

TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

**YAŞAMIN İLK BEŞ YILINDA GEÇİRİLEN VİRAL ALT SOLUNUM YOLU  
ENFEKSİYONLARININ İLERLEYEN DÖNEMDE ORTAYA  
ÇIKABİLECEK AKCİĞER HASTALIKLARI ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Irmak TAHAOĞLU

ÇOCUK HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Özden TÜREL

İSTANBUL

2021

KABUL VE ONAY

Kurum : Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi

Programın Seviyesi : Tıpta Uzmanlık

Anabilim Dalı : Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez Sahibi : Irmak TAHAOĞLU

Tez Başlığı : Yaşamın ilk beş yılında geçirilen viral alt solunum yolu enfeksiyonlarının ilerleyen dönemde ortaya çıkabilecek akciğer hastalıkları üzerindeki etkisinin araştırılması

Jüri Bşk. (Danışman) Prof. Dr. Özden TÜREL .....

Üye ..... ..

..... ..

Üye ..... ..

..... ..

Üye ..... ..

..... ..

Bu tez, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıda belirtilen jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun ...../...../..... tarih ve ...../..... sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlamasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları, kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

İmza

## TEŞEKKÜR

Tez hazırlama ve ihtisas sürecimin tamamında bilgisi, tecrübesi ve sabrıyla daima yol gösterici ve öğretici olan değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Özden Türel'e,

İhtisas sürecim boyunca birlikte çalışmaktan onur duyduğum, uzman olarak yetişmemde büyük emeği olan, güncel literatürü takip edebilmemiz için bizi her daim teşvik eden Bezm-i Alem Vakıf Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Erkan Çakır'a,

İhtisasa başladığım ilk günden itibaren mesleki birikimlerinden ve tecrübelerinden çok şey öğrendiğim, kendileri ile çalışmaktan onur duyduğum, uzman olarak yetişme sürecimde her konuda beni destekleyen ve ileriye götüren Uzm. Dr. Burcu Bursal Duramaz'a, Uzm. Dr. Nurver Akıncı'ya, Uzm. Dr. Osman Yeşilbaş'a, Uzm. Dr. Selçuk Uzuner'e, Doç. Dr. Ayşegül Doğan Demir'e, Doç. Dr. Bilge Bayraktar'a, Doç. Dr. Ufuk Erenberk'e, Prof. Dr. Fatma Betül Çakır'a ve onların şahsında tüm saygıdeğer hocalarım ve uzmanlarıma,

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım, zor ve güzel günler geçirdiğimiz değerli asistan arkadaşlarıma, beraber özveriyle çalıştığımız Bezm-i Alem Vakıf Üniversitesi'nin tüm hemşire ekibi ve sağlık personellerine,

Beni yetiştirip bugünlere getiren, her kararımı destekleyen, zorlu ihtisas sürecinde karşıma çıkan güçlüklerle benimle birlikte göğüs geren, destek ve moral olan, sevgi, fedakarlık ve yardımlarını hep yanımda hissettiğim annem Ülkü Bayar ve tüm bunlara ek olarak çocukluğumdan beri doktorluğunu örnek aldığım, fakülte ve ihtisas yıllarımda destekçisi, hekimlikte yol göstericim olan babam Nevzat Bayar'a,

Sabrı ve desteği için canım kardeşim Deniz Bayar'a,

Zorlu ihtisas ve tez sürecimde, yorucu nöbetlerimde desteğini ve sevgisini hep yanımda hissettiğim, bundan sonra da hep yanımda olacağını bildiğim sevgili eşim Barışcan Tahaoğlu'na,

Sevgilerimi, minnettarlığımı sunarım.

## İÇİNDEKİLER

ÖZET .....	V
ABSTRACT.....	VII
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	IX
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	X
TABLolar DİZİNİ .....	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu.....	3
2.1.1. Akut Bronşiolit.....	3
2.1.2. Pnömoni .....	4
2.2. Alt Solunum Yolu Enfeksiyonlarının Nedenleri.....	6
2.2.1. Respiratuvar Sinsityal Virüs (RSV).....	6
2.2.2. İnsan Rinovirüsü (RV).....	8
2.2.3. İnfluenza Virüsü.....	10
2.2.4. Parainfluenza Virüsü (PIV).....	12
2.2.5. İnsan Metapnömovirüsü (hMPV) .....	14
2.2.6. İnsan Bocavirüsü (hBoV).....	15
2.2.7. İnsan Koronavirüsü (hCoV).....	16
2.3. Viral Patojen Belirlenmesinde Kullanılan Testler .....	17
2.3.1. Viral Kültür .....	17
2.3.2. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR).....	18
2.3.3. Hızlı antijen tespit testi .....	18
2.3.4. Seroloji Testi .....	19
2.4. Alt Solunum Yolu Enfeksiyon Tedavisi .....	19
2.5. ASYE Kısa Dönem Komplikasyonları .....	21
2.5.1. Akut Bronşiolit Komplikasyonları.....	21
2.5.2. Pnömoni Komplikasyonları: .....	22
2.6. ASYE Uzun Dönem Komplikasyonları.....	23
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	28
4. BULGULAR.....	30
5. TARTIŞMA .....	50
6. SONUÇ .....	54
KAYNAKÇA.....	55

## ÖZET

**AMAÇ:** Alt solunum yolu enfeksiyonları (ASYE) çocukluk çağında Türkiye’de ve tüm Dünya’da önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda, erken çocukluk döneminde virüse bağlı akut alt solunum yolu enfeksiyonu izlenen hastalarda ilerleyen dönemde tekrar solunum yolu problemleri nedeniyle hastane başvuru sıklığı artmış olarak izlenmektedir. Bu çalışmada, daha önceden solunum yolu şikayetleri ile başvurarak solunum yolu viral paneli çalışılmış beş yaş altı hastaların ilerleyen dönemde aynı sebeple tekrar hastane başvurusu olup olmadığını, geçirilmiş viral solunum yolu enfeksiyon öykülerinin klinik seyrini araştırmayı amaçladık.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** 2016 yılında hastanemizde yapılan çocuklarda ASYE’de viral etkenlerin araştırıldığı çalışma kapsamındaki olgular arasında ileriye dönük takipleri yapılabilen çocuklar çalışmamıza alınmıştır. Olguların ilk başvuru sonrası takibinde gelişen solunum yolu şikayetleri, demografik özellikleri, fizik muayene bulguları, varsa tetkik sonuçları aileler ile telefonla görüşülerek ve hastane otomasyon sistemi üzerindeki verileri, varsa yapılmış olan tetkik sonuçları kaydedilmiştir. Tüm çocukların ebeveynleri bilgilendirilerek sözlü aydınlatılmış onam alınmıştır. Viral solunum yolu enfeksiyonu geçirenlerin, viral solunum yolu enfeksiyonu geçirmeyenlere oranla ilerleyen yıllarda solunum yolu hastalığı geliştirme sıklığı karşılaştırılmıştır.

**BULGULAR:** Çalışmaya toplam 78 olgu dahil edilmiştir. Hastaların 43 (%55,1)’ü erkek, 35 (%44,9)’i kızdır. Virüs tespit edilen grupta tekrarlayan hastane başvurularında fizik muayenede ekspiryum uzunluğu, ronküs izlenme oranı, başvuru sayısı (hem poliklinik hem de acil), akut bronşit ve astım oranı virüs tespit edilmeyen gruptan anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha yüksek olarak bulundu. İlk başvuru sırasında RSV, RV ve hBoV üremeleri mevcut olan hastaların sırasıyla %58,3, %46,1 ve %54,5’inin astım tanısı aldığı, bu hastaların sırasıyla %83,3, %77,9 ve %81,8’i tekrarlayan hırıltılı atak nedeniyle hastaneye başvurduğu tespit edildi. Bakteri üremesi olan grupta akut bronşit ile tekrar başvuru oranı bakteri üremesi olmayan gruptan anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha yüksekti.

**SONUÇLAR:** Viral ASYE geçiren çocukların ilerleyen dönemde akciğer hastalığı sebebiyle tekrar hastaneye başvuru sıklığını, astım riskini ve tekrarlayan hırıltılı atak

geçirme ihtimalini artırdığı çalışmamızda tespit edilmiştir. Ancak etken türlerine göre karşılaştırmalı analiz vaka sayısının azlığı nedeniyle anlamlı bulunmamıştır. Artmış riskin hangi mekanizmalarla ortaya çıktığı ve nasıl önlenebileceği konularına ağırlık verilmesi gerektiği önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Alt solunum yolu enfeksiyonu, viral enfeksiyon, tekrar başvuru sıklığı, astım



## ABSTRACT

**OBJECTIVE:** Viral lower respiratory tract infections (LRTI) in early childhood may affect the growth and development of the lungs, Whether bronchiolitis leads to later development of asthma is debatable since many factors such as genetic discrepancies, smoke exposure, and immunological mechanisms may be responsible. In this study we aimed to investigate short term clinical prognosis of children with past viral LRTI in a single center.

**MATERIAL and METHODS:** The data of the patients included in the study were obtained from a previous study evaluating viral respiratory etiology among children attending to emergency department between 1 March 2015 and 31 January 2016. Among 95 patients, 17 were excluded because of inadequate follow up, Group 1 (patients with virus detection) were compared to Group 2 (patients with no virus detection) for development respiratory tract disease in the subsequent years. Telephone interview with the families was organized to identify any respiratory problems after hospital discharge. Additionally, data on the hospital automation system was overviewed for further admissions and laboratory workup. Demographic features, future respiratory complaints, physical examination findings, diagnoses, test results (if any) were recorded. Informed consent was obtained by informing the parents of the patients, verbally. The frequency of developing respiratory tract disease during follow-up was compared between those who had viral LRTI with those who had non-viral LRTI.

**RESULTS:** Among 78 cases 43 (55.1%) were male male. 35 (44.9%) were female. The rate of hospital readmissions (both outpatient and emergency center), presence of rhonci and prolonged expiratory phase of respiration during readmissions was significantly higher ( $p<0.05$ ) in Group 1 than in Group 2. Among patients who had RSV, RV and hBoV detected at first admission, 58.3%, 46.1%, and 54.5% were diagnosed as asthma, and 83.3%, 77.9% and 81.8% were readmitted due to recurrent wheezing, respectively. Acute bronchitis rate was significantly higher ( $p<0.05$ ) in patients with nasopharyngeal bacterial colonization than those with no bacterial presence.

**CONCLUSION:** In this study, patients with prior viral LRTI were more likely to get re-hospitalized due to respiratory reasons.experience subsequent recurrent wheezing,



and diagnosed as asthma in the follow-up. It is suggested that future studies should focus on the mechanisms why these risks occur and how they can be prevented.

**KEY WORDS:** Lower respiratory tract infection, viral infection, hospital readmission, asthma



## SİMGELER VE KISALTMALAR

ASYE	Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu
ÜSYE	Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
RSV	Respiratuvar Sinsityal Virüs
RV	İnsan Rinovirüs
PIV	Parainfluenza Virüs
hBoV	İnsan Bocavirüs
hMPV	İnsan Metapnömovirüs
hCoV	İnsan Koronavirüs
RNA	Ribonükleik Asit

## ŞEKİLLER DİZİNİ

**Şekil 1.** RSV'nin Yapısı

**Şekil 2.** Rinovirüs'ün Şematik ve Üç Boyutlu Yapısı

**Şekil 3.** İnfluenza Virüs Yapısı

**Şekil 4.** Parainfluenza Virüs Yapısı

**Şekil 5.** İnsan Metapnömovirüs Yapısı

**Şekil 6.** Koronavirüs Filogenetik Ağacı

**Şekil 7.** Nazofarengeal Sürüntü Örneklerinde Tespit Edilen Virüs Ve Bakteri Üremeleri Dağılımı

**Şekil 8.** Virüs Varlığı ve Fizik Muayene Bulguları İlişkisi

**Şekil 9.** Virüs Varlığı ve Başvuru Sayısı İlişkisi

**Şekil 10.** Virüs Varlığı ve Akut Bronşit İlişkisi

**Şekil 11.** Virüs Varlığı ve Astım İlişkisi

**Şekil 12.** Virüs Varlığı ve Pnömoni İlişkisi

**Şekil 13.** Bakteri Varlığı ve Akut Bronşit İlişkisi

## TABLULAR DİZİNİ

**Tablo 1.** Hastaların Demografik Özellikleri

**Tablo 2.** Hastaların Alerjik Hastalık Durumları

**Tablo 3.** Nazofarengeal Sürüntü Örneklerinde Tespit Edilen Virüs Dağılımı

**Tablo 4.** Çoklu Ajan Tespit Edilen Olgularda Etkenlerin Dağılımı

**Tablo 5.** Hastaların Takipteki Başvuruları, Muayene Bulguları, Tetkik Sonuçları ve Tanıları

**Tablo 6.** İlk Başvuruda Alınan Nazofarengeal Sürüntü Örneğinde Virüs Tespit Edilen Ve Edilmeyen Hastaların Takipteki Başvuru Özelliklerinin Kıyaslanması

**Tablo 7.** İlk Başvuruda Virüs Tespit Edilen Ve Tespit Edilmeyen Grupların Alerjik Hastalık Durumlarının Karşılaştırılması

**Tablo 8.** Astım Tanısı Alan Hastaların Risk Faktörlerinin Karşılaştırılması

**Tablo 9.** İlk Başvuruda Alınan Nazofarengeal Sürüntü Örneğinde Bakteri Tespit Edilen Ve Edilmeyen Hastaların Takipteki Başvuru Özelliklerinin Kıyaslanması

**Tablo 10.** İlk Başvuruda Bakteri Tespit Edilen Ve Tespit Edilmeyen Grupların Alerjik Hastalık Durumlarının Karşılaştırılması

**Tablo 11.** İlk Başvuruda Alınan Nazofarengeal Sürüntü Örneğinde Virüs-Bakteri Birlikteliği Tespit Edilen Ve Edilmeyen Hastaların Takipteki Başvuru Özelliklerinin Kıyaslanması

**Tablo 12.** İlk Başvuruda Virüs-Bakteri Birlikteliği Tespit Edilen Ve Tespit Edilmeyen Grupların Alerjik Hastalık Durumlarının Karşılaştırılması



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Alt solunum yolu enfeksiyonları (ASYE) çocukluk çağında Türkiye’de ve tüm Dünya’da önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir (1). Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK), Türkiye Sağlık Araştırması 2014 verilerine göre çocuklarda görülen dördüncü en sık hastalık alt solunum yolu enfeksiyonlarıdır (2). TÜİK 2019 verilerine göre, 0-6 yaş çocuklarda ASYE üst solunum yolu enfeksiyonu ve ishali takiben üçüncü en sık görülen hastalık olarak gösterilmiştir (3). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2017 verilerine göre beş yaş altı çocuklarda yenidoğan dönemi sonrasında en sık ölüm sebebi akut solunum yolu enfeksiyonlarıdır (4). Beş yaş altı çocuklarda alt solunum yolu enfeksiyonları görülme sıklığı 2007 yılından bu yana %36,4 (%32,2-40,6) oranında azalmış olmasına rağmen halen önemli mortalite nedenleri arasında yer almaktadır (4, 5).

Çocukluk çağında alt solunum yolu enfeksiyonları; bronşit, bronşiolit ve pnömoni veya bu üçünün kombinasyonlarından oluşmaktadır. Erken çocukluk döneminde görülen alt solunum yolu enfeksiyonları sıklıkla solunum yolu virüsleri nedeniyle oluşmaktadır (1, 6). ASYE’ye neden olan başlıca viral solunum yolu virüsleri respiratuvar sinsityal virüs (RSV), rinovirüs (RV), influenza A ve B, parainfluenza 1, 2 ve 3 (PIV-1, PIV-2, PIV-3), adenovirüstür (7-9). Son yıllarda, insan bokavirüs (hBoV), insan metapnömovirüs (hMPV), enterovirüs ve insan koronavirüsü (CoV, hCoV NL63 ve HKU1) de sık ASYE etkenleri arasına eklenmiştir (9).

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda, erken çocukluk döneminde virüse bağlı akut alt solunum yolu enfeksiyonu izlenen hastalarda ilerleyen dönemde tekrar solunum yolu problemleri nedeniyle hastane başvuru sıklığı artmış olarak izlenmektedir (1, 6). Yakın dönemde yapılan çalışmalarda, respiratuvar sinsityal virüs, insan rinovirüs, insan bokavirüs, insan metapnömovirüs gibi solunum yolu virüs hastalıklarının ilerleyen dönemde hırıltılı ataklar ve astım gibi alt solunum yolu hastalıkları sebebiyle hastane başvuru sıklığını artırdığı izlenmiştir (1, 6, 10-12). Tekrarlayan solunum yolu problemlerinin gelişiminde viral enfeksiyonların etkisinin kanıtlanması ve buna yol açan etkenlerin ortaya konması, hem bu hastaların solunum yolu hastalıkları açısından takibi hem de başka hastalarda viral solunum yolu enfeksiyonlarının önlenmesi amacıyla yapılacak aşuların teşvik edilmesi açısından faydalı olacaktır.

Bu çalışmada, daha önceden solunum yolu şikayetleri ile başvurarak gerçek zamanlı PZR yöntemiyle 21 solunum etkeni varlığı araştırılmış beş yaş altı hastaların ilerleyen dönemde benzer şikayetlerle tekrar hastane başvurusu olup olmadığını, astım veya tekrarlayan hırıltılı ataklar geçirip geçirmediğini, tekrarlayan başvurularındaki muayene bulgularını ve immunolojik tetkiklerini araştırmayı amaçladık. Bununla birlikte, hastalardan örnek alınma sırasında kullanılan solunum yolu panelinde virüs ve solunum yolunda sık izlenen bakteriler bulunması nedeniyle araştırmayı genişleterek bakteriyel kolonizasyon veya virüs-bakteri birlikteliği durumlarında ilerleyen dönemde solunum yolu hastalığı geliştirme riskini de araştırmayı planladık.



## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu**

Solunum yolu enfeksiyonları lokalize oldukları anatomik bölgeye göre isimlendirilir. Trakeanın üst ucuna kadar olan bölge üst solunum yolu olarak adlandırılır. Alt trakea, bronş, bronşiol ve alveoller alt solunum yolları olarak adlandırılır. Alt solunum yollarının herhangi bir yerinde izlenen enfeksiyonlar alt solunum yolu enfeksiyonu olarak tanımlanır (13).

#### **2.1.1. Akut Bronşiolit**

Akut bronşiolit, 2 yaş altında çocuklarda üst solunum yolu semptomlarını (rinore vs.) takiben hışıltı, ekspiryum uzunluğu, göğüste çekilmeler ve raller gibi küçük hava yollarının inflamasyonu sonucu oluşan alt solunum yolu bulguları ile tanımlanan klinik sendromdur (14-16). Bronşiolit tipik olarak iki yaşından küçük bebek ve çocukları, özellikle sonbahar ve kış aylarında etkiler (17, 18). Bronşiolit nedeniyle yatış insidansı 2-6 ay arasında pik yapmakta ve ilk beş yaşta önde gelen hastane yatış sebepleri arasında izlenmektedir (19, 20). Akut bronşiolit, süt çocukluğu ve erken çocukluk döneminde başta gelen hastane yatış sebeplerindedir (18, 19).

Bronşiolit sıklıkla viral etkenlerin sebep olduğu bir hastalıktır. Her ne kadar sebep olan virüsler mevsim ve yıla göre değişkenlik gösterse de, RSV en sık rastlanan nedendir. RSV'yi insan rinovirüs takip eder (21-25). Diğer sorumlu ajanlar; insan metapnömovirüs, influenza virüs, adenovirüs, parainfluenza virüs, insan koronavirüs, insan bocavirüs ve daha nadiren Mycoplasma pneumonia'dır (22, 23, 26, 27). Moleküler tanı ile birlikte, vakaların %95'ten fazlasında viral bir etiyoloji tanımlanmakta ve hastaneye yatırılarak izlenen bronşiolit tanılı küçük hastaların yaklaşık üçte birinde iki veya daha fazla viral etken tespit edilmektedir (21, 28-30).

Akut bronşiolit, virüslerin terminal bronşioldeki epitel hücrelerini enfekte etmesi, küçük hava yolları ve bronşiolde direkt hasar ve enflamasyona sebep olması sonucu oluşur. Hayvan çalışmaları ve biyopsi materyalleri baz alınarak, patolojik



değişikliklerin virüs temasından 18-24 saat sonra başladığı görülmüştür. Patolojik değişiklikler bronşiyal hücre nekrozu, siliyer epitel hasarı ve peribronşiyal epitel dokunun lenfosit infiltrasyonundan oluşmaktadır. Bu değişikliklere bağlı olarak ödem, aşırı mukus sekresyonu, hücre kalıntılarıyla küçük hava yollarında obstrüksiyon ve atelektazi izlenmektedir (31, 32).

Şiddetli veya komplike bronşiolit risk faktörleri arasında prematürite, düşük doğum ağırlığı, 12 haftadan küçük yaş, bronkopulmoner displazi (BPD) gibi kronik akciğer hastalığı varlığı, hava yollarında anatomik defekt, konjenital kalp hastalığı varlığı, immün yetmezlik ve nörolojik hastalık sayılabilir (33-40). Pasif sigara maruziyeti, kalabalık ev halkı, kreşe gitme, büyük kardeş varlığı, yüksek irtifa (>2500 metre) gibi çevresel faktörler de daha şiddetli hastalık oluşturmada risk oluşturmaktadır (38, 41-44).

Bronşiolitte bulgular üst solunum yolu enfeksiyonu (burun akıntısı, öksürük, hafif ateş vb) şeklinde başlar. Birkaç gün içerisinde bunu hışıltılı solunum, öksürük, takipne ve göğüste çekilmeler izler. Beslenme güçlüğü gözlenebilir. Fizik muayenede takipne ve taşikardi izlenebilir, akciğerlerde sibilan ronküs ve raller duyulabilir. Ağır vakalarda siyanoz ve apne olabilir. Havalanma artışı veya kalp yetmezliğine bağlı olarak hepatomegali izlenebilir. Lökosit sayısı genellikle normal veya hafif yüksek izlenir, lenfosit hakimiyeti mevcuttur. Radyolojik olarak havalanma artışı, peribronşiyal infiltrasyonlar ve atelektaziler görülebilir (15, 45-48).

