK AMAÇLI ☐
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Respiratuar Sinsityal Virüs Dışı Viral Etken Kaynaklı Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu Nedeni ile Yatan Hastaların Değerlendirilmesi
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Prof.Dr.Suna ASILSOY Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ	-
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ	-
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒ ÇOK MERKEZLİ ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe ☐	İngilizce ☒	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2017/19-36	Tarih:27.07.2017
	Prof.Dr.Suna ASILSOY'un sorumlusu olduğu "Respiratuar Sinsityal Virüs Dışı Viral Etken Kaynaklı Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu Nedeni ile Yatan Hastaların Değerlendirilmesi" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	
ETİK KURUL BİLGİLERİ		
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu	
ETİK KURUL ÜYELERİ		

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsi yet	Araştırma ile ilişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Banu ÖNVURAL (Başkan)	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Ş.Reyhan UÇKU (Başkan Yardımcısı)	Halk Sağlığı	DEU Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.D.	Kadın	E ☐	H ☒	Katılamadı
Prof.Dr.Nejat SARIOSMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Sevinç ERASLAN	Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	Katılamadı
Prof.Dr.Ayşe Aydan ÖZKÜTÜK	Tıbbi Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Müge KIRAY	Fizyoloji	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Sevda ÖZKARDEŞLER	Anesteziyoloji	DEU Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Sülen SARIOĞLU	Patoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji A.D.	Kadın	E ☐	H ☒	Katılamadı
Prof.Dr.Bilge KARA	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E ☐	H ☒	Katılamadı
Prof.Dr.Sefa KIZILDAĞ	Tıbbi Biyoloji ve Genetik	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik A.D.	Erkek	E ☐	H ☒	Katılamadı
Doç.Dr.M.Aylin ARICI	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Ayhan ABACI	Pediyatrik Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Murat BEKTAŞ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	DEU Hemşirelik Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	Erkek	E ☐	H ☒	
Uzm.Dr.Ahmet Can BİLGİN	Hukuk	DEU Tıp Tarihi ve Etik A.D.	Erkek	E ☐	H ☒	
Mehmet Erhan ÖZKUL	Sağlık mensubu olmayan üye	D.E.U Tıp Fakültesi İdari Mali İşler	Erkek	E ☐	H ☒	

Ek 2: Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu

Anne-Babalara Yönelik Gönüllü Onam Formu

Alt solunum yolu enfeksiyonları çocuklarda en sık hastaneye yatış nedenlerinden biridir. Bazı viral enfeksiyonlarla alt solunum yolu enfeksiyonu geçiren çocuklarda astım, alerjik rinit ve atopik dermatit gelişimini inceleyen bir çalışma yürütmekteyiz. Katılımınız sadece bu amaca hizmet edecektir ve herhangi bir sorumluluk almanıza ya da endişe duymanıza gerek yoktur.

Doğru sonuçlar alabilmemiz için, soruların tümünü mümkün olduğunca samimiyetle yanıtlamaya çalışırsanız, bu araştırmaya çok büyük katkıda bulunmuş olacaksınız.

Bu araştırmada size, çocuğunuzda astım, alerjik rinit ve atopik dermatit hastalıklarına ait yakınma ve belirtileri sorgulayan bazı sorular yöneltilecektir. Soruları yanıtlamak istemiyorsanız, bunu yapmakta serbestsiniz. Şu anda çalışmaya katılırsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda neden göstermeden çalışmayı bırakmakta özgürsünüz.

Ankete katılmayı kabul ediyorsanız, EVET kutusuna bir X işareti koyun. Kabul etmiyorsanız, lütfen HAYIR kutusuna bir X işareti koyun.

Anket sorularını cevaplamak istiyorum.

☐ EVET ☐ HAYIR

Katılımınız için çok teşekkür ederiz.