Tipik olarak akut bronşiolit üst solunum yolu semptomları ile başlar, 2-3. günlerde alt solunum yolu belirtileri devam eder, 3 ile 5. günlerde semptomlar şiddetlenir ve ardından yavaş yavaş düzelir. Ayaktan takip edilen ve bronkodilatörlerle tedavi edilmeyen 590 bronşiolitli çocuğu içeren dört çalışmanın derlemesinde, öksürüğün ortalama iyileşme süresi 8-15 gün arasında değişmiştir (49-53).

### **2.1.2. Pnömoni**

Çocukluk çağında pnömoni, Dünya'da önemli bir mortalite ve morbidite sebebidir. Pnömoni akciğer parankim (viseral plevra, bağ dokusu, havayolu, alveoller ve vasküler yapılar dahil) enflamasyonu olarak tanımlanır. Pnömoni tipik olarak ateş, solunum semptomları ile başvuran hastanın parankim tutulumunun muayene bulguları

ve/veya göğüs radyografisi bulguları ile kanıtlandığı klinik durumdur. Sıklıkla bakteriler ve virüsler gibi enfeksiyöz veya enfeksiyöz olmayan etkenler nedeniyle akciğer parankiminde gelişen akut enflamasyondur (54).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre, beş yaş altı çocuklarda her yıl 156 milyon pnömoni vakası görülmekte ve bunların yıllık yaklaşık 20 milyonu hastane yatışı gerektirecek kadar ciddi seyretmektedir (55). Gelişmiş ülkelerde, yıllık pnömoni insidansının beş yaş altı çocuklarda her 10.000'de 33 olduğu tahmin edilmektedir, 0-16 yaş arasında bu oran 10.000'de 14,5 olarak izlenmektedir (56). Dünya çapında, 2015 yılında 19 yaş altı çocuklarda alt solunum yolu enfeksiyonları yaklaşık 800.000 ölüme sebep olarak (100.000'de 31,1) yenidoğan/prematür ölümlerini takiben ikinci ölüm sebebi olarak izlenmiştir (5).

Kalabalık çevre, okul çağında kardeşin bulunması ve altta yatan kardiyopulmoner veya diğer hastalıklar pnömoni risk faktörleridir.

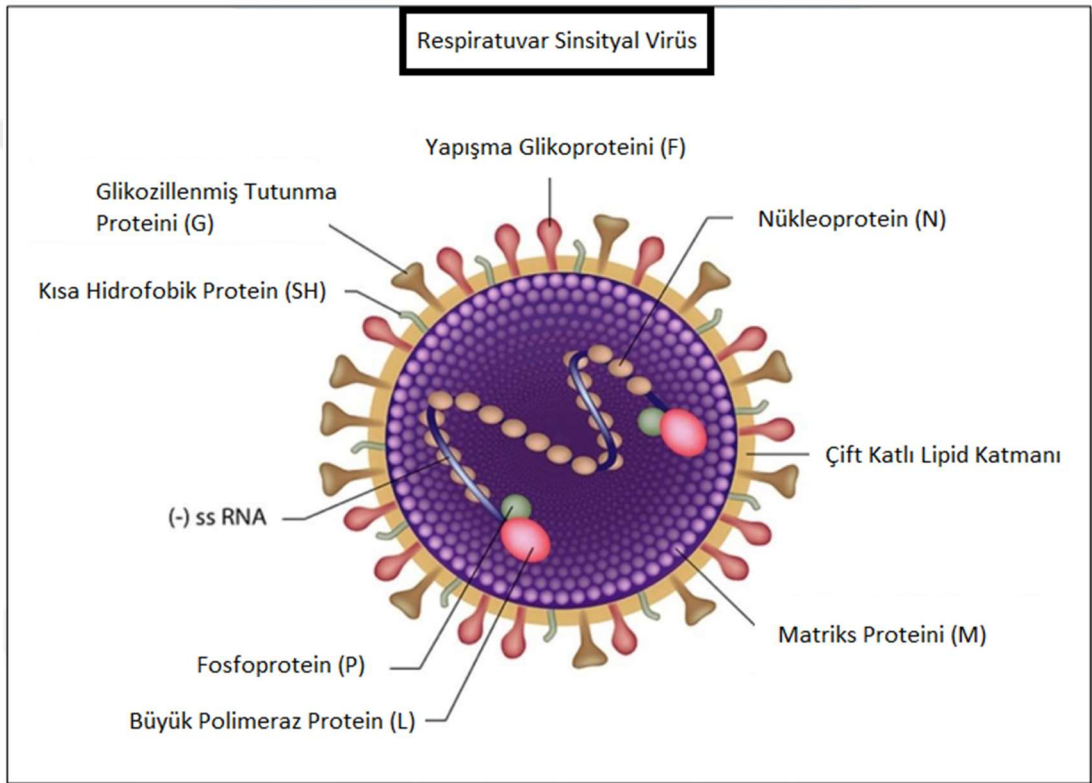
Çocuklarda pnömoniye sebep olan çok sayıda mikroorganizma bulunmaktadır. Sorumlu ajan çocuğun yaşına göre değişkenlik gösterir. İlk beş yaşta en sık etken viral patojenlerdir. En sık viral etken RSV'dir (57). *Streptococcus pneumonia* çocuklarda pnömoninin en sık bakteriyel nedenidir. *Staphylococcus aureus* ve *Streptococcus pyogenes* de pnömoninin önemli sebeplerindendir (57, 58). Tüm yaş gruplarında vakaların %14-40'ında yalnız viral patojenler etken olarak bulunurken, küçük çocuklarda bu oran %50'ye ulaşmaktadır. Virüsler yaygın olarak beş yaş altında izlenir. *Mycoplasma pneumonia* ve *Chlamydia pneumonia* beş yaşından büyük çocuklarda daha sık izlenir (57).

Pnömoniler bakteriyel ve viral olarak ayrılabilir. Bakteriyel pnömoniler akciğer parankiminde polimorfonükleer hücrelerin infiltrasyonu ile oluşur. Ani başlangıç, toksik görünüm ve 38,5 derece ateş ile birlikte takipne ve çekilmeler bakteriyel pnömoniler için tipiktir. Viral pnömonilerde soğuk algınlığı belirtileri ile başlayan prodrom dönemi, öksürük ve hafif ateş görülebilir. Üst solunum yolu enfeksiyonları (otitis media, farenjit vb.) eşlik edebilir (54).

## 2.2. Alt Solunum Yolu Enfeksiyonlarının Nedenleri

### 2.2.1. Respiratuvar Sinsityal Virüs (RSV)

İlk kez 1956 yılında üst solunum yolu şikayetleri olan bir şempanzeden izole edilen ve Şempanze Koriza Ajanı (chimpanzee coryza agent (CCA)) olarak adlandırılan Respiratuvar Sinsityal Virüs (RSV), ardından alt solunum yolu enfeksiyonu geçiren çocuklardan izole edilerek insan patojeni olarak nitelendirilmiştir (59).



Şekil 1. RSV'nin Yapısı

RSV mevsimsel salgınlara neden olur ve Kuzey Yarımküre'de ekim-mayıs ayları arasında izlenir, ocak şubat aylarında zirve yapar (60-62). Tüm yaşlarda akut solunum yolu enfeksiyonuna neden olabilir. Bir yaş altında alt solunum yolu enfeksiyonlarının (ASYE) en sık nedenidir (60). RSV süt çocukluğu ve erken çocukluk döneminde önemli bir ölüm sebebidir.

RSV tek sarmallı, negatif iplikli bir ribonükleik asit (RNA) virüsü olup Pneumoviridae ailesinin bir üyesidir. A ve B olmak üzere iki alt tipi vardır ve çoğu salgında eş zamanlı olarak bulunur (63).

RSV yayılımı, primer olarak virüs içeren sekresyonlar veya fomitlerin nazofarenks veya öküler membranlara inokülasyonu ile olur (64). En yaygın bulaş yolu virüsle doğrudan temastır, ancak damlacık yolu ile de bulaş görülebilmektedir (65-67). Enfeksiyon solunum mukozası ile sınırlıdır, diğer sistemlere immünsüpre hastalar dışında genellikle yayılım olmaz ve kanda enfeksiyona sebep olmaz. Tekrar enfeksiyon sık olup, genellikle daha hafif seyreder (68). Geçirilmiş RSV enfeksiyonu, yüksek spesifik antikor titreleri olan hastalarda bile kalıcı bağışıklık sağlamaz (69). Bulaş sonrası inkübasyon süresi sıklıkla 4-6 gün olup 2-8 gün arasında değişmektedir (70). Viral çoğalma sonrası burun akıntısı ve tıkanıklığı, ateş ve öksürük gibi üst solunum yolu bulguları ile başlar (68). Yüzde 25-40 hastada ASYE'ye yol açar (71).

RSV, genellikle 6 ayın altında, çocuklarda yıllık 30 milyondan fazla yeni alt solunum yolu enfeksiyonu vakasından, 3,2 milyon hastane yatışından ve yaklaşık 120.000 ölümden sorumludur. Virüs neredeyse tüm çocukları iki yaşına kadar enfekte eder ve bronşiolit ve süt çocuğunda pnömoninin en sık sebebidir. RSV'ye bağlı ölümler daha çok gelişmekte olan ülkelerde izlenmekte ve bu ülkelerde sağlık ve ekonomi anlamında önemli etkiler yaratmaktadır (72). Palivizumab (monoklonal antikor) yüksek riskli süt çocuklarında hastalığın önlenmesine yardımcı olur ancak var olan ciddi RSV enfeksiyonunu tedavi edemez.

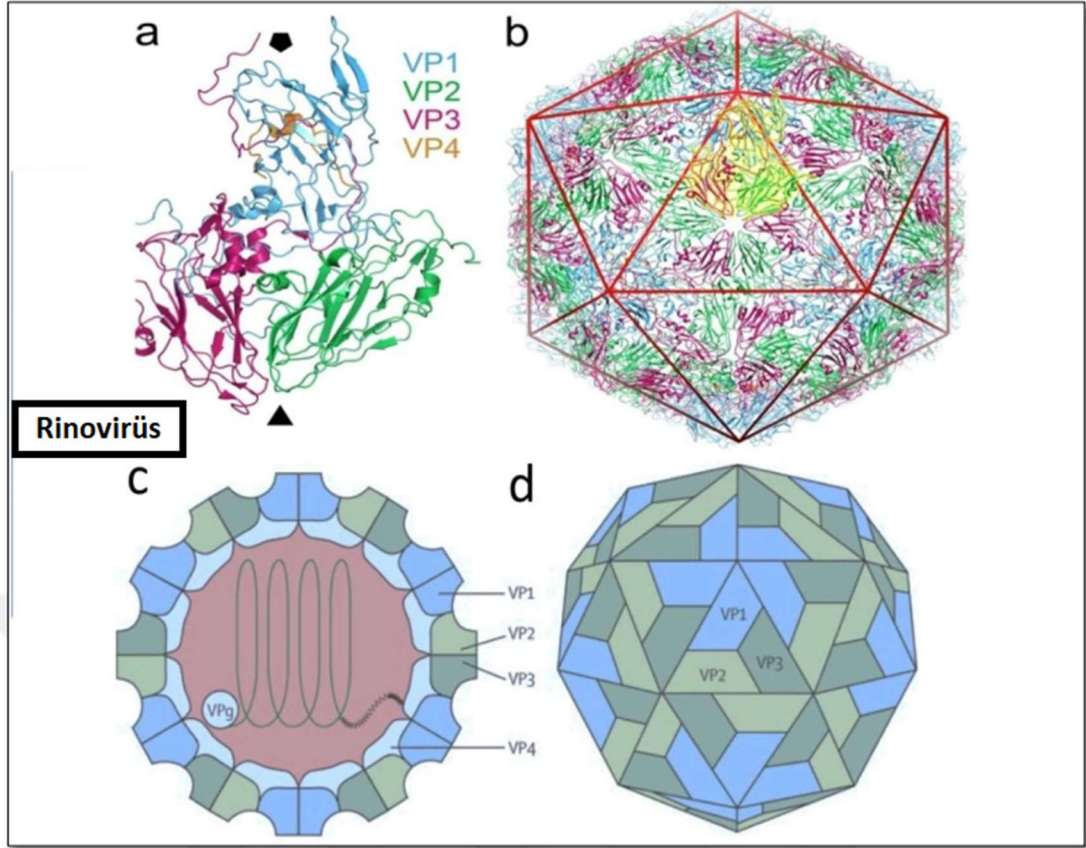
RSV enfeksiyonundan korunma yolları bulmak mortalite, morbidite ve hastane yatış oranlarını ciddi şekilde azaltacağı için önemlidir. Vücudun RSV'ye karşı immün cevabı tam olarak anlayamadığı için RSV'ye karşı aşı uzun süre geliştirilememiştir. Etkili ve güvenli bir RSV aşısının elde edilmesinde güçlükler vardır. RSV enfeksiyonları özellikle yaşamın ilk 6 ayında izlendiği için aşımın ilk aylar içerisinde yapılması gerekmektedir. 1960'lı yıllarda formalin ile inaktive edilmiş RSV aşı adayı geliştirme girişimi; bebekler ve çocuklarda enfeksiyona karşı koruma eksikliği ve aşılama sonrası küçük çocukların "Enhanced RSV Disease" olarak adlandırılan daha ciddi RSV enfeksiyonu geçirmesine sebep olması nedeniyle engellenmiştir (72, 73). Bunun sonucunda RSV için attenué aşı çalışmaları başlamıştır. Bunlar; füzyon proteini kullanılarak üretilen subunit aşılar (RSV F Vaccine - VRC 317 Faz 1'de), immün aktivasyon yapan kombine subunit aşılar, zayıflatılmış canlı aşılar (RSV D46/NS2/N/ΔM2-2-HindIII Vaccine – Faz 1'de) ve polipeptid aşılardır (73, 74). Hali hazırda lisanslı bir RSV aşısı yoktur, ancak bazı aşılar aşı geliştirmenin son aşamalarında ve lisans almaları beklenmektedir (72, 73, 75). Doğumdan sonra

hayatın ilk aylarında bebeği korumak amacıyla geliştirilen maternal bağışıklama için aşılamada, fetusa antikor desteğini artırmak ve ilk 90 günde bebeği RSV enfeksiyonundan korumak için anne gebeliğin unc trimesteri sırasında aşılanır. Doğumda yenidoğanlara verilebilecek uzun yaşayan ve RSV'nin nötralizan epitopuna karşı monoklonal antikorlarla pasif immunizasyon ve canlı zayıflatılmış aşıların intranazal inokülasyonu da erken yaşamda koruma sağlamak amacıyla geliştirilmektedir (72, 73).

### **2.2.2. İnsan Rinovirs (RV)**

Rinovirüs (RV), sık görülen ve kendini sınırlayan bir hastalık olan soğuk algınlığının etkeni olarak bilinmektedir. Erişkin ve çocukluk dönemlerinde alt solunum yollarını da tutarak astım ataklarını tetikleyebilecekleri son yıllarda ortaya konması ile birlikte önceden bilindiğinin aksine RV'ler morbiditesi yüksek viral patojenler olarak kabul edilmişlerdir (76).

Rinovirüs 1950'lerde tanımlanan bir virüstür ve picornaviridae ailesinin bir üyesidir (77, 78). Yaklaşık olarak bir ribozom boyutlarında (30 nanometre) tek iplikli bir RNA virüsüdür. RV'nin viral kapsidi ikosahedral simetriye sahiptir ve dört rinoviral polipeptidin (VP1-VP4) her birinin 60'ar kopyasını içerir (şekil 2) (77). 100'e yakın RV'nin tam genom dizilimleri yapılmıştır, bunlar karşılaştırıldığında antiviral ilaç gelişimi için potansiyel hedef bölümler mevcut olarak görülmüştür (79, 80). Bunlar arasında en önemlisi, konak hücre reseptörleri için bağlantı bölgesini çevreleyen viral yüzeydir. RV'lerin %90'ı bu bölgeyi konak hücrenin yüzeyinde bulunan hücrelerarası adhezyon molekülü-1(ICAM-1) reseptör proteinine bağlanmak için kullanır (77).



**Şekil 2.** Rinovirüs'ün Şematik ve Üç Boyutlu Yapısı

Hastalık, burun içine veya konjunktival yüzeye inokülasyondan yaklaşık 1-2 gün sonra virüs burun mukozasında biriktiğinde ortaya çıkar (77, 81). Enfeksiyonun bulaştırıcılığının en yüksek olduğu dönem hastalık başlangıcından itibaren ilk beş gündür (77). RV'nin hasta kişiden başka bir kişiye bulaşı üç yol ile olabilir: Küçük partiküllü aerosol yolu, büyük partiküllü aerosol yolu ve konjunktiva veya burun mukozasının virüsle kontamine ellerle direkt temas etmesi yolu ile (77). Enfekte olan hücrelerin interferonlar tarafından düzenlenen erken apoptozu RV replikasyonunu en aza indirir (82). Rinovirüs 5-7 gün nazal sekresyonlarda bulunabilir ancak nazofarenkste 2-3 hafta kadar persiste edebilir (82).

RV enfeksiyonu semptomları arasında burun tıkanıklığı, hapşırma, öksürük ve boğaz ağrısı bulunur; 4 yaşından küçük çocuklarda RV enfeksiyonlarının yaklaşık %12-32'si asemptomatiktir (83). Birçok çalışma RV hastalıklarının yıl boyunca görülebilse de sonbaharda belirgin bir pik ve ilkbaharda daha ufak bir pik (sonbaharın %20-30'u kadar) yaptığını göstermiştir (84).

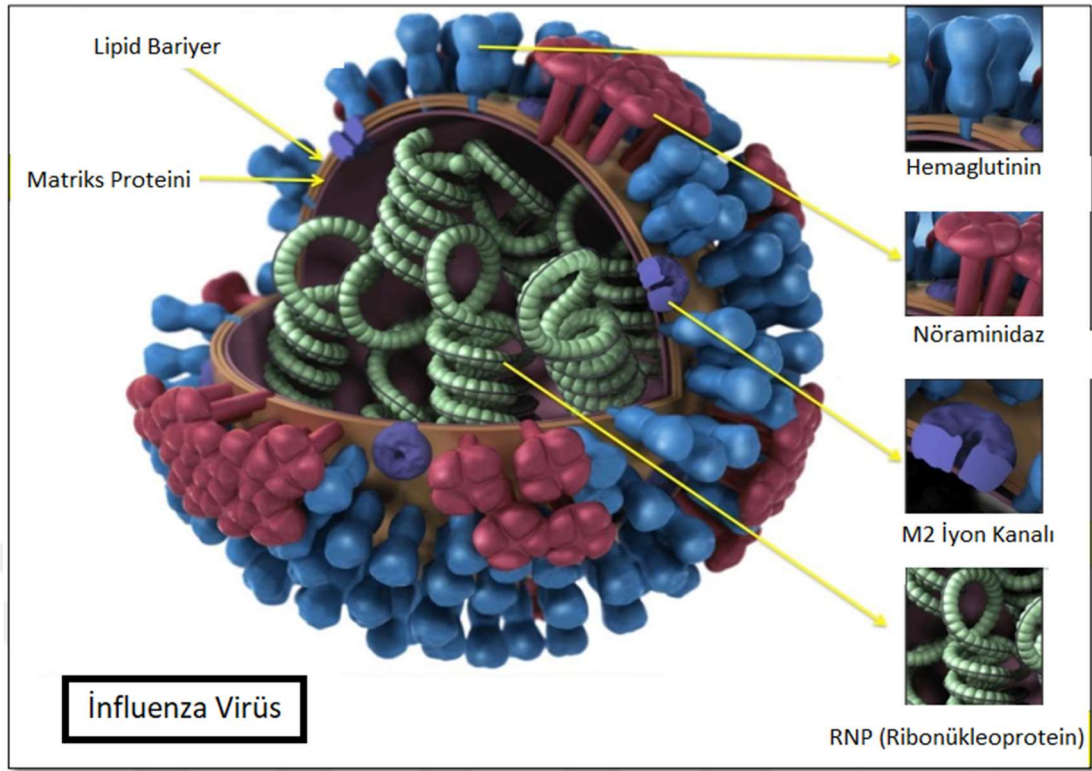
### 2.2.3. İnfluenza Virüsü

İnfluenza, influenza A, B, C ve D virüsleri ile oluşan, Türkiye gibi ılıman iklim kuşağında bulunan ülkelerde kış mevsiminde salgınlar meydana getiren akut bir solunum yolu enfeksiyonudur. Sağlıklı çocuklarda kendini sınırlayan ve genellikle komplikasyonsuz bir enfeksiyondur. Ancak, nadiren de olsa sağlıklı çocuklarda ve yüksek risk grubunda olan bazı çocuk ve yetişkinler için ciddi morbidite ve mortalite sebebi olabilmektedir (85).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün tahminlerine göre, influenza virüs enfeksiyonlarının yıllık atak hızı yetişkinlerde %5-10 ve çocuklarda %20-30 düzeyindedir. Yıllık 2-3 milyon kişi ağır hastalığa yakalanmakta ve 250,000-500,000 arasında da ölüm görülmektedir (86).

İnfluenza virüsleri orthomyxoviridae ailesinin üyesidir ve tek zincirli bir RNA virüsleridir. İnfluenza virüsü salgınlarla dünya çapında kitle ölümlerine neden olmuş bir virüstür. İnfluenza A ve B daha çok salgınlardan sorumlu tiplerdir, hem alt hem de üst solunum yolu enfeksiyonları yapabilirler (85). Özellikle İnfluenza A virüslerinin yüzey antijenleri (hemaglutinin ve nöraminidaz) antijenik özelliklerinde periyodik değişikliklere uğramak gibi bir yeteneğe sahiplerdir (Şekil 3). İnsanları enfekte eden İnfluenza A virüsleri yüzey antijenlerine bakılarak alt gruplara ayrılırlar; hemaglutinin alt tipleri (H1, H2 ve H3 gibi) ve nöraminidaz alt tipleri (N1, N2 vb) tanımlanmıştır (87). Zarf proteinlerindeki majör değişikliklere antijenik şift ve minör değişikliklere antijenik drift adı verilir (85). İnfluenza B virüsleri antijenik değişiklikler için daha düşük eğilime sahiptirler ve bu virüslerde sadece hemaglutininde antijenik driftler tarif edilmiştir (87). İnfluenza D virüsü insanda hastalık yapmaz.

İnfluenza virüsleri insandan insana, solunum salgıları ile doğrudan veya kontamine olmuş nesnelere temas sonucu yayılır (88). Bulaş için hapşırma veya öksürme gerekli değildir, solunum sırasında havaya salınan küçük partikül aerosollar ile de bulaş görülebilir (89). İnkubasyon süresi genellikle 1-4 gündür (90). Hastalık çoğunlukla 3-7 gün sürmektedir. Bulaştırıcılık ise, hastalık belirtilerinden bir gün önce ve hastalık boyunca sürmektedir (91).



Şekil 3. İnfluenza Virüs Yapısı

İnfluenza virüs enfeksiyonunun klinik bulguları çocuğun yaşı ve virüsle önceki karşılaşmalarına göre değişiklik gösterir. Komplike olmayan influenza enfeksiyonunun klasik belirtileri ani başlayan ateş, baş ağrısı, miyalji, halsizlik, iştahsızlık ve öksürük, boğaz ağrısı gibi eşlik eden solunum yolu hastalığı bulgularıdır (92, 93). İnfluenza kesin tanısı, hastalığın ilk üç günü içinde ateşli dönemde alınan nazofarenks sürüntüsünden virüs izolasyonu ile konur.

Tedavi destek tedavisi ve antiviral tedaviyi içermektedir. Antiviral ilaçlar, yalnızca influenza A için etkili olan M2 protein inhibitörleri (amantadin ve rimantadin) veya hem influenza A hem de influenza B için etkili olan nöraminidaz inhibitörleri (zanamivir ve oseltamivir)dir (94).

Yıllık influenza aşısı, influenza virüs enfeksiyonundan korunmak için en etkili yöntemdir (95). Geleneksel grip aşıları, trivalan (“üç değerlikli”) aşılardır ve üç influenza virüsüne karşı hazırlanırlar. Bunlar; iki influenza A (H1N1 ve H3N2) virüsü ve bir influenza B virüsü içermektedirler. Son yıllarda, influenza B’nin görülme



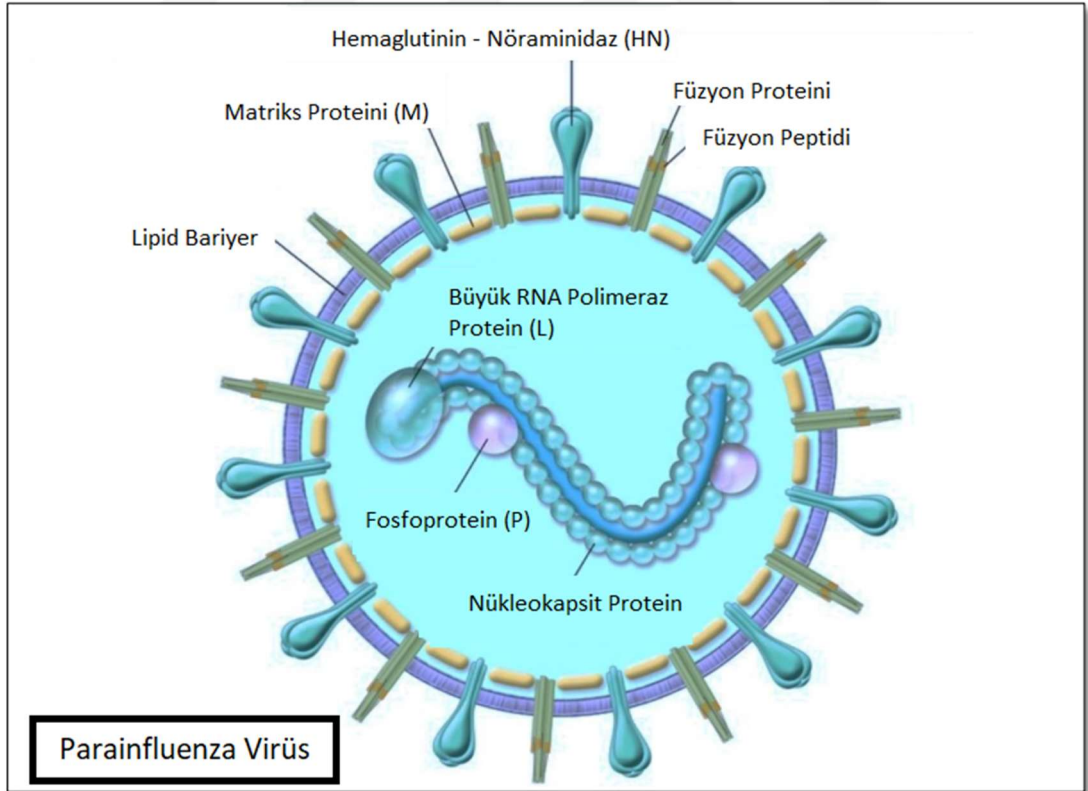
sıklığının artmasıyla beraber tetravalan (“dört değerlikli”) aşılar da kullanıma girmiş olup ülkemizde de bulunmaktadır. Trivalan aşuya ek olarak ikinci bir influenza B virüsü ekleyerek oluşturulmuştur. Bu aşılar yapısal olarak incelendiğinde, üç farklı şekilde yapıldığı anlaşılmaktadır. Bunlar; inaktive aşı (IIV), canlı zayıflatılmış aşı (LAIV), rekombinan (RIV) influenza aşılarıdır. İnfluenza aşıları Dünya Sağlık Örgütü aşı komitesi tarafından bir önceki grip mevsiminde elde edilen hâkim suşlara göre oluşturulmaktadır (94). İnfluenza aşısı, 6 ayın üstünden itibaren tüm yaş gruplarında uygulanabilir.

#### **2.2.4. Parainfluenza Virüsü (PIV)**

Parainfluenza virüs (PIV), hem çocuklarda hem de yetişkinlerde önemli bir solunum yolu patojenidir. Süt çocukları ve küçük çocuklarda, parainfluenza virüsler RSV sonrası en sık görülen alt solunum yolu enfeksiyon etkenleridir (96).

PIV paramyxoviridae ailesinin bir üyesi olup, pleomorfik, tek iplikli, zarflı RNA virüsüdür ve boyutu 150-200 nm arasında değişir (97). Dört serotipi (PIV-1, PIV-2, PIV-3, PIV-4) tanımlanmıştır (98), PIV-5 hayvanlarda hastalık yapar ancak insanlardaki rolü henüz bilinmemektedir (99). PIV RNA altı ortak viral proteini kodlar, bunlar nükleokapsit proteini (NP), fosfoprotein (P), matris proteini (M), füzyon glikoproteini (F), hemaglutinin-nöraminidaz glikoproteini (HN) ve RNA polimerazı(L)dır (Şekil 4). Virüsün hücreye yapışmasından HN sorumlu iken, hücre içine girmesini F proteini sağlar (97). Her PIV en az bir esansiyel olmayan protein eksprese eder; PIV-1 ve PIV-3 kısa C-proteini, PIV-2 V-proteini ve PIV-4 D-proteini kodlar. C ve V-proteinleri konağın immün reaksiyonunu inhibe eder, D-proteininin rolü bilinmemektedir (100, 101).

PIV-3 en yaygın görülen serotiptir, ilk 5 yaşta çocukların %90-100'ünde antikor yanıtı izlenir (102). Buna karşılık, PIV-1 ve PIV-2 5 yaş çocuklarda %50-74 seroloji pozitifliği ile daha nadir izlenir (103, 104). Özellikle PIV-1 ve PIV-2 çocuklarda krup ile ilişkili iken PIV-3 küçük bebeklerde sıklıkla pnömoni ve bronşit ile ilişkilidir. PIV-4 çocuklarda tipik olarak hafif üst solunum yolu enfeksiyonuna sebep olsa da altta yatan hastalığı olan çocuklarda pnömoni ve bronşite sebep olabilmekte olduğu bildirilmiştir (104-107).



Şekil 4. Parainfluenza Virüs Yapısı

Çocukların yaklaşık %50'sinin ilk yaşta PIV-3 ile enfekte olduğu ve PIV-1 ve PIV-2'nin daha çok okul öncesi 3-5 yaş aralığındaki çocukları enfekte ettiği serolojik çalışmalarda gösterilmiştir (108). PIV enfeksiyonları tüm dünyada ve tüm yıl boyunca görülebilse de bazı serotipleri ilkbahar ve sonbahar aylarında baskın olarak izlenmektedir. PIV-1 genellikle iki yılda bir tek sayılı yıllarda sonbaharda salgınlara neden olur (109, 110). Buna karşılık, PIV-2 ve PIV-3 yıllık sırasıyla sonbahar ve ilkbaharda salgınlara neden olur (109).

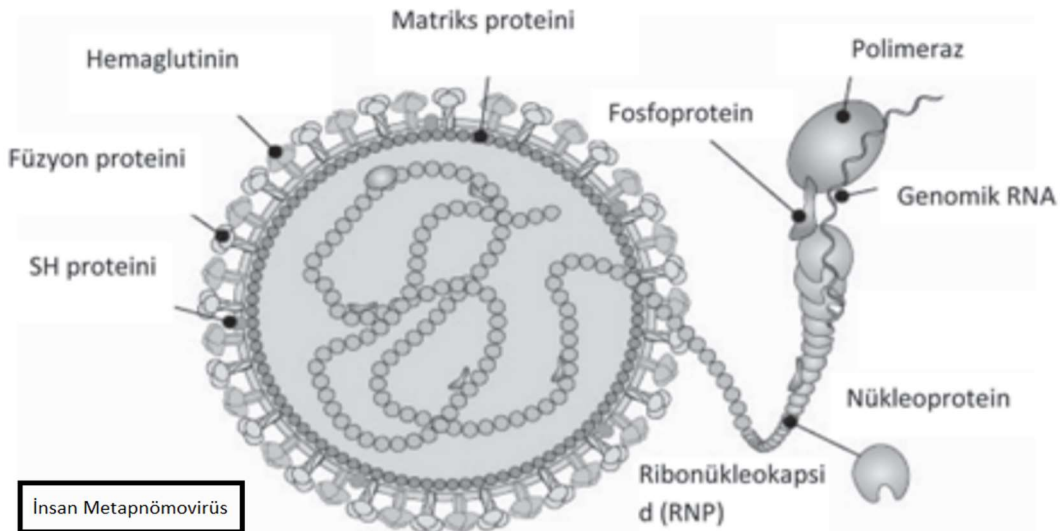
PIV doğrudan kişiden kişiye temas yoluyla ve damlacık ve fomitler ile nazofarenks salgılarına maruz kalma yolu ile bulaşır. İnkübasyon süresi 2-6 gündür

(111). PIV başlangıçta burun ve orofarinks epitel hücrelerini enfekte eder, sonra distale doğru ilerleyerek büyük ve küçük hava yollarının silia ve alveol hücrelerine yayılır (112, 113). Burun epiteline enfekte olmasından 24 saat sonra burun ve akciğerlerde belirgin viral replikasyon izlenir, 2-5 günde replikasyon pik yapar (114).

### 2.2.5. İnsan Metapnömovirüsü (hMPV)

İnsan metapnömovirüs (hMPV), 2001 yılında Hollandalı Bernadette van den Hoogen ve arkadaşları tarafından çocuklarda hem üst hem de alt solunum yolu hastalığı ile ilişkilendirilen yeni bir virüs olarak keşfedilmiş ve onlar tarafından adlandırılmıştır (115).

hMPV, büyük zarflı negatif iplikli RNA virüslerinden oluşan Pneumoviridae ailesinin bir üyesi olarak sınıflandırılmıştır. Nonsegmente negatif-iplikli RNA genomuna sahip zarflı bir virüstür. hMPV yayılımı, virüs ile kontamine büyük partikül aerosol, damlacık veya fomit içeren ancak küçük partikül aerosol içermeyen sekresyonlarla doğrudan veya yakın temas sonucu olmaktadır (115). Kuluçka süresi tam olarak tanımlanmamıştır ancak 5-9 gün olduğu düşünülmektedir (116, 117).



Şekil 5. İnsan Metapnömovirüs Yapısı

Tüm coğrafyalarda gözlenmiş olan hMPV'nin her solunum yolu virüsü mevsimsel sıklığı değişmektedir. Kuzey yarımkürede genellikle ocak-mart aylarında salgın oluştururken, güney yarımkürede haziran-temmuz aylarında gerçekleştiği görülmektedir (118, 119).

hMPV'nin çoğu çocukta erken çocukluk döneminde geçirildiği, beş yaş sonrasında %100 seropozitif saptandığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (115, 120). Akut solunum yolu enfeksiyonu ile başvuran çocukların %5-15'inde etken olarak hMPV saptanmıştır (121). Çocuklarda genellikle kendini kısıtlayan, hafif solunum yolu enfeksiyonlarına yol açar ve hem üst solunum yolu enfeksiyonuna (rinofarenjit, larenjit vb.), hem de bronşiolit ve pnömoni gibi alt solunum yolu enfeksiyonlarına neden olabilir. hMPV enfeksiyonunda en sık şikayetler öksürük, ateş ve hırıltıdır (121, 122). hMPV'ye bağlı alt solunum yolu enfeksiyonları genellikle bronşiolit olarak karşımıza çıksa da astım alevlenmesi ve pnömoni de gözlenebilir (121). RSV-hMPV koenfeksiyonu olanlarda hastalık daha ağır seyreder ve yoğun bakım ve mekanik ventilasyon ihtiyacı artmıştır (123).

hMPV için henüz bir antiviral tedavi bulunmamaktadır. Virüsten korunmak için şu anda aşı çalışmaları devam etmekte ve preklinik evrededir, lisans almaya yakın bir aşı henüz yoktur (124, 125).

#### **2.2.6. İnsan Bocavirüsü (hBoV)**

İnsan bocavirüsü (hBoV), 2005 yılında Tobias Allander ve arkadaşları tarafından viral kaynaklı olduğu düşünülen solunum yolu enfeksiyonu bulunan 17 çocuktan alınan 17 solunum örneğinde tanımlandı (126).

hBoV, Parvoviridae ailesinin, Parvovirinae alt familyası ve Bocavirus cinsi içerisinde sınıflandırılmaktadır. Şu ana kadar dört alt tipi tanımlanmıştır ve bunlar arasında solunum yollarında en sık tespit edilen hBoV-1'dir (126).

hBoV ile diğer solunum yolu patojenlerinin koenfeksiyon oranları %60-90 arasında değişmektedir (127). Günümüzde halen hBoV'nin patogenezi ile ilgili olarak bilgiler kısıtlıdır. Solunum yolu salgıları ve dışkıda bulunabilmektedir. Paranasal sinüs ve bağırsak mukozasında biyopsilerde tespit edilmiştir. Aktif replikasyon sırasında viremiye neden olabilmekte ve enfekte kişilerin kan/serum örneklerinde tespit edilebilmektedir (126, 128, 129).

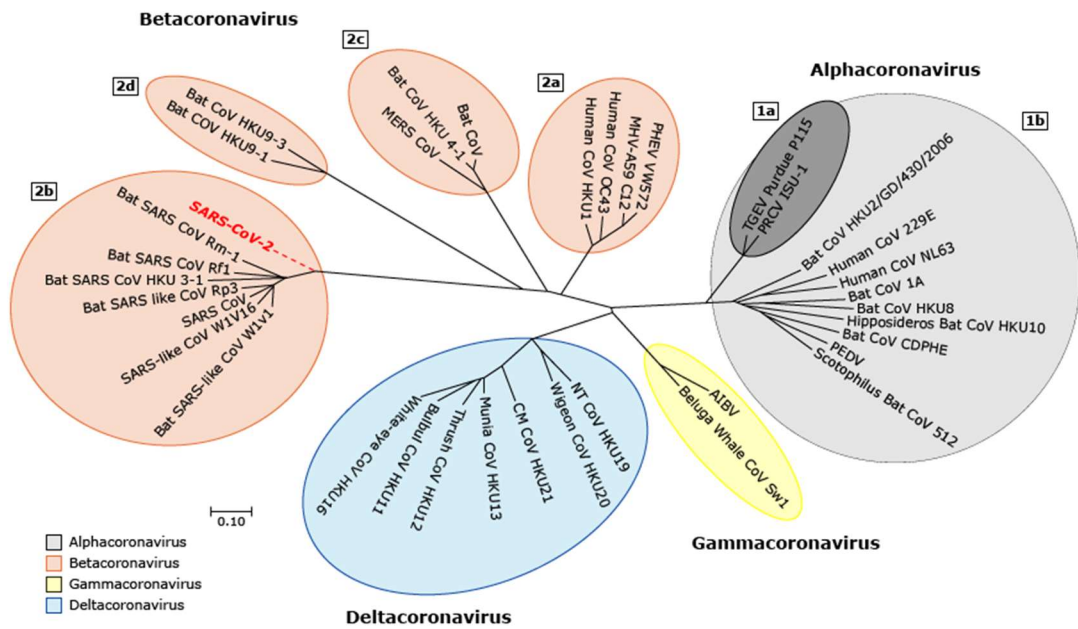
Şu ana kadar olan bilgiler ışığında, hBoV her yaş grubunda bireyi enfekte edebilmektedir, ancak özellikle altta yatan hastalığı olan hastalarda ciddi ve yatış

gerektiren enfeksiyona sebep olur (126, 130, 131). Günümüzde hBoV enfeksiyonuna özel bir antiviral tedavi bulunmamaktadır (126, 132).

### 2.2.7. İnsan Koronavirüsü (hCoV)

Koronavirüsler ilk olarak üst solunum yolu enfeksiyonu etiolojisini çalışan araştırmacılar tarafından keşfedildi ve başta iki serolojik grup tanımlandı: 229E ve OC43; daha sonra 2003 yılında SARS-CoV, 2004 yılında NL63, 2005 yılında HKU1, 2012 yılında MERS-CoV ve 2019'da SARS CoV-2 tanımlanmıştır (120, 133, 134).

Şekil 6. Koronavirüs Filogenetik Ağacı



Koronavirüsler, Nidovirales sınıfının Coronaviridae ailesinin Coronavirinae alt ailesinde sınıflandırılmaktadır (134). Bu alt ailenin içinde dört cins sınıflandırılmıştır, bunlar alfa, beta, delta ve gamma koronavirüs cinsleridir (Şekil 5). İnsanda hastalık yapan koronavirüslerden hCoV-229E ve hCoV-NL63 Alphacoronavirus cinsi içindeyken; hCoV-HKU1, hCoV-OC43, MERS-CoV, SARS-CoV ve SARS-CoV-2 Betacoronavirus cinsi içinde yer almaktadır (133, 134).

Koronavirüsler ismini elektron mikroskopundaki taç benzeri görüntülerinden alan, orta-boyutlu, zarflı, pozitif-sarmallı RNA virüsleridir (135, 136). Koronavirüsler genomlarında beş farklı protein kodlamaktadır: Bunlar spike (S), zarf (E), membran

(M) glikoproteinleri, hemaglutinin-esteraz (HE) glikoproteinleri ve nükleokapsid (N)'tir (137).

Ilıman iklimlerde koronavirüs solunum yolu enfeksiyonları öncelikle kış aylarında ortaya çıksa da bazen küçük pikler halinde sonbahar ve ilkbaharda ve yılın herhangi bir zamanında görülebilir (138, 139). Koronavirüsler, enfekte sekresyonlar veya büyük aerosol damlacıklarıyla doğrudan temas yolu ile yayılır. Bu nedenle, tüm ev halkına kolaylıkla yayılabilir (140). Bağışıklık hastalıktan kısa bir süre sonra oluşur ancak zamanla yavaş yavaş azalır. Yeniden enfeksiyon yaygındır (141).

Aralık 2019'da Çin'de, yeni ağır akut solunum yolu sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2)'ye bağlı ortaya çıkan COVID-19 hızla tüm dünyaya yayılmıştır. Çocuklarda ağır hastalık ve ölüm oranları erişkinlere kıyasla oldukça düşük olarak izlenmiştir (142).

Günümüzde koronavirüs enfeksiyonları için önerilen rutin bir antiviral tedavi bulunmamakta, destek tedavisi uygulanmaktadır.

## **2.3. Viral Patojen Belirlenmesinde Kullanılan Testler**

### **2.3.1. Viral Kültür**

Viral hastalıklarda standart kesin tanı testidir. Viral kültürde virüs büyümesinin kanıtı, hücrelerin spesifik özellikleri ve değişikliklerini sergileyen sitopatik etki (CPE) aracılığıyla görülür. Daha sonra immünofloresan (IF) boyama kullanılarak virüs kesin olarak tanımlanır. Klinik laboratuvarında, üç temel hücre dizisi kategorisi kullanılır: Primer, diploid ve heteroploid (143). Sitopatik etki oluşturmeyen veya hücre dizilerinde büyümeye yatkın olmayan virüsler için hücre kültürü kullanılarak virüs izolasyonu kullanılması ideal değildir. Buna ek olarak, viral kültür yönteminde kullanılan örnek hacminin az olması birçok hücre tipinin inokülasyonuna izin vermeyerek sonuçları tehlikeye atabilir. Bu yöntem ile virüs belirleme özel laboratuvarında ve deneyimli kişiler tarafından yapılması gerekliliği de yöntemin zorluklarından biridir (144). Konvansiyonel kültür yöntemi ile birden fazla virüs aynı kültürde izole edilebilir ve bilinmeyen yeni virüsler tespit edilebilir. Konvansiyonel

viral kültür ile virüs belirleme işlemi 4 gün ile 3 hafta arasında sonuçlanmaktadır. Antijen tespit testlerinden daha duyarlıdır (143).