Dr. K. Cansu Şahin

Dokuz Eylül Üniversitesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı

Balçova/İZMİR

Ek 3: Olgu Rapor – Veri Kayıt Formu

Hastanın Adı Soyadı:

Hasta No:

Yaşı:

Hastane Dosya No:

Cinsiyet Kız () Erkek ()

Doğum Tarihi:

Özgeçmiş

- 1) Doğum zamanı Term () Preterm () Gebelik haftası ____
- 2) Doğum şekli NSVY () C/S ()
- 3) Doğum ağırlığı (gr): ____
- 4) Küvöz tedavisi var () / yok () bilinmiyor () varsa süresi (gün): ____
- 5) Ventilator tedavisi var () / yok () bilinmiyor () varsa süresi (gün): ____
- 6) Anne sütü alışı süresi (ay): ____
- 7) Başka nedenle hastaneye yatışı var () / yok () Varsa yatış nedeni: ____
- 8) Eksik aşı var () / yok () Varsa hangisi: ____
- 9) Özel aşı yapılmış mı? var () / yok () RSV profilaksisi var () / yok ()
- 10) Kronik hastalık var () / yok () Varsa hastalığı: kistik fibrozis ()
epilepsi () doğumsal kalp hastalığı () serebral palsy ()
nörometabolik hastalık () Diğer ()
- 11) Sürekli ilaç kullanımı var () / yok () Varsa ilaç: ____
- 12) Kreş öyküsü (süre, ay) var () / yok ()

Soygeçmiş

- 1) Birinci derece yakınlarında doktor tanımlı alerjik hastalık öyküsü
Anne astım () alerjik rinit () egzema () besin alerjisi () ilaç alerjisi ()
Baba astım () alerjik rinit () egzema () besin alerjisi () ilaç alerjisi ()
Kardeş astım () alerjik rinit () egzema () besin alerjisi () ilaç alerjisi ()
- 2) Kardeş sayısı: ____
- 3) Evde sigara içen var mı? var () / yok () Varsa kim? Anne () Baba () 3. Kişi () ____
- 4) Annenin gebelikte sigara içme öyküsü var () / yok ()
- 5) Evde hayvan varlığı var () / yok () varsa cinsi ____
- 6) Isınma şekli soba () kalorifer () klima () elektrikli ısıtıcı ()
- 7) Evde küf / rutubet var () / yok ()
- 8) Evde hamamböceği var () / yok ()
- 9) Yünlü yatak, yorgan, yastık, halı vb. varlığı var () / yok ()

Hastanede Yatış Dönemine Ait Bilgiler

- 1) Yaş(ay): ____
- 2) Yatış Tarihi (ay) Ocak () Şubat () Mart () Nisan () Mayıs () Haziran ()
Temmuz () Ağustos () Eylül () Ekim () Kasım () Aralık ()
- 3) Yatış öncesi bronşiyolit atağı varlığı: var () / yok () varsa kaç kez: ____
- 4) Yatış nedeni: Bronşiyolit/bronkopnömoni () Diğer ()
- 5) Yatış esnasında laboratuvar bulguları
Beyaz küre: $10^3/\mu\text{L}$ Nötrofil: % Lenfosit: % Eos: % AES: $10^3/\mu\text{L}$ Hb: g/dL
PLT: $10^3/\mu\text{L}$ CRP: mg/L RSV hızlı antijen testi: ____
- 6) PA AC grafisinde pnömonik infiltrasyon Var () Yok ()
- 7) Nazofarengeal aspirat / sürüntü örneğinde PZR
Influenza – A () Influenza – B () Parainfluenza I () Parainfluenza II () Parainfluenza III ()
Metapnömovirüs () Koronavirüs () Rinovirüs () Enterovirüs () Adenovirüs () Bokavirüs ()
- 8) Yatış esnasında verilen tedaviler
IV sıvı [] O₂ [] Salbutamol [] Adrenalin [] Ipratropium bromid []
Inhale/nebulize steroid [] Sistemik steroid [] Antibiyotik [] Antiviral(oseltamivir) []
- 9) Yatış süresi (gün): ____
- 10) Entubasyon – non invaziv mekanik ventilasyon uygulaması Var () Yok () Varsa tipi ____

Atopi ve Alerjik Hastalık Varlığı

- 1) Tekrarlayan hisilti öyküsü var () / yok ()
 - i. varsa ne zaman başladı? _____
 - ii. kaç atak _____
- 2) Sürekli tedavi var () / yok () varsa türü inhale steroid () montelukast ()
- 3) Alerjik rinit tanısı var () / yok ()
 - i. varsa ne zaman başladı? _____
- 4) Sürekli tedavi var () / yok () varsa türü nazal steroid () montelukast () antihistaminik ()
- 5) Besin alerjisi var () / yok ()
 - i. varsa ne zaman başladı? _____
 - ii. neye karşı? _____
 - iii. türü: kolit () dermatit ()
- 6) İlaç alerjisi var () / yok ()
 - i. hangi ilaca karşı? _____
 - ii. türü: ürtiker () anafilaksi () döküntü ()
- 7) Ürtiker / anjiyoödem öyküsü var () / yok ()
 - i. ne ile tetiklendi? _____ bilinmiyor ()
 - ii. tekrar etti mi? evet () hayır () ettiyse kaç kez? _____
- 8) Atopiye yönelik yapılmış tetkikler: Eozinofili () IgE düzeyi: IU/mL
Spesifik IgE düzeyleri: _____
Alerjen spesifik deri testi: _____