Ayırıcı tanıda sınırlı sayıda ve belirli virüsler düşünüldüğünde, daha hızlı sonuç almak için klasik kültür yöntemlerini hızlandırmak için bazı modifikasyonlar yapılmıştır. En sık kullanılan yöntemlerden biri canlı kabuk (Shell vial) yöntemidir. Bu yöntem, numunenin bir lam üzerinde bulunan tek tabaka halindeki hücre kültürü üzerine inokülasyonu, ardından santrifüj ve inkübasyonu basamaklarından oluşur. 48-72 saat sonra oluşan virüse spesifik monoklonal antikoların IF boyama kullanılarak üreme saptanır. IF boyamasını yorumlamak CPE'ye göre daha az deneyim ister (143, 145). Hızlı kültürün kısıtlı faydası vardır, sensitivitesi düşüktür (144).

### **2.3.2. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR)**

Geleneksel PZR yöntemi üç aşamadan oluşmaktadır: Nükleik asitin ekstraksiyonu ve saflaştırılması, spesifik primerler ve DNA polimeraz kullanılarak hedef sekansların amplifikasyonu, amplifiye edilmiş fragmanların (amplikonların) saptanması. Gerçek Zamanlı PZR (Real Time PCR) yöntemi, amplifikasyon ve saptamayı tek adımda birleştirerek test süresini kısaltır, amplikon çapraz reaksiyonunu azaltır ve sonucu daha hızlı ulaşılır. Gerçek zamanlı PZR daha pahalı bir yöntemdir (143, 145).

PZR yöntemi ile, aynı anda çok sayıda viral solunum yolu patojenini tespit edebilir (146). Bu testler hızlı antijen belirleme testlerinden daha pahalıdır. Hızlı antijen belirleme testlerine kıyasla uzun zamanda sonuçlanmakla birlikte, genellikle üç saatten önce sonuç vermektedir (147). PZR yöntemi, viral kültür ve hızlı antijen belirleme testlerine göre duyarlılığı oldukça yüksek olması nedeniyle en sık tercih edilen yöntemdir ancak yüksek maliyet ve ekipman gerekliliği kullanımını kısıtlamaktadır (148).

### **2.3.3. Hızlı antijen tespit testi**

Klinik örneklerde, viral antijen tespit edilmesi viral enfeksiyonun varlığının doğrudan kanıtlanmasını sağlar. Kültür ve PZR yöntemlerinin aksine, antijen saptama yöntemi hedef virüsü amplifiye etmediği için diğer yöntemlere göre daha az duyarlıdır (143, 145). Otuz dakikadan kısa sürede sonuçlanmaktadır. Duyarlılığı çocuklarda %80 civarında, özgülüğü %97 olan testlerdir (149, 150). Bu yöntemin bir başka kısıtlaması,

hedef virüsün yıldan yıla izlenen antijenik değişkenliğidir, bu sebeple virüs bazlı kitlerin yıllık değişmesi gerekmektedir (143). Palivizumab profilaksisi bazı RSV hızlı antijen test sonuçları ile etkileşime geçerek yanlış negatif sonuçlar oluşmasına sebep olabilir (151).

#### **2.3.4. Seroloji Testi**

Antikorların varlığı, geçmişte virüs maruziyeti, aşı yapılmış olduğu, yüksek oranda ilişkili bir virüse çapraz reaksiyon veya kan ürünleri, immunoglobulinler ile pasif antikor transferini gösterir (143, 145). Immunoglobulin M (IgM) antikorları, enfeksiyondan sonra erken üretilir ve geçicidir; IgM varlığı, mevcut veya yeni bir enfeksiyon olarak yorumlanır. Immunoglobulin G (IgG) geçirilmiş enfeksiyonun göstergesidir. Negatif iken pozitif IgG'ye serokonversiyon yakın zamanda geçirilmiş viral enfeksiyonun en güçlü kanıtıdır; aynı zamanda serum antikor titresinde dört kat artış da tanısal kabul edilir (143). Serokonversiyon için iki hafta gerekli olması, süt çocukluğu döneminde anneden geçen antikorların varlığı, büyük çocuklarda geçirilmiş virüse spesifik antikorların bulunması, virüsler arasında çapraz reaksiyon ile yalancı pozitiflik izlenmesi ve bağışıklığı baskılanmış konakta antikor oluşturamama nedenleriyle serolojik inceleme tanıda fayda sağlamaz (143, 149, 152).

#### **2.4. Alt Solunum Yolu Enfeksiyon Tedavisi**

Akut bronşiolitin tedavisi destek tedavisi olup, hastanın uygun sıvı replasmanı sağlanarak hidrasyonunun düzenlenmesi ve oksijenasyonunun sağlanması, komplikasyonlar açısından yakın izlem yapılması tedavinin ana unsurlarıdır. Öksürük kesicilerinin akut bronşiolit tedavisinde yeri yoktur. Oksijen saturasyonunun monitorizasyonu yapılmalı ve %93'ün üzerinde tutulması hedeflenmelidir (153). Hasta tolere edebildiği sürece enteral beslenmeye devam edilebilir ancak orta ve ağır bronşiolitte aspirasyon riski nedeniyle intavenöz beslenme tercih edilmelidir. Bronkodilatörler sıklıkla kullanılmaktadır, ancak inhale salbutamol tedavisinin bazen hipoksi ve solunum sıkıntısını artırıcı etkisi olduğu bilindiğinden tek doz denenerek tedavinin devam kararı verilmelidir (45, 154, 155). İpratropium bromidin de akut bronşiolitte iyileştirici etkisi yoktur (156-158). Akut bronşiolitte inhale epinefrin rutin olarak önerilmemekle birlikte, kısa süreli olumlu etkilerinden dolayı acil servise başvuran veya yatırılarak izlenen orta-ağır bronşiolit vakalarında denenebilir (153).



Sistemik veya inhale kortikosteroidlerin kısa ve uzun dönemde iyileştirici etkisi olmadığı saptanmıştır, ancak bronkodilatatör tedaviye yanıt vermeyen, ağır bronşiolit durumlarında sistemik steroid 1mg/kg/gün tek doz birkaç gün verilebilir (159-162). Nebülize hipertonik salin kullanılan akut bronşiolitli hastalarda daha kısa yatış süresi olduğu ve acil serviste izlenen hastaların yatış oranının daha az olduğu gösterilmiştir (163). RSV bronşiolitinde ribavirin kullanımının yatış süresini ve ventilatörde kalış süresini kısalttığı izlenmiş ancak mortaliteyi azalttığı yönündeki etkisi henüz netleşmemiştir (153, 164). Akut bronşiolitte antibiyotik kullanımı rutin önerilmemekle birlikte, toksik tabloda, yüksek ateş, lökositoz, nötrofil hakimiyeti ve akciğer grafisinde konsolidasyon gibi sekonder bakteriyel enfeksiyon düşündürülen bulgular varlığında başlanabilir (156). Nitrik oksit, A vitamini, interferon alfa, IVIG, rekombinant human DNase gibi yeni geliştirilen tedavilerin akut bronşiolitte etkili olmadığı gösterilmiş, montelukast ve klaritromisin kullanımının etkili olduğu yönünde yeterli veri yoktur (153). İntravenöz magnezyum tedavisinin akut bronşiolitli hastalarda faydasının olmadığı ve zararlı olabileceği gösterilmiştir (165). Helyum ve oksijen gazlarının karışımı olan inhale Heliox tedavisinin, entübe olmayan ağır bronşiolitte yoğun bakım süresini kısalttığı tespit edilmiştir (166). Entübe akut bronşiolitli hastalarda sürfaktan kullanımı ventilatör ve yoğun bakım kalış süresini kısaltmıştır (164).

Pnömoni tedavisinin temel hedefleri doku oksijenlenmesinin sağlanması, etken olan mikroorganizmanın temizlenmesi, klinik hastalığın iyileşmesi ve yaşamsal fonksiyonların desteklenmesidir (167). Toplum kökenli pnömonilerde ampirik tedavi uygulanmakta ve uygun tedavi seçimi hastanın yaşı, klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguları, patojenlerin bölgesel ve mevsimsel prevalansı ve bölgesel antibiyotik direnç bilgileri göz önüne alınarak belli algoritmalarla yapılmaktadır (167-170). Antibiyotik tedavisi, gerekirse antiviral tedavi, oksijen tedavisi, sıvı ve beslenme tedavileri pnömonide temel yaklaşımlardır. Çocuklarda toplum kökenli pnömonilerde tedavi süresi komplike olmayan pnömonilerde 7-10 gün veya ateş düştükten sonra en az 5 gündür ancak Stafilokok pnömonilerinde tedavi 14-21 gün ve *M. pneumoniae* ve *C. pneumoniae* pnömonilerinde 10-14 gün olarak planlanmalıdır. Komplikasyon gelişmemiş toplum kökenli pnömonilerde göğüs fizyoterapisinin tedaviye ek katkısı kanıtlanmamıştır. Öksürük şurupları akut bronşiolitte de olduğu gibi önerilmez.

Nebülize bronkodilatörler veya oral/inhale steroid desteğinin hastalığın gidişine ek katkısı olması yönünde kanıt yoktur (167).

## **2.5. ASYE Kısa Dönem Komplikasyonları**

### **2.5.1. Akut Bronşiolit Komplikasyonları**

Önceden sağlıklı çocuklarda alt solunum yolu enfeksiyonları çoğunlukla komplikasyonsuz düzelir. Ancak, ciddi enfeksiyon geçiren hastalar, prematür doğum öyküsü olanlar, 12 haftanın altında olan bebekler veya altta yatan kardiyopulmoner hastalığı veya immün yetmezliği olanlar akut bronşiolit sonrası komplikasyonlar açısından artmış risk altındadır (171).

Bronşiolitli hastalarda ateş ve takipne ile ilişkili olarak artan sıvı ihtiyacı, azalmış oral alım ve/veya kusma varlığı nedeniyle yeterli hidrasyonu sağlamakta güçlük çekilebilir ve buna bağlı olarak dehidratasyon gelişebilir (172). Takipne mevcut olması nedeniyle aspirasyon riski artar ve aspirasyon pnömonisi ile komplike olabilir. Prematür doğum öyküsü olan ve iki aydan küçük bebeklerde apne izlenebilir (171, 173-176). Mekanik ventilasyon ihtiyacı olanlarda pnömotoraks ve pnömomediastinum gibi hava kaçağı sendromları gelişebilir (171). Solunum yetmezliği, solunumsal asidoz gelişebilir ve buna bağlı hipoksemi izlenebilir. Sekonder bakteriyel enfeksiyonlar gelişebilir.

Akut bronşiolit sonrası görülebilecek diğer komplikasyonlar; miyokardit, uygunsuz ADH salınımı, bronşiyollerin rejenerasyonu sırasında granülasyon dokusunun fazla miktarda oluşması sonucu obstrüksiyonların görüldüğü bronşiyolitis obliterans'tır. Akut bronşiolit sonrası bronş hiperreaktivitesi %60 oranında görülebilir (177).

Akut bronşiolit sonrası tekrarlayan hışıltı atakları görülebilir. Bu ataklar, akut bronşiolitin immün yanıtı değiştirerek astım ortaya çıkmasını kolaylaştırması ya da zaten astımı var olan çocukların akut bronşiolit geçirmeleri sonucu ortaya çıkabilir (153).

### 2.5.2. Pnömoni Komplikasyonları:

Atipik veya viral pnömonilere kıyasla bakteriyel pnömoniler solunum yolunu tutan komplikasyonlarla daha çok ilişkilidir.

Parapnömonik efüzyon, akciğer enfeksiyonlarına sekonder olarak sık görülen komplikasyonlardan biridir. Plevral boşlukta sıvı birikmesidir. Sebep olan etken çoğunun yaşına göre farklılık gösterse de en sık etkenler *S.pneumonia*, *S. pyogenes* ve *Staphylococcus aureus*'tur. Parapnömonik efüzyon olan çocuklarda hipoalbuminemi siktir, hipogammaglobulinemi de izlenebilir (178, 179).

Nekrotizan pnömoni, pnömoni sonrası sık görülen ciddi bir diğer komplikasyondur ve toplum kökenli ciddi lobar veya alveolar pnömoni seyri sırasında akciğer parenkiminin nekrozu sonucu gelişir. *S.pneumonia* en sık izlenen etkidir, ancak *S. Aureus* da sık etkenlerdendir. Uygun tedaviye rağmen uzayan ateş, toksik görünüm ve persistan hipoksemi varlığında nekrotizan pnömoni akla gelmelidir (179). Kesin tanı akciğer filmi veya bilgisayarlı tomografisindeki tipik görünüm ile konur (180).

Akciğer absesi, akciğerde bir veya daha fazla kavite oluşturan doku harabiyeti veya nekrozun eşlik ettiği inflamatuvar hücre birikimidir. Abse oluşumu, lobar pnömoninin yetersiz veya geç tedavi edilmesi veya daha yaygın olarak aspirasyonu takiben 2-3 haftada gelişir. Diğer predispozan faktörler hava yolu obstrüksiyonu ve konjenital anormal akciğerdir (181). Üst solunum yolunun anaerobik florası ve *S. Aureus* en sık etkenlerdir (182). Semptomları spesifik değildir. Akciğer filminde içinde hava-sıvı seviyesi bulunan kalın duvarlı kavite görünümü ile akciğer absesinden şüphelenilir ve tanı BT ile kesinleştirilir (181, 183).

Pnömatoseller, akciğerlerin ince duvarlı, içi hava dolu kistleridir. Sıklıkla *S. aureus* ile ilişkilidir (184, 185). Hiponatremi pnömoni sonrası izlenen bir diğer komplikasyondur.

## 2.6. ASYE Uzun Dönem Komplikasyonları

Süt çocukluğu döneminde geçirilen viral hırıltılı solunum yolu enfeksiyonları, özellikle RSV ve RV enfeksiyonları, sebebi henüz tanımlanamasa da daha sonraki çocuklukta ve genç erişkin döneminde astımın gelişimini tetiklediği öngörülmektedir (186-192).

Viral enfeksiyonla tetiklenen hırıltılı atak yaşayan iki yaş üstü çocuklar, virüsle ilişkili olmayan hırıltılı atak yaşayan çocuklara kıyasla; IgE yüksekliği, inhalan alerjen duyarlılığı, eozinofilik inflamasyon ve ailede astım öyküsü gibi astıma yatkınlık ile ilişkili özelliklere daha yüksek oranda sahiptir (193-196).

Tuscon Çocuklarda Solunum Çalışması'nda erken çocukluk döneminde hırıltısı olan çocuklar için farklı fenotipler tanımlanmıştır. Bunlardan, “geçici erken fenotip”te çocuğun ilk olarak viral enfeksiyonla hırıltısı olur ve semptomlar altı yaşa kadar gerileyerek kaybolur. “Persistan hırıltısı olan çocuk” ve “geç-başlangıçlı hırıltı fenotip”leri daha yüksek alerjik duyarlılık ve ilerleyen dönemde astım geliştirme riski ile ilişkilidir (197). Daha sonra yapılan kohort çalışmaları, tekrarlayan viral hırıltılı hastalıklar ile alerjik duyarlılaşma ve gelecekteki astım riski arasındaki bağlantıyı daha da ortaya koymuştur (186, 190, 198).

### **Astım Gelişiminde Virüslerin Rolü:**

**Konak Faktörleri** – RSV ve influenza gibi solunum yolu virüsleri, havayolu epitelinde sitopatik hasara neden olur, inflamatuvar sitokin ve kemokin üretimini destekler ve alerjenlerin-irritanların antijen sunan hücrelere maruziyetini artırır. Viral enfeksiyonlar, timik stromal lenfopoietin (TSLP), interlökin 25 (IL-25) ve IL-33 gibi epitel mediyatörlerinin salınımını uyarır. Bu salınım, eozinofiliyi artırır ve T-yardımcı tip 2 (Th-2) hücrelerini uyarır, astım gelişimini destekleyen alerjik sitokinler olan IL-4, IL-5 ve IL-13 salınımını artırır (199-202).

**Viral Faktörler** – Solunum yolu viral enfeksiyonu ve replikasyonu doğuştan ve edinsel antiviral immün yanıtı aktive eder ve proinflamatuvar sitokin ve kemokin üretimi ile birlikte inflamatuvar hücrelerin solunum yoluna alınmasına neden olur. RV, RSV, influenza, hCoV, hMPV, PIV, adenovirüs ve hBoV gibi birçok virüs astımlı

hastalarda hırıltı ve alevlenmeleri tetikleyebilir. Süt çocukları ve küçük çocuklarda, RSV ve RV enfeksiyonları ile hırıltılı solunum, daha sonra astım gelişimini etkileyen inflamatuvar yanıtlara neden olabilir (186, 187-192, 203, 204).

**Astım Gelişimi** – Süt çocukluğu döneminde geçirilen viral solunum yolu enfeksiyonları, özellikle RSV ve RV enfeksiyonları, daha sonraki çocukluktan gençliğe kadarki dönemde astım gelişiminin öncüsüdür (186, 187-189, 203). Ancak, belirli bir viral enfeksiyonun astıma neden olup olmadığı veya bu enfeksiyonlarda gözlenen hırıltılı solunumun sonraki dönemde astım gelişimi için öngörücü olup olmadığı henüz belirsizliğini korumaktadır (205).

Astım gelişimi ile ilişkilendirilen ve çocuklarda alt solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan virüsler şunlardır:

- **Respiratuvar Sinsityal Virüs** – RSV süt çocuklarında hırıltı ve bronşiolitin sık sebeplerindedir. Erken dönemde geçirilen RSV enfeksiyonlarını takiben astım gelişim nedenleri net değildir. Gözlemsel çalışmalar, yaşamın ilk yıllarında geçirilen RSV enfeksiyonlarının astım gelişim riskinde artış ile ilişkili olduğunu açıkça göstermiştir (187, 188, 206-208). Bununla birlikte, kalıcı astım semptomları olan veya RSV enfeksiyonu sonrası astım gelişen çocuklarda, artmış IgE seviyeler veya maternal astım öyküsü gibi astım risk faktörlerinin de var olduğu görülmüştür (209).

Ek olarak, RSV antijenlerine karşı bir monoklonal antikor olan palivizumab'ın tekrarlayan hırıltı gelişimi üzerine etkisi araştırılmış ve karışık sonuçlar elde edilmiştir:

Prematüre bebeklerden (146 palivizumab alan ve 171 profilaksi almayan) oluşan bir prospektif kohort çalışmasında elde edilen bulgularda, RSV profilaksisi almak ailede atopi öyküsü olmayan çocuklarda tekrarlayan hırıltı riskini azaltırken atopik ailelerin çocuklarında hiçbir etkisi olmamıştır (208). Bu bulgulara göre, atopi riski taşımayan bir çocukta RSV enfeksiyonunun önlenmesi önemli bir faktördür; ancak ailede atopi öyküsü varlığında, RSV profilaksisinin etkisi astım gelişimi açısından ailesel yatkınlığa üstün değildir.

429 yüksek riskli süt çocuğu ile yapılan bir randomize klinik çalışmada, ciddi RSV enfeksiyonunu önlemek için palivizumab profilaksisi verilen ve plasebo uygulanan sağlıklı prematüre bebeklerde, plasebo grubuna kıyasla

tekrarlayan hırıltı oranı daha az olarak izlenmiştir (sırasıyla %11 ve %21) (210). Ancak, bu çalışmadaki hastaların altı yıllık takibi sonrasında yayınlanan bir diğer çalışmada, doktor tanıli astım tanısı alma oranında ve akciğer fonksiyon testlerinde iki grup arasında bir fark izlenmemiştir (211). Buna göre, RSV'nin astım gelişimini tetiklemesi konusunda net bir yorum yapılabilmesi için daha uzun vadeli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

- **İnsan Rinovirüs (RV)** – RV, RSV gibi diğer solunum yolu virüslerinin aksine, solunum yolu epiteli ve diğer dokularda daha az sitopatik etki yaratır ancak önemli bir havayolu inflamatuvar immün yanıtına neden olur ve astımlı hastalarda enfeksiyon sırasında antiviral interferon yanıtını bozabilir. RV enfeksiyonu sırasında meydana gelen hırıltı astım gelişimini tetikleyebilir (186, 212) Yapılan çalışmalar, RV enfeksiyonu ile hırıltılı solunum izlenen bebeklerin üç, beş ve altı yaşlarında tekrarlayan hırıltı ve astım risklerinin arttığını göstermiştir (190, 198, 213). The Childhood Origins of Asthma Study (COAST) çalışması, yaşamın ilk üç yılında geçirilen RV enfeksiyonu ile oluşan hırıltının, altı yaşında astım gelişimi için RSV ile oluşan hırıltıya veya aeroalerjen duyarlılığı varlığına kıyasla daha güçlü bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (186). Birkaç çalışma, RV'nin astım gelişimini etkilemek için özellikle atopik çocuklarda konak faktörlerle etkileşime girdiğini göstermiştir:

Çalışmalar, çocuklarda yaşamın ilk yılında alerjik duyarlılığın özellikle RV gibi viral enfeksiyonlarla etkileşime girerek, astım gelişimini tetikleyen ilk olay olduğunu ileri sürmektedir (186, 190, 212). Birkaç çalışma, havayolu plazmasitoid dendritik hücrelerin, atopi ve viral enfeksiyonların varlığıyla indüklenen bu sinerjistik inflamasyona aracılık eden antijen sunan hücre olduğunu göstermektedir (214-216). IgE'yi akciğer dendritik hücreler üzerinde bağlayan Fc epsilon reseptörünün yukarı regülasyonu (sayısının artması) ve çapraz bağlanması, Th2 inflamasyonunu kolaylaştırır ve tip I ve tip III interferon antiviral tepkilerini modüle edebilir (214-216).