ISAAC Anketi

Astım Soruları

- I. Çocuğunuzun hiç hisilti ya da hırıltısı oldu mu? Evet () Hayır ()
- II. Çocuğunuzun son bir yıl içinde hisilti ya da hırıltısı oldu mu? Evet () Hayır ()
- III. Çocuğunuz son bir yıl içinde kaç kez hisilti atağı geçirdi?
Hiç () 1 – 3 kez () 4 – 12 kez () 12'den fazla ()
- IV. Son bir yıl içinde çocuğunuzun ortalama ne sıklıkla hisilti nedeniyle uykusu bölündü?
Hiç () Haftada bir gece veya daha az () Haftada bir veya iki gece ()
- V. Son bir yıl içinde çocuğunuzun hisiltisi hiç konuşmasını zorlaştıracak (bir iki kelimeden fazla söyleyemeyecek) kadar ciddi oldu mu? Evet () Hayır ()
- VI. Çocuğunuza hiç astım tanısı kondu mu? Evet () Hayır ()
- VII. Son bir yıl içinde çocuğunuzda hiç egzersiz sonrası hisilti duyduunuz mu? Evet () Hayır ()
- VIII. Son bir yıl içinde çocuğunuzda enfeksiyon dönemleri haricinde hiç geceleri kuru öksürük oldu mu? Evet () Hayır ()

Rinit Soruları

- I. Çocuğunuzda hiç hapşırık, burun akıntısı veya burun tıkanıklığı oldu mu? (Grip veya enfeksiyon olmaksızın) Evet () Hayır ()
- II. Çocuğunuzda son bir yıl içinde hapşırık, burun akıntısı veya burun tıkanıklığı oldu mu? (Grip veya enfeksiyon olmaksızın) Evet () Hayır ()
- III. Son bir yıl içinde çocuğunuzda burunla ilgili şikayetlerle birlikte gözlerde sulanma – kaşıntı oldu mu? Evet () Hayır ()
- IV. Son bir yıl içinde çocuğunuzda burunla ilgili şikayetler hangi aylarda oldu?
Ocak () Şubat () Mart () Nisan () Mayıs () Haziran () Temmuz () Ağustos () Eylül () Ekim () Kasım () Aralık ()
- V. Son bir yıl içinde burunla ilgili şikayetler çocuğunuzun günlük aktivitelerinde ne sıklıkla bölünmeye yol açtı?
Hiç () Biraz () Orta () Oldukça ()
- VI. Çocuğunuz hiç saman nezlesi (bahar nezlesi) geçirdi mi? Evet () Hayır ()

Egzama Soruları

- I. Çocuğunuzda hiç altı ay süreyle gelip geçen kaşıntı ve döküntü oldu mu? Evet () Hayır ()
- II. Son bir yıl içinde çocuğunuzda hiç kaşıntı ve döküntü oldu mu? Evet () Hayır ()
- III. Kaşıntı ve döküntü hiç şu bölgelerde oldu mu? (El bilekleri, dizlerin arkası, dizlerin üstü, popo, boyun – kulak ve göz çevresi) Evet () Hayır ()
- IV. Kaşıntı ve döküntü ilk ne zaman başladı?
2 yaşın altında () 2 – 4 yaş arası () 5 yaş ve sonrasında ()
- V. Son bir yıl içinde kaşıntı ve döküntü tamamen kayboldu mu? Evet () Hayır ()
- VI. Son bir yıl içinde kaşıntı ve döküntü ortalama ne sıklıkla çocuğunuzun uyumasına engel olmuştur?
Hiç () Haftada bir gece veya daha az () Haftada bir gece veya daha fazla ()
- VII. Çocuğunuza hiç egzama teşhisi kondu mu? Evet () Hayır ()