Bu bulgular, bir anti-IgE monoklonal antikor olan omalizumabın astımlı çocuklarda RV enfeksiyon süresini ve RV hastalık sıklığını azalttığını gösteren klinik çalışmalarla da desteklenmektedir (217). Omalizumabın daha az astım alevlenmesiyle ilişkili olan interferon alfa'yı artırdığı gösterilmiştir (218).

17q21 lokusundaki genotipik varyantlar, hem erken çocukluk dönemindeki hırıltılı RV enfeksiyonları hem de bu çocuklarda astım gelişimi ile ilişkilidir (219). 17q21 genotipleri ve RV ilişkili hırıltı arasında sonraki astım riskiyle ilgili güçlü etkileşimler gösterilmiştir. Ek olarak, kadherin ile ilişkili aile üyesi 3 (CDHR3) kodlayan gendeki mutasyonlar, konak hücrelere artmış RV-C girişine aracılık ederek çocuklarda hırıltılı solunum hastalıklarının artışıyla bağlantılı olabilir (220, 221).

- **İnsan Metapnömovirüs (hMPV)** – Çalışmalar, beş yaşın altında hastanede yatan çocuklarda hMPV tespit edilmesinin yoğun bakım ünitesine yatış riskinde ve yatış süresince oksijen desteği ihtiyacında artış ile ilişkili olduğunu göstermiştir (222).

Retrospektif veriler, hMPV nedenli alt solunum yolu enfeksiyonu ile hastaneye yatırılan küçük çocukların beş yaşında astım geliştirme riskinin arttığını göstermektedir (223). Küçük bir çalışmanın prospektif verileri, hMPV'nin tekrarlayan hırıltılı ataklarla ilişkili olduğunu, ancak altı yaşında astım gelişim riskinde artış olmadığını göstermiştir (12).

- **İnfluenza** – Astımı olan çocuklar ve yetişkinler, akut solunum yolu enfeksiyonları sırasında hastaneye yatış ve solunum morbiditesi açısından yüksek risk altındadır (224, 225). Astımlı çocuklar, 2009 yılındaki H1N1 influenza pandemisi sırasında özellikle yoğun bakıda kalma sürelerinin artması ve pnömoneye yatkındı. İnfluenza, RSV ve parainfluenza ile birlikte, akut solunum yolu hastalığı nedeniyle acil servis başvurusunda sistemik glukokortikoidler ve bronkodilatörler uygulanmasına rağmen tedavi başarısızlığı riski ile ilişkilidir (225).

Viral Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu sonrası, görülen bir diğer önemli uzun dönem komplikasyonu da Bronşiolitis Obliterans'tır. Bronşiolitis Obliterans (BO), genellikle alt solunum yolu epitel hasarını takiben distal hava yollarının obstrüksiyonu ve obliterasyonu ile karakterize, nadir görülen ve fibrozisle seyreden kronik bir akciğer hastalığıdır (226). BO kimyasal, enfeksiyöz veya immünolojik hasar sonrası ortaya çıkabileceği gibi idiyopatik de olabilir. Pediatrik popülasyonda BO, ana olarak iki

şekilde görülür; Post-enfeksiyöz BO (PIBO) ve transplant sonrası BO. Çocuklarda BO'nun en yaygın formu, genellikle adenovirüse bağlı, ciddi alt solunum yolu enfeksiyonu sonrası görülen PIBO'dur. Adenovirüs, tip3, 7 ve 21, dünya çapında bronşiolitis obliteransın önde gelen enfeksiyöz nedeni olarak bulunmuştur. Diğer daha az yaygın enfeksiyöz nedenleri; RSV, kızamık virüsü, influenza, parainfluenza, *Bordetella pertussis* ve *M.pneumonia*'dır (226-228).

Hastalar genellikle takipne, dispne, persistan öksürük ve bronkodilatör tedaviye yanıtız hırıltı ile başvururlar. PIBO'ya özgü herhangi bir semptom veya bulgu yoktur. Kesin tanı için histopatolojik doğrulama yapılması gerekir ancak hastaların klinik instabilitesi akciğer biyopsi yapılmasını zorlaştırmaktadır. Bu nedenle, tanı klinik bulgular, görüntüleme ve etken tanımlaması için yapılan laboratuvar test sonuçlarının kombinasyonu ve diğer kronik akciğer hastalıklarının dışlanması ile konmaktadır (228). Öksürük, hırıltılı solunum, dispne ve egzersiz intoleransı semptomlarının göğüs filmi bulgularıyla uyumsuz şekilde şiddetli olması durumunda BO'dan şüphelenilmelidir.



### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu araştırma gözlemsel, tanımlayıcı, kesitsel retrospektif bir çalışmadır.

#### Çalışma Popülasyonu

Çalışmaya dahil edilen hastalar Bezmialem Vakıf Üniversitesi Çocuk Acil Servisi'nde 1 Mart 2015-31 Ocak 2016 tarihleri arasında acil servise başvuran ve alt solunum yolu enfeksiyonu tanısı alan çocuklarda viral solunum etiyojisi değerlendiren önceki bir çalışmadan elde edildi (86).

**1. Dahil Olma Kriterleri:** Bezmialem Vakıf Üniversitesi Çocuk Acil Servisi'nde 1 Mart 2015-31 Ocak 2016 tarihleri arasında alt solunum yolu enfeksiyonu tanısı olarak Dr. İbrahim Türk'ün uzmanlık tez araştırmasına dâhil edilen hastalar (86).

**2. Dışlanma Kriterleri:** Takipte verilerine veya kendilerine ulaşılamayan hastalar.

Çalışmamızda, önceki çalışmaya dahil edilen 95 hastadan 17'si yetersiz takip nedeniyle dışlanması sonrası, kendilerine ve/veya verilerine ulaşılabilen 78 hastanın ilk başvuru sonrası takibinde gelişen solunum yolu şikayetleri, demografik özellikleri, fizik muayene bulguları, varsa tetkik sonuçları aileler ile telefonla görüşülerek detaylı şekilde öğrenilmiştir. Tüm çocukların ebeveynleri bilgilendirilerek sözlü aydınlatılmış onam alınmıştır.

Daha önce sağlıklı olan çocuklarda alt solunum yolu enfeksiyonu tanısı, akut olarak başlayan öksürük, hafif ateş, huzursuzluk, beslenme güçlüğü, hışıltılı solunum, solunum sayısında artış, göğüste çekilmeler ortaya çıkması, dinlemekle ekspiryum uzunluğu, ronküs ve/veya hışıltı duyulması kriterlerine göre ve mevcut medikal dosyalar üzerindeki tanılar ve şikayetler ile konulmuştur. Hastaların nazofarengeal sürüntü örneği alınması sonrası tekrar görüşünceye kadar geçen zamandaki solunum yolu ilişkili yakınmaları ve süresi, poliklinik başvuru sayısı ve tanıları, acil servis başvuru sayısı ve tanıları, hastane yatış sayısı, yatış tanıları, yatış süresi, varsa geçmişte yapılmış atopiye yönelik test sonucu, birinci derece akrabalarda atopi varlığı, okula giden kardeş, doğum öyküsü (prematürite, maternal sigara içimi, doğum kilosu), evde

sigara içilip içilmediği, evde evcil hayvan öyküsü, anne-baba arasında akrabalık ve anne sütü alma süresi sorgulanarak veri toplama formuna kaydedilmiştir. Araştırmaya dahil edilen hastaların hastane otomasyon sistemi üzerindeki verileri/ varsa yapılmış olan tetkik sonuçları kaydedilmiştir. Viral solunum yolu enfeksiyonu geçirenlerin, viral solunum yolu enfeksiyonu geçirmeyenlere oranla ilerleyen yıllarda solunum yolu hastalığı geliştirme sıklığı karşılaştırılmıştır.

Çalışmanın etik kurul onayı Bezmialem Vakıf Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 22/08/2019 tarihinde verilmiştir.

### **İstatistiksel Analiz**

Verilerin tanımlayıcı istatistikleri normal dağılan verilerde n(%), med (min-max), ortalama  $\pm$  standart sapma, normal dağılmayan değişkenlerde ortanca (en düşük-en yüksek) olarak verilmiştir. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov Simirnov Test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde Mann-Whitney U test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde Ki-kare Test, Ki-kare Test koşulları sağlanmadığında Fischer Test kullanıldı. Etki düzeyi tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon ile araştırıldı. Analizlerde IBM SPSS Statistics 26.0 ve 27.0 programları kullanılmış olup  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilerek analiz edilip raporlanmıştır.

#### 4. BULGULAR

Önceki çalışmada (86) örnek alınan 95 olgudan kronik hastalığı mevcut olan veya ulaşılamayan hastaların çıkarılmasıyla birlikte çalışmamıza 78 olgu dahil edilmiştir. Dahil edilen olguların ilk başvuru yaşı 1-60 ay arasında değişmektedir ve ortalaması 25,7 aydır. Hastaların 43 (%55,1)'ü erkek, 35 (%44,9)'i kızdır. Olguların %71,8'i bilgi toplama sırasında okula gidiyor ve olguların %74,4'ünün en az bir tane okula giden kardeşi mevcut. Hastaların 44 (%56,4)'ünün evinde sigara kullanımı yok ve 73 (%96,6)'ünün evinde evcil hayvan bulunmuyor. Olguların %94,9'u miadında doğarken, %2,6'sı 34-37. haftalar arasında, %1,3'ü 30-34. haftalar arasında ve %1,3'ü 30 haftanın altında doğmuştur. Olguların %88,5'inin yenidoğan döneminde yatış öyküsü yok, 4 hastanın (%5,1) Yenidoğanın Geçici Takipnesi, 2 hastanın (%2,6) Prematürite, 3 hastanın (%3,8) İndirekt Hiperbilirubinemi tanıları ile Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatış öyküsü mevcut. Hastaların %69,2'si doğum tartısı 2500-3500 gram arasındadır, %6,4'ü 2500 gram altındadır. %5,1'inin gebeliği sırasında maternal sigara içimi öyküsü mevcut. Hastaların %6,4'ü altı aydan kısa süre almıştır, %53,8'i on sekiz aydan uzun süre anne sütü almıştır. %23,1 hastanın ailesinde akraba evliliği mevcuttur. Çalışmaya dahil edilen tüm olguların aşıları tamdır (Tablo 1).

**Tablo 1.** Hastaların Demografik Özellikleri

	Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%
İlk Başvuruda Yaş (Ay)	1 - 60	14,5	25,7 ± 20,3
Cinsiyet	Kız		35 44,9%
	Erkek		43 55,1%
Okul	Gitmiyor		22 28,2%
	Gidiyor		56 71,8%
Okula Giden Kardeş	(-) Yok		20 25,6%
	(+) Var		58 74,4%
Evde Sigara Kullanımı	(-) Yok		44 56,4%
	(+) Var		34 43,6%
Evcil Hayvan	(-) Yok		73 93,6%
	(+) Var		5 6,4%
Gestasyon Haftası	Term		74 94,9%
	34-37 Hafta		2 2,6%
	30-34 Hafta		1 1,3%
	<30 Hafta		1 1,3%
<b><i>Yeni Doğan Yatış</i></b>			
Yatış Yok			69 88,5%
Yenidoğanın Geçici Takipnesi Prematürite İndirekt Hiperbilirubinemi			4 5,1%
Doğum Tartısı	≤1000 gr		2 2,6%
	1000-2500 gr		3 3,8%
	2500-3500 gr		54 69,2%
	>3500 gr		19 24,4%
Gebelikte Maternal Sigara İçimi	(-) Yok		74 94,9%
	(+) Var		4 5,1%
Anne Sütü	6 aydan az		5 6,4%
	6-12 ay		20 25,6%
	12-18 ay		11 14,1%
	18 aydan fazla		42 53,8%
Akraba Evliliği	(-) Yok		60 76,9%
	(+) Var		18 23,1%
Aşı Durumu	(-) Yok		0 0,0%
	(+) Var		78 100,0%

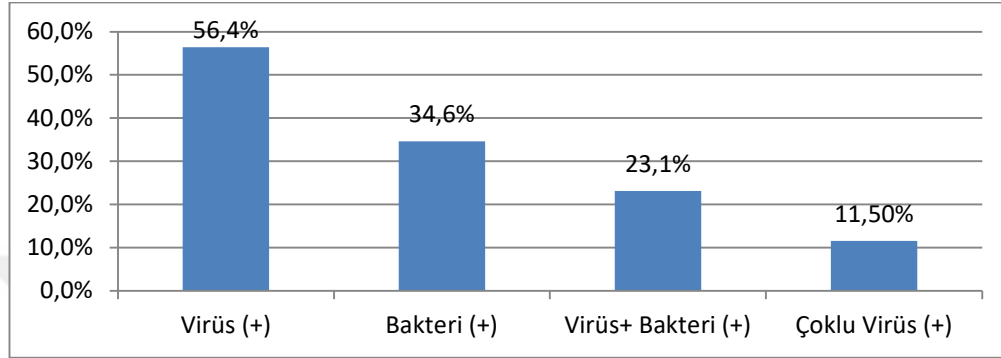
**Tablo 2.** Hastaların Alerjik Hastalık Durumları

		N	%
Astım	(-) Yok	45	57,7%
	(+) Var	33	42,3%
Alerjik Rinit (AR)	(-) Yok	54	69,2%
	(+) Var	24	30,8%
Atopik Dermatit (AD)	(-) Yok	67	85,9%
	(+) Var	11	14,1%
Ürtiker	(-) Yok	66	84,6%
	(+) Var	12	15,4%
Ailede AR/AD	(-) Yok	56	71,8%
	(+) Var	22	28,2%
Ailede RHY/Astım	(-) Yok	54	69,2%
	(+) Var	24	30,8%
Alerji Deri Testi Yapılmamış (ADT)		62	79,5%
	(-) Negatif	11	14,1%
	(+) Pozitif	5	6,4%

\*RHY: Reaktif Hava Yolu

Takip edilen hastaların %42,3'ü ilk başvuru sonrasındaki takibinde astım, %30,8'i alerjik rinit, %14,1'i atopik dermatit ve %15,4'ü ürtiker tanısı almıştır (Tablo 2). Hastaların %28,2'sinde ailede alerjik rinit ve/veya atopik dermatit öyküsü, %30,8'inde reaktif hava yolu ve/veya astım öyküsü mevcut. Olguların %20,5'ine Alerji Deri Testi (ADT) yapılmış ve tüm hastalar içinde %6,4'ünde en az bir alerjene reaksiyon pozitif olarak sonuçlanmıştır (Tablo 2).

Bu çalışmaya dahil edilen 78 hastanın önceki çalışmada alınan nazofarengeal sürüntü örneklerinde kırk dört olguda (%55,4) virüs varlığı gösterilmiştir (Şekil 1). Rinovirüs (%16,7), RSV (%15,4) ve hBoV (%14,1) en sık tespit edilen virüslerdir (Tablo 3). Yirmi yedi olguda (%34,6) bakteri saptanmıştır (Şekil 7). Bunların 22'sinde *Streptococcus pneumoniae*, 7'sinde *Mycoplasma pneumoniae*, 7'sinde *Haemophilus influenzae* ve 4'ünde *Staphylococcus aureus* tespit edilmiştir. (86)



**Şekil 7.** Nazofarengeal sürüntü örneklerinde tespit edilen virüs ve bakteri üremeleri dağılımı

**Tablo 3.** Nazofarengeal Sürüntü Örneklerinde Tespit Edilen Virüs Dağılımı

	N	%
RV	13	16,7%
RSV	12	15,4%
hBoV	11	14,1%
PIV-3	3	3,8%
PIV-4	3	3,8%
hMPV	3	3,8%
Parechovirus	2	2,6%
Adenovirus	2	2,6%
Enterovirüs	2	2,6%
PIV-1	1	1,3%
Coronavirus OC43	1	1,3%
Coronavirus NL63	1	1,3%

78 olgunun yirmi birinde (%26,9) tek viral etken, yirmi yedi olguda (%34,6) birden çok ajan tespit edilmiştir. Yirmi yedi olguda (%34,6) bakteri varlığı izlenmiştir. Dokuz hastada çoklu virüs (%11,5), on sekiz hastada (%23,1) virüs-bakteri birlikteliği görülmüştür (Şekil 7). Çoklu virüs birlikteliği en sık hBoV saptanan olgularda (6 hasta) gözlenmiştir ve en sık hBoV + hMPV birlikteliği tespit edilmiştir (Tablo 5). Virüs-bakteri birlikteliği ise en sık RSV ve *S. pneumoniae* ile (6 hasta) görülmüştür (Tablo 4) (86).

**Tablo 4.** Çoklu Ajan Tespit Edilen Olgularda Etkenlerin Dağılımı

<b>Virüs + Bakteri</b>	<b>N</b>
RSV + <i>S. Pneumoniae</i>	3
RV + <i>S. pneumoniae</i>	2
hBoV+ <i>S. pneumoniae</i>	2
hBoV + RSV + <i>H. influenza</i> + <i>S. pneumoniae</i>	2
hMPV + <i>S. pneumoniae</i>	1
RV + <i>S. aureus</i>	1
RV + <i>H. influenza</i>	1
PIV-3 + <i>H. influenza</i>	1
RV + <i>S. pneumoniae</i> + <i>M. pneumoniae</i>	1
RSV + <i>H. influenza</i> + <i>S. pneumoniae</i>	1
hBoV + hMPV + <i>H. influenza</i> + <i>S. pneumoniae</i>	1
RV + Enterovirüs + <i>S. pneumoniae</i>	1
PIV-4 + <i>S. pneumoniae</i> + <i>S. aureus</i>	1
<b>Virüs + Virüs</b>	<b>N</b>
hBoV + hMPV	2
hBoV + Enterovirüs	1
RSV + Parechovirus	1
RSV + Adenovirus	1
hBoV + RSV + Coronavirus NL63	1
hBoV + hMPV + <i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenza</i>	1
hBoV + RSV + <i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenza</i>	1
RV + Enterovirüs + <i>S. pneumoniae</i>	1

İlk başvuru sonrası takipteki hastane başvurularına yönelik sorgulama sırasında, hastaların %10,3'ü solunum yolu için sürekli koruyucu ilaç (nebül/inhaleler/oral) kullanmaktadır. Hastaneye tekrar başvuru şikayetleri arasında öksürük (%73,1) ve hırıltı (%44,9) başta gelmektedir. Hastaneye solunum şikayetleri nedeniyle tekrar başvuruları sırasında yapılan fizik muayenelerde ekspiryum uzunluğu (%39,7), ronküs (%39,7) ve kaba solunum sesleri (%30,8) en sık görülen muayene bulgularıdır. İlk başvuru sonrası tekrar hastane başvurularının çoğu poliklinik başvurusu olmakla birlikte, tekrar başvuru sayıları ortalama 3 (0-25) olarak görülmüştür. İlk başvuru sonrasındaki takip süresinde hastaların %2,6'sı solunum yolu hastalıkları nedeniyle hastaneye yatırılarak izlenmiştir. Hastaların tekrar başvurularında aldıkları tanımlar akut bronşit (%51,3), astım (%42,3) ve pnömoni (%7,7) olarak bulunmuştur. Hastaların %29,5'i başvurular sırasında en az bir kez tetkik edilmiş ve atak sırasında alınan bu tetkiklerin %47,8'inde lökositoz (yaş grubu sınırlarına göre), %39,1'inde CRP yüksekliği ve %61,5'inde immunglobulin E (IgE) yüksekliği tespit edilmiştir. Dahil edilen 78 hasta içinde immünolojik araştırma yapılan altı hastanın tamamında IgG, IgA ve IgM normal düzeylerde saptanmıştır (Tablo 5).



**Tablo 5.** Hastaların Takipteki Başvuruları, Muayene Bulguları, Tetkik Sonuçları ve Tanıları

		Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%
Sürekli Koruyucu İlaç Kullanımı*	(-) Yok			70 89,7%
	(+) Var			8 10,3%
Öksürük	(-) Yok			21 26,9%
	(+) Var			57 73,1%
Hırıltı	(-) Yok			43 55,1%
	(+) Var			35 44,9%
Ek Şikayet	Yok			68 87,2%
	Balgam			3 3,8%
	Nefes Darlığı			6 7,7%
	Ateş			1 1,3%
Ekspiryum Uzunluğu	(-) Yok			47 60,3%
	(+) Var			31 39,7%
Ronküs	(-) Yok			47 60,3%
	(+) Var			31 39,7%
Ral	(-) Yok			75 96,2%
	(+) Var			3 3,8%
Solunum Seslerinde Kabalaşma	(-) Yok			54 69,2%
	(+) Var			24 30,8%
Başvuru Sayısı		0 - 25	3	3,7 ± 4,4
Polikliniğe Başvuru		0 - 25	1,5	2,5 ± 3,7
Acile Başvuru		0 - 7	0,5	1,3 ± 1,7
Solunum Hastalığı Nedeniyle Hastane Yatışı	(-) Yok			76 97,4%
	(+) Var			2 2,6%
Akut Bronşit	(-) Yok			38 48,7%
	(+) Var			40 51,3%
Astım	(-) Yok			45 57,7%
	(+) Var			33 42,3%
Pnömoni	(-) Yok			72 92,3%
	(+) Var			6 7,7%
Lökositöz Varlığı	(-) Yok			12 52,2%
	(+) Var			11 47,8%
CRP Pozitifliği	(-) Yok			14 60,9%
	(+) Var			9 39,1%
Immunglobulin E (IgE) Yüksekliği	(-) Yok			5 38,5%
	(+) Var			8 61,5%
IgG, IgA, IgM Düşüklüğü	(-) Yok			6 100,0%
	(+) Var			0 0,0%
Eozinofil Yüzdesi	Normal			17 73,9%
	Yüksek			6 26,1%

\*İnhale Kortikosteroid ve/veya Lökotrien Reseptör Antagonistleri

**Tablo 6.** İlk Başvuruda Alınan Nazofarengeal Sürüntü Örneğinde Virüs Tespit Edilen Ve Edilmeyen Hastaların Takipteki Başvuru Özelliklerinin Kıyaslanması

		Virüs (-)		Virüs (+)		p
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Sürekli Koruyucu İlaç Kullanımı*	(-) Yok	31	91,2%	39	88,6%	0,714 x <sup>2</sup>
	(+) Var	3	8,8%	5	11,4%	
Öksürük	(-) Yok	10	29,4%	11	25,0%	0,683 x <sup>2</sup>
	(+) Var	24	70,6%	33	75,0%	
Hırıltı	(-) Yok	22	64,7%	21	47,7%	0,135 x <sup>2</sup>
	(+) Var	12	35,3%	23	52,3%	
Ek Şikayet	Yok	30	88,2%	38	86,4%	1,000 x <sup>2</sup>
	Balgam	1	2,9%	2	4,5%	
	Nefes Darlığı	2	5,9%	4	9,1%	
	Ateş	1	2,9%	0	0,0%	
Ekspiryum Uzunluğu	(-) Yok	26	76,5%	21	47,7%	<b>0,010</b> x <sup>2</sup>
	(+) Var	8	23,5%	23	52,3%	
Ronküs	(-) Yok	26	76,5%	21	47,7%	<b>0,010</b> x <sup>2</sup>
	(+) Var	8	23,5%	23	52,3%	
Ral	(-) Yok	33	97,1%	42	95,5%	1,000 x <sup>2</sup>
	(+) Var	1	2,9%	2	4,5%	
Solunum Seslerinde Kabalaşma	(-) Yok	24	70,6%	30	68,2%	0,819 x <sup>2</sup>
	(+) Var	10	29,4%	14	31,8%	
Başvuru Sayısı		2,2 ± 3,9	0,0	4,9 ± 4,5	5,0	<b>0,001</b> m
Polikliniğe Başvuru		1,7 ± 2,9	0,0	3,2 ± 4,2	2,0	<b>0,012</b> m
Acile Başvuru		0,7 ± 1,5	0,0	1,8 ± 1,8	1,0	<b>0,001</b> m
Solunum Hastalığı Nedeniyle Hastane Yatışı	(-) Yok	34	100,0%	42	95,5%	0,502 x <sup>2</sup>
	(+) Var	0	0,0%	2	4,5%	
Akut Bronşit	(-) Yok	24	70,6%	14	31,8%	<b>0,001</b> x <sup>2</sup>
	(+) Var	10	29,4%	30	68,2%	
Astım	(-) Yok	24	70,6%	21	47,7%	<b>0,043</b> x <sup>2</sup>
	(+) Var	10	29,4%	23	52,3%	
Pnömoni	(-) Yok	29	85,3%	43	97,7%	<b>0,041</b> x <sup>2</sup>
	(+) Var	5	14,7%	1	2,3%	
Lökositöz Varlığı	(-) Yok	7	53,8%	5	50,0%	0,855 x <sup>2</sup>
	(+) Var	6	46,2%	5	50,0%	
CRP Pozitifliği	(-) Yok	8	61,5%	6	60,0%	0,940 x <sup>2</sup>
	(+) Var	5	38,5%	4	40,0%	
IgE Yüksekliği	(-) Yok	1	14,3%	4	66,7%	0,053 x <sup>2</sup>
	(+) Var	6	85,7%	2	33,3%	
IgG, IgA, IgM Düşüklüğü	(-) Yok	1	100,0%	5	100,0%	1,000 x <sup>2</sup>
	(+) Var	0	0,0%	0	0,0%	
Eozinofil Yüzdesi	Normal	9	69,2%	8	80,0%	0,660 x <sup>2</sup>
	Yüksek	4	30,8%	2	20,0%	

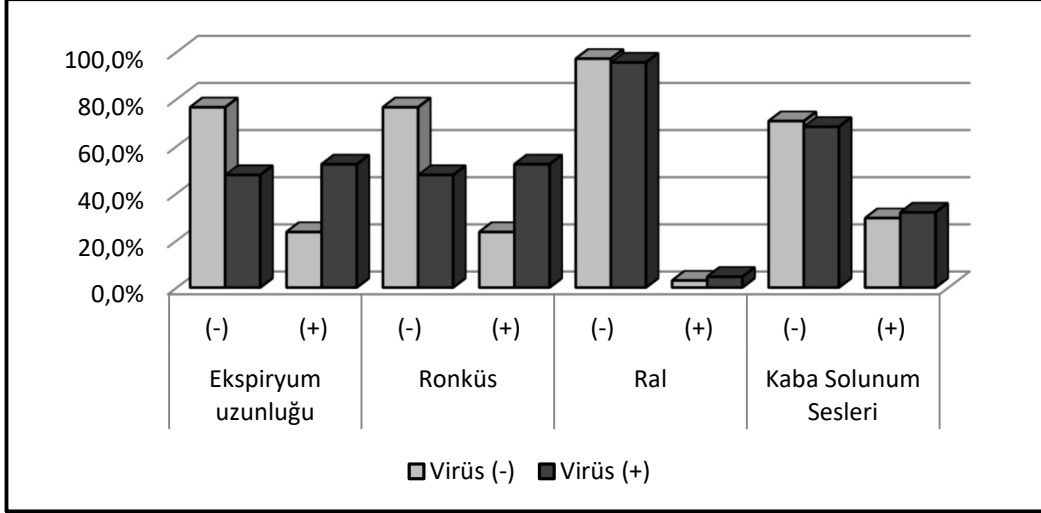
<sup>m</sup> Mann-whitney u test / <sup>x<sup>2</sup></sup> Ki-kare test (Fischer test)

\*İnhale Kortikosteroid ve/veya Lökotrien Reseptör Antagonistleri

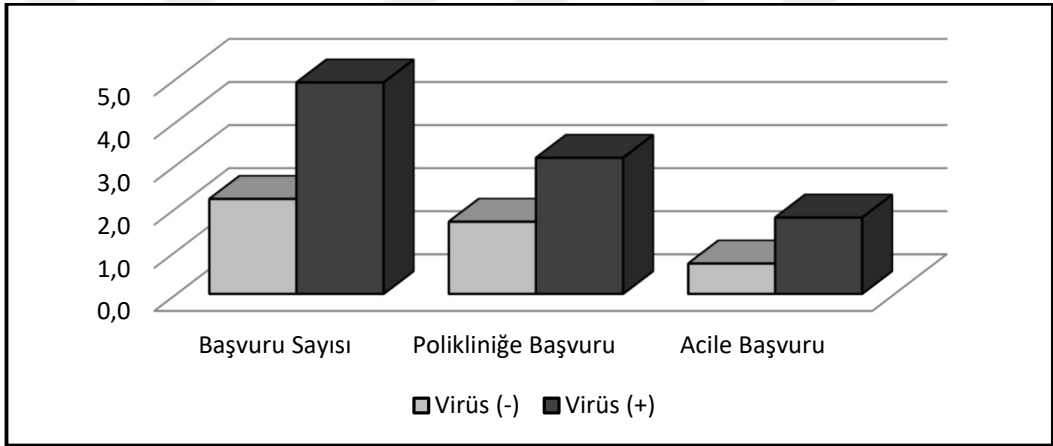
İlk başvuruda alınan nazofarengeal sürüntü örneğinde virüs tespit edilen ve edilmeyen gruplar karşılaştırıldığında, virüs tespit edilen grupta fizik muayenede ekspiryum uzunluğu ( $p=0,010$ ) ve ronküs ( $p=0,010$ ) izlenme oranı virüs tespit edilmeyen gruptan anlamlı olarak daha yüksekti (Şekil 8). Virüs tespit edilen grupta başvuru sayısı ( $p=0,001$ ), polikliniğe başvuru sayısı ( $p=0,012$ ), acile başvuru sayısı ( $p=0,001$ ) virüs tespit edilmeyen gruptan anlamlı olarak daha yüksekti (Şekil 9). Virüs tespit edilen grupta akut bronşit ( $p=0,001$ ) ve astım ( $p=0,043$ ) izlenme oranı virüs tespit edilmeyen gruptan anlamlı olarak daha yüksekti (Şekil 10-11).

Virüs tespit edilmeyen grupta pnömoni oranı virüs tespit edilen gruptan anlamlı ( $p=0,041$ ) olarak daha yüksekti (Şekil 12).

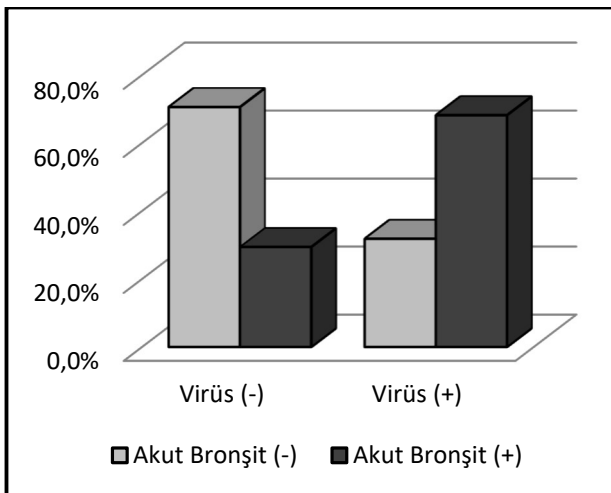
Sürekli ilaç kullanım oranı, tekrar başvuru sırasında öksürük, hırıltı, ek şikayet, fizik muayenede ral izlenme oranı ve solunum seslerinde kabalaşma, solunum hastalığı nedeniyle hastaneye yatış, tetkiklerde lökositoz, CRP yüksekliği, IgE yüksekliği, IgG, IgA, IgM düşüklüğü, eozinofil yüzdesi yüksekliği görülme oranları gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir (Tablo 6).



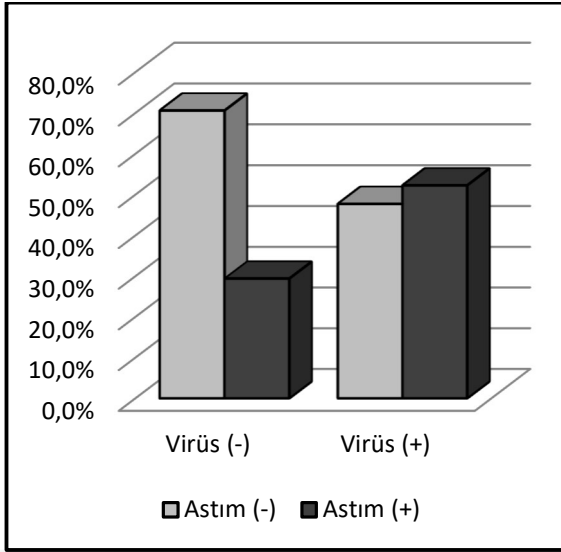
**Şekil 8.** Viral ASYE Geçirme ve Fizik Muayene Bulgularının İlişkisi



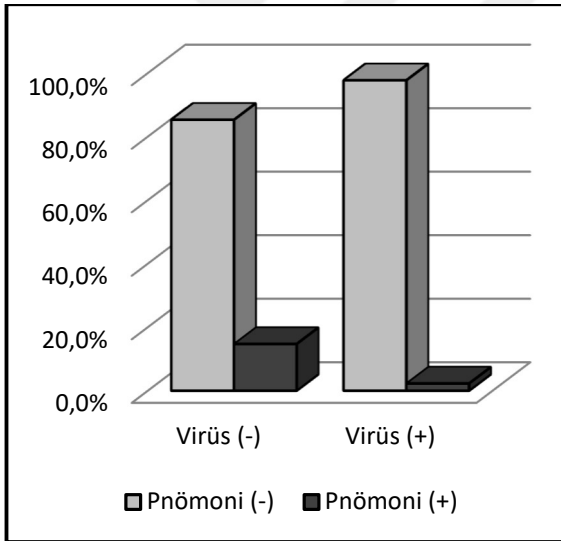
**Şekil 9.** Virüs Varlığı ve Başvuru Sayısı İlişkisi



**Şekil 10.** Virüs Varlığı ve Akut Bronşit İlişkisi



Şekil 11. Virüs Varlığı ve Astım İlişkisi



Şekil 12. Virüs Varlığı ve Pnömoni İlişkisi

**Tablo 7. İlk Başvuruda Virüs Tespit Edilen Ve Tespit Edilmeyen Grupların Alerjik Hastalık Durumlarının Karşılaştırılması**

		Virüs (-)		Virüs (+)		p
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Astım	(-) Yok	24	70,6%	21	47,7%	<b>0,043</b> <sup>X<sup>2</sup></sup>
	(+) Var	10	29,4%	23	52,3%	
Alerjik Rinit (AR)	(-) Yok	24	70,6%	30	68,2%	0,819 <sup>X<sup>2</sup></sup>
	(+) Var	10	29,4%	14	31,8%	
Atopik Dermatit (AD)	(-) Yok	27	79,4%	40	90,9%	0,148 <sup>X<sup>2</sup></sup>
	(+) Var	7	20,6%	4	9,1%	
Ürtiker	(-) Yok	30	88,2%	36	81,8%	0,436 <sup>X<sup>2</sup></sup>
	(+) Var	4	11,8%	8	18,2%	
Ailede AR/AD	(-) Yok	25	73,5%	31	70,5%	0,765 <sup>X<sup>2</sup></sup>
	(+) Var	9	26,5%	13	29,5%	
Ailede RHY*/Astım	(-) Yok	23	67,6%	31	70,5%	0,790 <sup>X<sup>2</sup></sup>
	(+) Var	11	32,4%	13	29,5%	
ADT	Yapılmamış	27	79,4%	35	79,5%	0,979 <sup>X<sup>2</sup></sup>
	(-) Negatif	5	14,7%	6	13,6%	
	(+) Pozitif	2	5,9%	3	6,8%	

<sup>m</sup> Mann-whitney u test / <sup>X<sup>2</sup></sup> Ki-kare test (Fischer test)

\*RHY: Reaktif Hava Yolu

İlk başvuruda alınan nazofarengal sürüntü örneğinde virüs tespit edilen grupta tekrarlayan başvurularda astım izlenme oranı virüs tespit edilmeyen gruptan anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha yüksekti. Virüs tespit edilen ve edilmeyen gruplar karşılaştırıldığında alerjik rinit izlenme oranı, atopik dermatit izlenme oranı, ürtiker görülme oranı, ailede alerjik rinit ve/veya atopik dermatit öyküsü, ailede reaktif hava yolu ve/veya astım öyküsü anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir (Tablo 7).

Çalışmamızda virüslere özgü olarak astım tanısı alma ve hırıltılı atak nedeniyle tekrar başvuru yüzdelerine bakılmıştır. Hasta sayıları düşük olması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilemese de veri bazlı sonuçlar değerlendirilmiştir. Hasta sayıları daha yüksek olması nedeniyle RV, RSV ve hBOV değerlendirilmiştir. İlk başvuru sırasında RV PCR pozitifliği mevcut olan hastaların %77,9'u hırıltılı atak nedeniyle hastaneye tekrar başvurmuş, %46,1'i astım tanısı almıştır. İlk başvuru sırasında RSV tespit edilen hastaların %83,3'ü hırıltılı atak nedeniyle hastaneye tekrar başvururken, %58,3'ü astım tanısı almıştır. İlk hırıltılı atakta hBoV mevcut olan hastaların %81,8'i tekrarlayan hırıltı ile hastaneye başvururken, %54,5'i astım tanısı almıştır.



**Tablo 8.** Astım Tanısı Alan Hastaların Risk Faktörlerinin Karşılaştırılması

	Tek Değişkenli Model			Çok Değişkenli Model		
	OR	% 95 GA	p	OR	% 95 GA	p
Virüs	2,63	1,02 - 6,77	<b>0,045</b>	3,82	1,13 - 12,88	<b>0,031</b>
Okul	1,86	0,66 - 5,25	0,243			
Okula Giden Kardeş	2,03	0,69 - 6,02	0,201			
Evde Sigara Kullanımı	1,14	0,46 - 2,82	0,776			
Evcil Hayvan	2,15	0,34 - 13,66	0,417			
Akraba Evliliği	2,01	0,69 - 5,84	0,199			
Prematür Doğum	4,40	0,44 - 44,34	0,209			
YD solunum yatış	0,66	0,11 - 3,84	0,645			
Maternal Sigara	1,39	0,19 - 10,39	0,750			
Anne Sütü Alımı	2,15	0,34 - 13,66	0,417			
AR	5,77	2,01 - 16,59	<b>0,001</b>			
AD	2,76	0,73 - 10,36	0,133			
Ürtiker	3,28	0,89 - 12,03	0,073			
AR/AD/Ürtiker (toplu)	7,00	2,55 - 19,20	<b>0,000</b>	3,08	1,02 - 10,09	<b>0,043</b>
Ailede AR/AD	6,12	2,04 - 18,34	<b>0,001</b>	7,09	1,75 - 28,77	<b>0,006</b>
Ailede RHY/astım	4,35	1,56 - 12,13	<b>0,005</b>	6,52	1,68 - 25,32	<b>0,007</b>
ADT Pozitifliği	2,15	0,34 - 13,66	0,417			

Lojistik Regresyon (Forward LR)

Tek değişkenli modelde astım olan ve olmayan hastaları ayırmada; virüs varlığı, alerjik rinit varlığı, alerjik rinit ve/veya atopik dermatit ve/veya ürtiker varlığı, ailede alerjik rinit ve/veya atopik dermatit varlığı, ailede reaktif hava yolu ve/veya astım varlığının anlamlı ( $p < 0.05$ ) etkinliği gözlenmiştir. Tek değişkenli modelde astım olan ve olmayan hastaları ayırmada okula gidiş, okula giden kardeş varlığı, evde sigara kullanımı, evcil hayvan varlığı, akraba evliliği, prematür doğum öyküsü, yenidoğan yoğun bakım yatış öyküsü, maternal sigara kullanımı, anne sütü alımı, atopik dermatit varlığı, ürtiker varlığı, alerji deri testi pozitifliğinin anlamlı ( $p > 0.05$ ) etkinliği gözlenmemiştir (Tablo 8).

Çok değişkenli indirgenmiş modelde astım olan ve olmayan hastaları ayırmada virüs varlığı, alerjik rinit varlığı, alerjik rinit ve/veya atopik dermatit ve/veya ürtiker varlığı, ailede alerjik rinit ve/veya atopik dermatit varlığı, ailede reaktif hava yolu ve/veya astım varlığının **anlamlı-bağımsız** ( $p < 0.05$ ) etkinliği gözlenmiştir (Tablo 8).



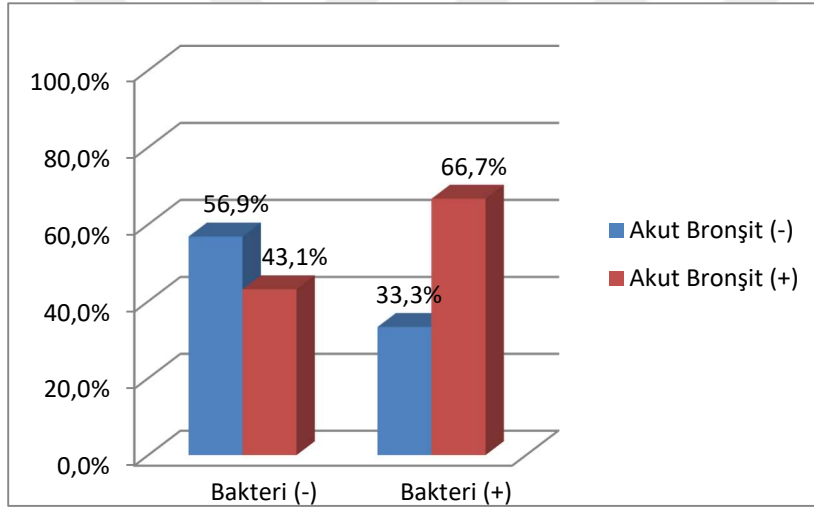
**Tablo 9.** İlk Başvuruda Alınan Nazofarengeal Sürüntü Örneğinde Bakteri Tespit Edilen Ve Edilmeyen Hastaların Takipteki Başvuru Özelliklerinin Kıyaslanması

		Bakteri (-)		Bakteri (+)		p
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Sürekli	(-) Yok	47	92,2%	23	85,2%	0,334 <sup>X²</sup>
Koruyucu İlaç Kullanımı*	(+) Var	4	7,8%	4	14,8%	
Öksürük	(-) Yok	16	31,4%	5	18,5%	0,223 <sup>X²</sup>
	(+) Var	35	68,6%	22	81,5%	
Hırıltı	(-) Yok	29	56,9%	14	51,9%	0,672 <sup>X²</sup>
	(+) Var	22	43,1%	13	48,1%	
Ek Şikayet	Yok	44	86,3%	24	88,9%	1,000 <sup>X²</sup>
	Balgam	2	3,9%	1	3,7%	
	Nefes Darlığı	4	7,8%	2	7,4%	
	Ateş	1	2,0%	0	0,0%	
Ekspiryum Uzunluğu	(-) Yok	33	64,7%	14	51,9%	0,270 <sup>X²</sup>
	(+) Var	18	35,3%	13	48,1%	
Ronküs	(-) Yok	33	64,7%	14	51,9%	0,270 <sup>X²</sup>
	(+) Var	18	35,3%	13	48,1%	
Ral	(-) Yok	50	98,0%	25	92,6%	0,274 <sup>X²</sup>
	(+) Var	1	2,0%	2	7,4%	
Solunum Seslerinde Kabalaşma	(-) Yok	38	74,5%	16	59,3%	0,165 <sup>X²</sup>
	(+) Var	13	25,5%	11	40,7%	
Başvuru Sayısı		3,6 ± 4,9	2,0	3,9 ± 3,3	3,0	0,265 <sup>m</sup>
Polikliniğe Başvuru		2,6 ± 4,4	1,0	2,3 ± 2,1	2,0	0,443 <sup>m</sup>
Acile Başvuru		1,1 ± 1,6	0,0	1,7 ± 1,9	1,0	0,129 <sup>m</sup>
Solunum Hastalığı Nedeniyle Hastane Yatışı	(-) Yok	49	96,1%	27	100,0%	0,541 <sup>X²</sup>
	(+) Var	2	3,9%	0	0,0%	
Akut Bronşit	(-) Yok	29	56,9%	9	33,3%	<b>0,048</b> <sup>X²</sup>
	(+) Var	22	43,1%	18	66,7%	
Astım	(-) Yok	31	60,8%	14	51,9%	0,447 <sup>X²</sup>
	(+) Var	20	39,2%	13	48,1%	
Pnömoni	(-) Yok	47	92,2%	25	92,6%	0,945 <sup>X²</sup>
	(+) Var	4	7,8%	2	7,4%	
Lökositöz Varlığı	(-) Yok	7	50,0%	5	55,6%	0,795 <sup>X²</sup>
	(+) Var	7	50,0%	4	44,4%	
CRP Pozitifliği	(-) Yok	10	71,4%	4	44,4%	0,196 <sup>X²</sup>
	(+) Var	4	28,6%	5	55,6%	
IgE Yüksekliği	(-) Yok	3	30,0%	2	66,7%	0,510 <sup>X²</sup>
	(+) Var	7	70,0%	1	33,3%	
IgG, IgA, IgM Düşüklüğü	(-) Yok	5	100,0%	1	100,0%	1,000 <sup>X²</sup>
	(+) Var	0	0,0%	0	0,0%	
Eozinofil Yüzdesi	Normal	9	64,3%	8	88,9%	0,340 <sup>X²</sup>
	Yüksek	5	35,7%	1	11,1%	

<sup>m</sup> Mann-whitney u test / <sup>X²</sup> Ki-kare test (Fischer test)

\* İnhalde Kortikosteroid ve/veya Lökotrien Reseptör Antagonistleri

İlk başvuruda alınan nazofarengeal sürüntü örneğinde bakteri üremesi tespit edilen ve edilmeyen gruplar karşılaştırıldığında sürekli ilaç kullanım oranı, başvuru şikayetleri anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. Bakteri tespit edilen ve edilmeyen gruplar karşılaştırıldığında fizik muayene bulguları anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. Bakteri tespit edilen ve edilmeyen gruplarda başvuru sayısı anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. Bakteri mevcut olan ve olmayan gruplarda yatış oranı anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. Bakteri olan grupta akut bronşit oranı bakteri üremesi olmayan gruptan anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha yüksekti (Şekil 13). Bakteri tespit edilen ve edilmeyen gruplarda astım oranı, pnömoni oranı anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. Bakteri olan ve olmayan gruplarda tetkiklerde anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık izlenmemiştir (Tablo 9).



**Şekil 13.** Bakteriye kolonizasyon ve Akut Bronşit İlişkisi

**Tablo 10.** İlk Başvuruda Bakteri Tespit Edilen Ve Tespit Edilmeyen Grupların Alerjik Hastalık Durumlarının Karşılaştırılması

		Bakteri (-)		Bakteri (+)		p
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Astım	(-) Yok	31	60,8%	14	51,9%	0,447 <sup>X<sup>2</sup></sup>
	(+) Var	20	39,2%	13	48,1%	
Alerjik Rinit (AR)	(-) Yok	34	66,7%	20	74,1%	0,500 <sup>X<sup>2</sup></sup>
	(+) Var	17	33,3%	7	25,9%	
Atopik Dermatit (AD)	(-) Yok	44	86,3%	23	85,2%	0,895 <sup>X<sup>2</sup></sup>
	(+) Var	7	13,7%	4	14,8%	
Ürtiker	(-) Yok	44	86,3%	22	81,5%	0,577 <sup>X<sup>2</sup></sup>
	(+) Var	7	13,7%	5	18,5%	
Ailede AR/AD	(-) Yok	39	76,5%	17	63,0%	0,207 <sup>X<sup>2</sup></sup>
	(+) Var	12	23,5%	10	37,0%	
Ailede RHY*/Astım	(-) Yok	38	74,5%	16	59,3%	0,165 <sup>X<sup>2</sup></sup>
	(+) Var	13	25,5%	11	40,7%	
ADT	Yapılmamış	41	80,4%	21	77,8%	0,981 <sup>X<sup>2</sup></sup>
	(-) Negatif	8	15,7%	3	11,1%	
	(+) Pozitif	2	3,9%	3	11,1%	

<sup>m</sup> Mann-whitney u test / <sup>X<sup>2</sup></sup> Ki-kare test (Fischer test)

\*RHY: Reaktif Hava Yolu

Bakteri tespit edilen ve edilmeyen gruplar arasında astım, alerjik rinit, atopik dermatit, ürtiker, ailede alerjik rinit ve/veya atopik dermatit öyküsü, ailede reaktif hava yolu ve/veya astım öyküsü oranları anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir (Tablo 10).

**Tablo 11.** İlk Başvuruda Alınan Nazofarengeal Sürüntü Örneğinde Virüs-Bakteri Birlikteliği Tespit Edilen Ve Edilmeyen Hastaların Takipteki Başvuru Özelliklerinin Kıyaslanması

		Virüs+Bakteri (-)		Virüs+Bakteri (+)		p
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Sürekli	(-) Yok	54	90,0%	16	88,9%	1,000 <sup>X²</sup>
Koruyucu İlaç Kullanımı	(+) Var	6	10,0%	2	11,1%	
Öksürük	(-) Yok	17	28,3%	4	22,2%	0,608 <sup>X²</sup>
	(+) Var	43	71,7%	14	77,8%	
Hırıltı	(-) Yok	33	55,0%	10	55,6%	0,967 <sup>X²</sup>
	(+) Var	27	45,0%	8	44,4%	
Ek Şikayet	Yok	52	86,7%	16	88,9%	1,000 <sup>X²</sup>
	Balgam	2	3,3%	1	5,6%	
	Nefes Darlığı	5	8,3%	1	5,6%	
	Ateş	1	1,7%	0	0,0%	
Ekspiryum Uzunluğu	(-) Yok	38	63,3%	9	50,0%	0,311 <sup>X²</sup>
	(+) Var	22	36,7%	9	50,0%	
Ronküs	(-) Yok	37	61,7%	10	55,6%	0,642 <sup>X²</sup>
	(+) Var	23	38,3%	8	44,4%	
Ral	(-) Yok	59	98,3%	16	88,9%	0,068 <sup>X²</sup>
	(+) Var	1	1,7%	2	11,1%	
Solunum Seslerinde Kabalaşma	(-) Yok	45	75,0%	9	50,0%	<b>0,044</b> <sup>X²</sup>
	(+) Var	15	25,0%	9	50,0%	
Başvuru Sayısı		3,6 ± 4,8	2,0	4,1 ± 2,9	5,0	0,254 <sup>m</sup>
Polikliniğe Başvuru		2,5 ± 4,1	1,0	2,5 ± 1,9	2,0	0,229 <sup>m</sup>
Acile Başvuru		1,2 ± 1,8	0,0	1,6 ± 1,7	1,0	0,302 <sup>m</sup>
Solunum Hastalığı Nedeniyle Hastane Yatışı	(-) Yok	58	96,7%	18	100,0%	1,000 <sup>X²</sup>
	(+) Var	2	3,3%	0	0,0%	
Akut Bronşit	(-) Yok	34	56,7%	4	22,2%	<b>0,010</b> <sup>X²</sup>
	(+) Var	26	43,3%	14	77,8%	
Astım	(-) Yok	35	58,3%	10	55,6%	0,834 <sup>X²</sup>
	(+) Var	25	41,7%	8	44,4%	
Pnömoni	(-) Yok	54	90,0%	18	100,0%	0,163 <sup>X²</sup>
	(+) Var	6	10,0%	0	0,0%	
Lökositöz Varlığı	(-) Yok	10	52,6%	2	50,0%	0,924 <sup>X²</sup>
	(+) Var	9	47,4%	2	50,0%	
CRP Pozitifliği	(-) Yok	12	63,2%	2	50,0%	1,000 <sup>X²</sup>
	(+) Var	7	36,8%	2	50,0%	
IgE Yüksekliği	(-) Yok	4	6,7%	1	5,6%	0,384 <sup>X²</sup>
	(+) Var	8	13,3%	0	0,0%	
IgG, IgA, IgM Düşüklüğü	(-) Yok	5	100,0%	1	100,0%	1,000 <sup>X²</sup>
	(+) Var	0	0,0%	0	0,0%	
Eozinofil Yüksekliği	Normal	13	21,7%	4	22,2%	1,000 <sup>X²</sup>
	Yüksek	6	10,0%	0	0,0%	

<sup>m</sup> Mann-whitney u test / <sup>X²</sup> Ki-kare test (Fischer test)

\* İnhaler Kortikosteroid ve/veya Lökotrien Reseptör Antagonistleri

İlk başvuruda alınan nazofarengal sürüntü örneğinde virüs-bakteri birlikteliği tespit edilen ve edilmeyen gruplar arasında sürekli ilaç kullanım oranı ve başvuru şikayetleri arasında anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. Virüs-bakteri birlikteliği tespit edilen ve edilmeyen gruplar arasında tekrar başvurularda yapılan fizik muayenede ekspiryum uzunluğu, ronküs veya ral izlenme oranları anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. Virüs-bakteri birlikteliği tespit edilen grupta kaba solunum sesleri izlenme oranı virüs-bakteri birlikteliği olmayan gruptan anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha yüksekti. Virüs-bakteri birlikteliği olan ve olmayan gruplar arasında başvuru sayısında anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. Virüs-bakteri birlikteliği tespit edilen ve edilmeyen gruplar arasında yatış oranı anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. Virüs-bakteri birlikteliği olan grupta akut bronşit oranı virüs-bakteri birlikteliği olmayan gruptan anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha yüksekti. Virüs-bakteri birlikteliği tespit edilen ve edilmeyen gruplarda astım ve pnömoni oranlarında anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık izlenmemiştir. Virüs-bakteri birlikteliği olan ve olmayan grupta tetkiklerde anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir (Tablo 11).

**Tablo 12.** İlk Başvuruda Virüs-Bakteri Birlikteliği Tespit Edilen Ve Tespit Edilmeyen Grupların Alerjik Hastalık Durumlarının Karşılaştırılması

		Virüs+Bakteri (-)		Virüs+Bakteri (+)		p
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Astım	(-) Yok	35	58,3%	10	55,6%	0,834 <sup>X<sup>2</sup></sup>
	(+) Var	25	41,7%	8	44,4%	
Alerjik Rinit (AR)	(-) Yok	41	68,3%	13	72,2%	0,754 <sup>X<sup>2</sup></sup>
	(+) Var	19	31,7%	5	27,8%	
Atopik Dermatit (AD)	(-) Yok	50	83,3%	17	94,4%	0,235 <sup>X<sup>2</sup></sup>
	(+) Var	10	16,7%	1	5,6%	
Ürtiker	(-) Yok	51	85,0%	15	83,3%	0,864 <sup>X<sup>2</sup></sup>
	(+) Var	9	15,0%	3	16,7%	
Ailede AR/AD	(-) Yok	44	73,3%	12	66,7%	0,581 <sup>X<sup>2</sup></sup>
	(+) Var	16	26,7%	6	33,3%	
Ailede RHY*/Astım	(-) Yok	43	71,7%	11	61,1%	0,395 <sup>X<sup>2</sup></sup>
	(+) Var	17	28,3%	7	38,9%	
ADT	Yapılmamış	47	78,3%	15	83,3%	0,898 <sup>X<sup>2</sup></sup>
	(-) Negatif	10	16,7%	1	5,6%	
	(+) Pozitif	3	5,0%	2	11,1%	

\*RHY: Reaktif Hava Yolu

Virüs-bakteri birlikteliği tespit edilen ve edilmeyen gruplar arasında astım, alerjik rinit, atopik dermatit, ürtiker, ailede alerjik rinit ve/veya atopik dermatit öyküsü, ailede reaktif hava yolu ve/veya astım öyküsü oranları anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir (Tablo 12).

## 5. TARTIŞMA

Akut alt solunum yolu enfeksiyonu geçiren çocuklarda ileriki dönemde gelişebilecek solunumsal sorunlarının araştırıldığı çalışmamızda takip edilen hastaların %2,6'sının ilk dört yıl içinde solunum yolu hastalıkları nedeniyle tekrar hastaneye yatırıldığı görülmüştür. Hastaların tekrar başvurularında aldıkları tanılar akut bronşit (%51,3), astım (%42,3) ve pnömoni (%7,7) olarak belirlenmiştir. Hastaneye en sık tekrar başvuru şikayetleri öksürük (%73,1) ve hırıltı (%44,9) olarak görülmüş, virüs varlığı tespit edilen grupta bu oran sırasıyla %75 ve %52,3 olarak izlenmiştir. 2011 yılında ülkemizde yapılan bir çalışmada, virüs izole edilen hastaların başvuru şikayetleri öksürük (%88,9) ve hırıltı (%72,2) olarak saptanmıştır (229). Virüs varlığı mevcut olan çocukların takipte tekrar başvurularında fizik muayenelerinde ekspiryum uzunluğu ve ronküs tespit edilme oranı virüs varlığı mevcut olmayan çocuklardan daha yüksek olarak bulundu. Literatür taramasında viral hastalıkların fizik muayene bulgularını karşılaştırmalı olarak tanımlayan çalışma bulunamamıştır.

Çalışmamızda ilk alt solunum yolu bulguları nedeniyle hastane başvurusunda alınan örnekte virüs varlığı saptanan hastalarda, ilerleyen dönemde hırıltılı ataklar ve astım gibi alt solunum yolu hastalıkları nedeniyle hastaneye tekrar başvuru sıklığı, hem poliklinik hem de acil başvuruları, artmış olarak izlendi. Toizumi ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, ilk başvurusu özellikle yaşamın ilk 6 ayı içinde olan ve virüs varlığı tespit edilen hastaların hastaneye alt solunum yolu bulguları ile tekrar başvuru sıklığı artmış olarak bulunmuştur (1). Singleton ve arkadaşlarının 2003 yılında yayınlanan çalışmasında, iki yaş altında RSV enfeksiyonu geçiren çocuklarda, virüs varlığı izlenmeyen kontrol grubu ile kıyaslandığında, ilerleyen yıllarda belirgin derecede daha fazla alt solunum yolu şikayetleriyle poliklinik başvurusu olduğu izlenmiştir (230). Cox ve arkadaşları 2013 yılında yaptıkları çalışmada, RV enfeksiyonları sonrası takipte tekrarlayan hırıltılı ataklar nedeniyle hastane başvuru sıklığının arttığını tespit etmiştir (231).

Son dönemde yapılan çalışmalarda, RSV, RV, hBoV, hMPV gibi solunum yolu virüs hastalıklarının ilerleyen dönemde hırıltılı ataklar, akut bronşit ve astım gibi alt solunum yolu hastalıkları görülmesini artırdığı izlenmiştir (1, 6, 10-12). RSV

enfeksiyonu genellikle kendini sınıflayan bir enfeksiyondur ancak bazı hastalarda ilerleyen dönemde tekrarlayan hırıltı izlenmesi ile bağlantılı olduğu görülmüştür. Erişkin dönemde, akciğer fonksiyonlarında kalıcı azalma ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı ile ilişkili olabilir. Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak, virüs varlığı tespit edilen hastalarda akut bronşit ve astım görülme oranı virüs tespit edilmeyen hastalara kıyasla anlamlı olarak daha yüksek izlendi. Bønnelykke ve arkadaşlarının 313 hastayı takip ederek yaptıkları ve 2015 yılında yayınlanan çalışmasında, RSV, RV, koronavirüs gibi viral alt solunum yolu enfeksiyonu geçiren çocukların daha önce viral ASYE geçirmemiş çocuklara kıyasla yedi yaşta astım gelişme riskinin artmış olduğu tespit edilmiş (232). Benzer olarak, Jackson ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, doğumdan üç yaşa kadar olan sürede RSV ve/veya RV ile hırıltılı hastalık geçirmiş çocuklarda altı yaşta astım riskinin arttığı görülmüştür. Aynı çalışmada, ilk üç yaşta RV ile hırıltılı atak geçiren çocuklarda ilerleyen dönemde aeroalerjen duyarlılığından bağımsız olarak astım geliştirme oranı yaklaşık %90 olarak izlenmiştir (186). Fonseca ve arkadaşlarının 2003 yılında yayınlanan derlemesinde, RSV bronşioliti nedeniyle hastaneye yatırılarak izlenen çocukların izlemde 6-10 yaşları arasında %42 ile %71 oranında tekrarlayan hırıltılı atak nedeniyle hastaneye başvurduğu görülmüştür (233). Eriksson ve arkadaşları tarafından süt çocukluğu döneminde influenza ve RSV enfeksiyonları nedeniyle yatırılarak izlenen 292 çocuk hastanın ilerleyen yıllarda tekrarlayan hırıltılı bronşit atakları açısından izleminin yapıldığı çalışmada, süt çocukluğu döneminde viral ASYE geçirmenin tekrarlayan hırıltılı ataklarla ilişkili olduğu bulunmuştur (234).

Viral ASYE geçiren çocuk hastaların, geçirmemiş çocuklara kıyasla ilerleyen dönemde tekrarlayan hırıltılı ataklar geçirme veya astım geliştirme açısından daha yüksek risk altında olması birtakım çalışmalarda belli hipotezlerle açıklanmaya çalışılmış olsa da sebebi netleştirilememiştir. “Viral hastalıklar konakta uzun vadeli bir değişiklik yapar ve bunun sonucunda mı ilerleyen dönemde astım riski artar? Yoksa viral bronşiolit geçirme aslında altta yatan astım gibi bir reversibl hava yolu hastalığına yatkınlığın erken bir belirteci midir?” gibi sorular sıkça sorulmakta ve cevabı aranmaktadır (235). Yapılan çalışmalar hep gözlemsel çalışmalar olması nedeniyle net bir sonuca varılamamaktadır. Astım ve viral hastalıklar arasındaki ilişkinin temeli ancak virüsün ortadan kaldırılması veya enfeksiyonun engellenmesini sağlayan



girişimsel çalışmalar yapılarak ortaya konabilir. Yakın zamanda yapılan bir randomize klinik çalışmada RSV'ye karşı monoklonal antikor kullanımı sonrası yaşamın ilk yılında hırıltı oluşumuna karşı koruyucu olarak bulunmuş ve bu çalışmanın sonuçları RSV ve astım arasındaki ilişki açısından anlamlı olacaktır (210).

Çalışmamızda nazofarengal sürüntü örneğinden gerçek zamanlı PZR (real time PCR) yöntemiyle bakılan 21 solunum etkeni içerisinde bakteri örnekleri de olması nedeniyle çalışmayı genişletmek için ilerleyen dönemde astım veya tekrarlayan hırıltı atakları riskini artırıp artırmadığı çalışılmış ve istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Solunum yolu örneklerinde bakteri varlığı tespit edilen grupta ilerleyen dönemde akut bronşit (hırıltılı atak) tanısı alma oranı bakteri varlığı tespit edilmeyen gruba kıyasla daha yüksek olarak bulunmuştur. Bønnelykke ve arkadaşlarının çalışmasında, patojenik bakteri varlığı genç çocuklarda tekrarlayan hırıltılı ataklar arasında ilişki bulunmuş, astım geliştirme riski artmış olarak saptanmıştır (232). Bisgaard ve arkadaşlarının 2010 yılında yayınlanan çalışmasında, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* ve *M. catarrhalis* gibi bakterilerle erken kolonizasyonun hırıltılı atak gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğu saptanmıştır (236).

Virüs-bakteri birlikteliği saptanan alt solunum yolu enfeksiyonlarını takiben ilerleyen dönemde astım veya tekrarlayan hırıltılı atak gelişimi riski de az sayıda çalışmada tartışılmış ancak bu konuda net bir sonuca varılamamıştır. Kloepfer ve arkadaşlarının 2014 yılında yayınlanan çalışmasında, RV ile *S. pneumoniae* veya *M. catarrhalis* ko-enfeksiyonu izlenen okul çocuklarında astım atak riski artmakta olarak saptanmıştır (237). Virüs-bakteri ko-enfeksiyonu konusunda daha küçük çocuklarda çalışmalar eksiktir. Yaşamın erken dönemindeki çoklu patojen enfeksiyonlarının uzun vadeli sonuçları, ihmal edilmiş ve gelecekte araştırılmayı hak eden bir konudur.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır. Bu çalışma retrospektif bir çalışma olup hastaların bilgilerine hastane otomasyon sistemi üzerinden ve ailelerle yapılan görüşmeler ile ulaşılmış ancak hastaların 2016 yılından itibaren prospektif olarak düzenli izlemi yapılmamıştır. Veri tabanında bilgileri açık olmayan hastalar dışlanmış ve ailelere tanımlayıcı sorular sorularak bu kısıtlılık ortadan kaldırılmaya çalışılmıştır. İkinci olarak, bu konuda yapılan diğer çalışmalar gibi bizim çalışmamız da bir

gözlemsel çalışmadır ve viral hastalıkların ilerleyen dönemde hangi mekanizma ile astım veya tekrarlayan hırıltılı atakları artırdığını net bir şekilde söyleyememektedir. Altta yatan bir yatkınlığın mı bu viral enfeksiyonları geçirmeye sebep olduğu veya viral hastalığın mı direkt olarak bir mekanizmayı aktive ederek bu riskleri artırdığı gözlemsel çalışmalarla kesin olarak söylenememektedir. Bu kısıtlamanın üstesinden gelmek için girişimsel deney çalışmaları yapılmalıdır. İlerleyen çalışmalarda bu konunun üstüne gidileceği tarafımızca öngörülmektedir. Ayrıca hasta sayısı az olması nedeniyle virüsler tek tek incelenememiş olup, spesifik viral enfeksiyonların ilerleyen dönemde akciğer hastalıklarını nasıl etkilediği konusunda yorum yapılmamıştır. Bu kısıtlama bizim çalışmamızı etkilemese de ilerleyen çalışmalarda aydınlatılması için bir alan açmaktadır.

Viral ASYE'ye yol açan viral hastalıkların ilerleyen dönemde astım riskini ve tekrarlayan hırıltılı atak geçirme ihtimalini artırdığı çalışmamızda tespit edilmiş olup bu durumun önlenmesi için viral enfeksiyonların hangi mekanizmalar ile buna yol açtığı netleştirilmesi için bu yöndeki çalışmalara yönelmesi gerekmektedir. Viral enfeksiyonların önlenmesi ile çocuklarda ilerleyen yaşlarda astım gelişiminin engellenmesi ve hırıltılı ataklarla hastaneye başvuruların azaltması için aşı geliştirme çalışmalarına ağırlık verilmelidir.

## 6. SONUÇ

- Bu çalışmaya akut alt solunum yolu enfeksiyonu esnasında alınan nazofarengeal sürüntü örneklerinde virüs tespit edilen kırk dört olgu ile virüs saptanmayan 34 olgu dahil edilmiştir.
- Rinovirüs (%16,7), RSV (%15,4) ve hBoV (%14,1) en sık tespit edilen virüslerdir.
- İlk başvuru sonrasındaki takip süresinde hastaların %2,6'sı solunum yolu hastalıkları nedeniyle hastaneye yatırılarak izlenmiştir.
- Hastaların tekrar başvurularında aldıkları tanılar akut bronşit (%51,3), astım (%42,3) ve pnömoni (%7,7) olarak bulunmuştur.
- Virüs tespit edilen grupta tekrar başvurularda yapılan fizik muayenelerde ekspiryum uzunluğu, ronküs izlenme oranı, başvuru sayısı (hem poliklinik hem de acil), akut bronşit ve astım oranı virüs tespit edilmeyen gruptan anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha yüksek olarak bulundu. Astım risk faktörleri varlığı ile kıyaslandığında, solunum yolu virüslerinin tespit edilmesinin *anlamlı-bağımsız* etkinliği gözlemlendi.
- Viral ASYE'ye yol açan viral hastalıkların ilerleyen dönemde akciğer hastalığı sebebiyle tekrar hastaneye başvuru sıklığını, astım riskini ve tekrarlayan hırıltılı atak geçirme ihtimalini artırdığı çalışmamızda tespit edilmiş olup, ilerde yapılacak çalışmalarda bu risklerin hangi mekanizmalarla ortaya çıktığı ve nasıl önlebileceği konularına ağırlık verilmesi gerektiği önerilmektedir.

## KAYNAKÇA

1. Toizumi M, Suzuki M, Thi Nguyen HA, et al. Viral Acute Respiratory Illnesses in Young Infants Increase the Risk of Respiratory Readmission. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2018; 37:1217-1222.
2. T.C. Sağlık Bakanlığı (2015). *Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2014*. Ankara: TC. Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü.
3. Türkiye Sağlık Araştırması, 2019. Haber Bülteni, Sayı: 33661. (2020) Retrieved September 23, 2020, from <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=33661>.
4. World Health Organization. (2019). *Causes of child mortality*. [online] Available at: [https://www.who.int/gho/child\\_health/mortality/causes/en/](https://www.who.int/gho/child_health/mortality/causes/en/) [Accessed 7 Sep. 2019]
5. GBD 2017 Causes of Death Collaborators. **Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017**. *The Lancet*. 8 Nov 2018; 392:1736-88.
6. Jartti T, Gern JE. Role of viral infections in the development and exacerbation of asthma in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 140: 895-906.
7. Topçuoğlu S, Arslanköylü AE, Kuyucu S, Kuyucu N. Hişiltılı çocuklarda respiratuar sinsizyal virüs, parainfluenza virüs, influenza virüs ve insan metapnömovirüs sıklığının araştırılması. *Çocuk Enf Derg* 2009; 3(4): 153-160.
8. Yüksel H, Yılmaz Ö, Akçalı S, Söğüt A ve ark. Küçük çocuklarda toplum kökenli viral alt solunum yolu enfeksiyonu etkenlerinin sıklığı ve uzun dönem komplikasyonu ile ilişkileri. *Mikrobiyoloji Bul* 2008; 42: 429-435.
9. Akçalı S, Yılmaz N, Güler Ö, Şanlıdağ T, Anıl M. Alt solunum yolu enfeksiyonu olan çocuklarda solunum yolu viral etkenlerinin sıklığı. *Türk Ped Arş*, 2013; 215-20.
10. Bosis S, Esposito S, Niesters HGM, et al. Role of respiratory pathogens in infants hospitalized for a first episode of wheezing and their impact on recurrences. *Clinical Microbiology and Infection*. 2008;14: 677–684.

11. del Rosal T, et al. Recurrent wheezing and asthma after bocavirus bronchiolitis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.aller.2015.07.004>
12. Coverstone AM, Wilson BS, Burgdorf D, Schechtman KB, Storch GA, Holtzman MJ, Castro M, Bacharier LB, Sumino K. Recurrent Wheezing in Children Following Human Metapneumovirus Infection. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. (2018). doi: 10.1016/j.jaci.2018.02.008.
13. Törüner EK, Büyükgönenç L. (2012). Çocuk Sağlığı Temel Hemşirelik Yaklaşımları, 1. Baskı. Göktuğ Yayıncılık. Ankara.
14. Bordley WC, Viswanathan M, King VJ, et al. Diagnosis and testing in bronchiolitis: a systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158:119.
15. Fitzgerald DA, Kilham HA. Bronchiolitis: assessment and evidence-based management. *Med J Aust* 2004; 180:399-404.
16. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, et al. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics* 2014; 134:e1474.
17. Mansbach JM, Pelletier AJ, Camargo CA Jr. US outpatient office visits for bronchiolitis, 1993-2004. *Ambul Pediatr* 2007; 7:304.
18. Hasegawa K, Tsugawa Y, Brown DF, et al. Trends in bronchiolitis hospitalizations in the United States, 2000-2009. *Pediatrics* 2013; 132:28.
19. Shay DK, Holman RC, Newman RD, et al. Bronchiolitis-associated hospitalizations among US children, 1980-1996. *JAMA* 1999; 282:1440.
20. Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N Engl J Med* 2009; 360:588.
21. 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; 166:700.
22. Mansbach JM, McAdam AJ, Clark S, et al. Prospective multicenter study of the viral etiology of bronchiolitis in the emergency department. *Acad Emerg Med* 2008; 15:111.
23. Midulla F, Scagnolari C, Bonci E, et al. Respiratory syncytial virus, human bocavirus and rhinovirus bronchiolitis in infants. *Arch Dis Child* 2010; 95:35.
24. Meissner HC. Viral Bronchiolitis in Children. *N Engl J Med* 2016; 374:62.

25. Skjerven HO, Megremis S, Papadopoulos NG, et al. Virus Type and Genomic Load in Acute Bronchiolitis: Severity and Treatment Response With Inhaled Adrenaline. *J Infect Dis* 2016; 213:915.
26. Allander T, Tammi MT, Eriksson M, et al. Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102:12891.
27. Calvo C, García-García ML, Pozo F, et al. Clinical characteristics of human bocavirus infections compared with other respiratory viruses in Spanish children. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27:677.
28. Richard N, Komurian-Pradel F, Javouhey E, et al. The impact of dual viral infection in infants admitted to a pediatric intensive care unit associated with severe bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27:213.
29. Stempel HE, Martin ET, Kuypers J, et al. Multiple viral respiratory pathogens in children with bronchiolitis. *Acta Paediatr* 2009; 98:123.
30. Miron D, Srugo I, Kra-Oz Z, et al. Sole pathogen in acute bronchiolitis: is there a role for other organisms apart from respiratory syncytial virus? *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29:e7.
31. Colby TV. Bronchiolitis. Pathologic considerations. *Am J Clin Pathol* 1998; 109:101.
32. Aherne W, Bird T, Court SD, et al. Pathological changes in virus infections of the lower respiratory tract in children. *J Clin Pathol* 1970; 23:7.
33. Shaw KN, Bell LM, Sherman NH. Outpatient assessment of infants with bronchiolitis. *Am J Dis Child* 1991; 145:151.
34. Wang EE, Law BJ, Stephens D. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) prospective study of risk factors and outcomes in patients hospitalized with respiratory syncytial viral lower respiratory tract infection. *J Pediatr* 1995; 126:212.
35. MacDonald NE, Hall CB, Suffin SC, et al. Respiratory syncytial viral infection in infants with congenital heart disease. *N Engl J Med* 1982; 307:397.
36. Hall CB, Powell KR, MacDonald NE, et al. Respiratory syncytial viral infection in children with compromised immune function. *N Engl J Med* 1986; 315:77.
37. Meissner HC. Selected populations at increased risk from respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22:S40.

38. Mansbach JM, Piedra PA, Stevenson MD, et al. Prospective multicenter study of children with bronchiolitis requiring mechanical ventilation. *Pediatrics* 2012; 130:e492.
39. Hasegawa K, Pate BM, Mansbach JM, et al. Risk factors for requiring intensive care among children admitted to ward with bronchiolitis. *Acad Pediatr* 2015; 15:77.
40. Butler J, Gunnarsson R, Traves A, Marshall H. Severe Respiratory Syncytial Virus Infection in Hospitalized Children Less Than 3 Years of Age in a Temperate and Tropical Climate. *Pediatr Infect Dis J* 2019; 38:6.
41. Holman RC, Curns AT, Cheek JE, et al. Respiratory syncytial virus hospitalizations among American Indian and Alaska Native infants and the general United States infant population. *Pediatrics* 2004; 114: e437.
42. McConnochie KM, Roghmann KJ. Parental smoking, presence of older siblings, and family history of asthma increase risk of bronchiolitis. *Am J Dis Child* 1986; 140:806.
43. Figueras-Aloy J, Carbonell-Estrany X, Quero J, IRIS Study Group. Case-control study of the risk factors linked to respiratory syncytial virus infection requiring hospitalization in premature infants born at a gestational age of 33-35 weeks in Spain. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:815.
44. Choudhuri JA, Ogden LG, Ruttenber AJ, et al. Effect of altitude on hospitalizations for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics* 2006; 117:349.
45. Wohl MEB. Bronchiolit. In: Chernick V, Boat TF, eds. *Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children*, 7th edition, Philadelphia: W.B Saunders, 2006:423-32.
46. Hodge D, Chetcuti PAJ. RSV: management of the acute episode. *Paed Respir Rev* 2002; 1:215-20.
47. Steiner RWP. Treating acute bronchiolitis associated with RSV. *Am Fam Physician* 2004; 69:325-30.
48. Bialy L, Smith M, Bourke T, Becker L. The Cochrane Library and bronchiolitis: an umbrella review. *Evid.-Based Child Health I* 2006:939-47.
49. Plint AC, Johnson DW, Patel H, et al. Epinephrine and dexamethasone in children with bronchiolitis. *N Engl J Med* 2009; 360:2079.

50. Patel H, Gouin S, Platt RW. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral albuterol in infants with mild-to-moderate acute viral bronchiolitis. *J Pediatr* 2003; 142:509.
51. Petruzella FD, Gorelick MH. Duration of illness in infants with bronchiolitis evaluated in the emergency department. *Pediatrics* 2010; 126:285.
52. Plint AC, Johnson DW, Wiebe N, et al. Practice variation among pediatric emergency departments in the treatment of bronchiolitis. *Acad Emerg Med* 2004; 11:353.
53. Thompson M, Vodicka TA, Blair PS, et al. Duration of symptoms of respiratory tract infections in children: systematic review. *BMJ* 2013; 347: f7027.
54. McIntosh K, Harper M. Acute Uncomplicated Pneumonia. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG, (Eds). *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. 2nd ed.
55. Rudan I, Boschi-Pinto C, Biloglav Z, et al. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. *Bull World Health Organ* 2008; 86:408.
56. Harris M, Clark J, Coote N, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax* 2011; 66 Suppl 2:ii1.
57. Jain S, Williams DJ, Arnold SR, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children. *N Engl J Med* 2015; 372:835.
58. Pelton SI, Hammerschlag MR. Overcoming current obstacles in the management of bacterial community-acquired pneumonia in ambulatory children. *Clin Pediatr (Phila)* 2005; 44:1.
59. Chanock R, Roizman B, Myers R. Recovery from infants with respiratory illness of a virus related to chimpanzee coryza agent (CCA). I. Isolation, properties and characterization. *Am J Hyg* 1957; 66: 281-90.
60. Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N Engl J Med* 2009; 360:588.
61. Rose EB, Wheatley A, Langley G, et al. Respiratory Syncytial Virus Seasonality - United States, 2014-2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018; 67:71.



62. Obando-Pacheco P, Justicia-Grande AJ, Rivero-Calle I, et al. Respiratory Syncytial Virus Seasonality: A Global Overview. *J Infect Dis* 2018; 217:1356.
63. Rima B, Collins P, Easton A, et al. ICTV Virus Taxonomy Profile: Pneumoviridae. *J Gen Virol* 2017; 98:2912.
64. Hall CB, Douglas RG Jr, Schnabel KC, Geiman JM. Infectivity of respiratory syncytial virus by various routes of inoculation. *Infect Immun* 1981; 33:779.
65. Hall CB, Douglas RG Jr, Geiman JM. Quantitative shedding patterns of respiratory syncytial virus in infants. *J Infect Dis* 1975; 132:151.
66. Hendley JO, Wenzel RP, Gwaltney JM Jr. Transmission of rhinovirus colds by self-inoculation. *N Engl J Med* 1973; 288:1361.
67. Kulkarni H, Smith CM, Lee Ddo H, et al. Evidence of Respiratory Syncytial Virus Spread by Aerosol. Time to Revisit Infection Control Strategies? *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194:308.
68. Rezaee F, Linfield DT, Harford TJ, Piedimonte G. Ongoing developments in RSV prophylaxis: a clinician's analysis. *Curr Opin Virol* 2017; 24: 70-8.
69. Hall CB, Walsh EE, Long CE, Schnabel KC. Immunity to and frequency of reinfection with respiratory syncytial virus. *J Infect Dis* 1991; 163:693.
70. American Academy of Pediatrics. Respiratory syncytial virus. In: *Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 31st ed, Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS (Eds), American Academy of Pediatrics, 2018. p.682.
71. Perk Y, Özdil M. Respiratory syncytial virus infections in neonates and infants. *Türk Pediatri Arşivi*, 2018. 53(2), 63–70. doi:10.5152/turkpediatriars.2018.6939.
72. (2017, November). Vaccine Resource Library. Retrieved September 8, 2019, from <https://vaccineresources.org/rsv.php>
73. Acosta PL, Caballero MT, Polack FP. Brief History and Characterization of Enhanced Respiratory Syncytial Virus Disease. *Clinical and Vaccine Immunology* 2016; 23(3): 189-195. doi: 10.1128/CVI.00609-15.
74. Açıkgöz E. 0 -12 Yaş Arası Çocuklarda Üst Solunum Yolu İnfeksiyonlarında Etken Olarak RSV. T. C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kâmil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yayınlanmış Tıpta Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2009.

75. (2019, January 7). Respiratory Syncytial Virus (RSV). Retrieved September 8, 2019, from <http://vk.ovg.ox.ac.uk/vk/rsv>
76. Heymann PW, Platts-Mills TA, Johnston SL. Role of viral infections, atopy and antiviral immunity in the etiology of wheezing exacerbations among children and young adults. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24 (Suppl 11): p217-222.
77. Hendley JO. Clinical virology of rhinoviruses. *Adv Virus Res* 1999; 54:453.
78. Kieninger E, Fuchs O, Latzin P, Frey U, Regamey N. Rhinovirus infections in infancy and early childhood. *European Respiratory Journal*. 2012; 41(2), 443–452.
79. Palmenberg AC, Spiro D, Kuzmickas R, et al. Sequencing and analyses of all known human rhinovirus genomes reveal structure and evolution. *Science* 2009; 324:55.
80. Poland GA, Barry MA. Common cold, uncommon variation. *N Engl J Med* 2009; 360:2245.
81. Winther B, Gwaltney JM Jr, Mygind N, Hendley JO. Viral-induced rhinitis. *Am J Rhinol* 1998; 12:17.
82. Winther B, Gwaltney JM Jr, Mygind N, et al. Sites of rhinovirus recovery after point inoculation of the upper airway. *JAMA* 1986; 256:1763.
83. Blaas D, & Fuchs R. Mechanism of human rhinovirus infections. *Molecular and Cellular Pediatrics*. 2016; 3(21).
84. Lee WM, Lemanske RF, Evans MD, Vang F, Pappas T, Gangnon R, et al. Human Rhinovirus Species and Season of Infection Determine Illness Severity. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186(9), 886–891.
85. Öncel S. Çocuklarda İnfluenza Enfeksiyonları. *JOPP Derg* 2011; 3(3):101-110.
86. Türk İ. Beş yaş altı çocuklarda alt solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan viral etkenlerin araştırılması. Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yayınlanmış Tıpta Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2016.
87. Nesmith N, Williams JV, Johnson M, Zhu Y, Griffin M, Talbot Hk. Sensitive Diagnostics Confirm That Influenza C is an Uncommon Cause of Medically Attended Respiratory Illness in Adults. *Clin Infect Dis* 2017; 65:1037.
88. Bischoff WE, Reid T, Russell GB, Peters TR. Transocular entry of seasonal influenza-attenuated virus aerosols and the efficacy of n95 respirators, surgical masks, and eye protection in humans. *J Infect Dis* 2011; 204:193.

89. Bischoff WE, Swett K, Leng I, Peters TR. Exposure to influenza virus aerosols during routine patient care. *J Infect Dis* 2013; 207:1037.
90. American Academy of Pediatrics. Influenza. In: Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases, 31st ed, Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS (Eds), American Academy of Pediatrics, Itasca, IL 2018. p.476.
91. Şanlı K. İnfluenza Virüsü ve Domuz Gribi. *JOPP Derg*, 2010; 2(1):4-12.
92. Silvennoinen H, Peltola V, Lehtinen P, et al. Clinical presentation of influenza in unselected children treated as outpatients. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28:372.
93. Paules C, Subbarao K. Influenza. *Lancet* 2017.
94. Kaygusuz S ve Gül S. Grip ve Aşı. *KÜ Tıp Fak Derg* 2018;20(3):329-344.
95. Guidance on the use of oseltamivir and amantadine for the prophylaxis of influenza. Technology Appraisal No. 67. National Institute for Clinical Excellence London, 2003. [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk) (Accessed on August 07, 2008).
96. Weinberg GA, Hall CB, Iwane MK, Poehling KA, Edwards KM, Griffin MR, et al. Parainfluenza virus infection of young children: estimates of the population-based burden of hospitalization. *J Pediatr* 2009; 154:694.
97. Murphy BR, Hall SL, Kulkarni AB, Crowe JE Jr, Collins PL, Connors M, et al. An update on approaches to the development of respiratory syncytial virus (RSV) and parainfluenza virus type 3 (PIV3) vaccines. *Virus Res* 1994; 32:13.
98. Wendt CH, Hertz MI. Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus infections in the immunocompromised host. *Semin Respir Infect* 1995; 10:224.
99. Zhang L, Collins PL, Lamb RA, Pickles RJ. Comparison of differing cytopathic effects in human airway epithelium of parainfluenza virus 5 (W3A), parainfluenza virus type 3, and respiratory syncytial virus. *Virology* 2011; 421:67.
100. Bartlett EJ, Cruz AM, Boonyaratanakornkit J, Esker J, Castaño A, Skiadopoulos MH, et al. A novel human parainfluenza virus type 1 (HPIV1) with separated P and C genes is useful for generating C gene mutants for evaluation as live-attenuated virus vaccine candidates. *Vaccine* 2010; 28:767.
101. Boonyaratanakornkit J, Bartlett E, Schomacker H, Surman S, Akira S, Bae YS, et al. The C proteins of human parainfluenza virus type 1 limit double-stranded

- RNA accumulation that would otherwise trigger activation of MDA5 and protein kinase R. *J Virol* 2011; 85:1495.
102. Walker TA, Khurana S, Tilden SJ. Viral respiratory infections. *Pediatr Clin North Am* 1994; 41:1365.
  103. Wright PF. Parainfluenza viruses. In: *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6th ed, Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Eds), Churchill Livingstone, New York 2005. p.1998.
  104. Rubin EE, Quennec P, McDonald JC. Infections due to parainfluenza virus type 4 in children. *Clin Infect Dis* 1993; 17:998.
  105. Slavin KA, Passaro DJ, Hacker JK, Hendry RM, Kohl S. Parainfluenza virus type 4: case report and review of the literature. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:893.
  106. Lau SK, To WK, Tse PW, Chan AK, Woo PC, Tsoi HW, et al. Human parainfluenza virus 4 outbreak and the role of diagnostic tests. *J Clin Microbiol* 2005; 43:4515.
  107. Frost HM, Robinson CC, Dominguez SR. Epidemiology and clinical presentation of parainfluenza type 4 in children: a 3-year comparative study to parainfluenza types 1-3. *J Infect Dis* 2014; 209:695.
  108. Parrott RH, Vargosko AJ, Kimhw, Bell JA, Chanock RM. Acute respiratory diseases of viral etiology. III. parainfluenza. Myxoviruses. *Am J Public Health Nations Health* 1962; 52:907.
  109. Fry AM, Curns AT, Harbour K, Hutwagner L, Holman RC, Anderson LJ. Seasonal trends of human parainfluenza viral infections: United States, 1990-2004. *Clin Infect Dis* 2006; 43:1016.
  110. Marx A, Török TJ, Holman RC, Clarke MJ, Anderson LJ. Pediatric hospitalizations for croup (laryngotracheobronchitis): biennial increases associated with human parainfluenza virus 1 epidemics. *J Infect Dis* 1997; 176:1423.
  111. American Academy of Pediatrics. Parainfluenza viral infections. In: *Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 31st ed, Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS (Eds), American Academy of Pediatrics, Itasca, IL 2018. p.593.

112. Castleman WL, Brundage-Anguish LJ, Kreitzer L, Neuenschwander SB. Pathogenesis of bronchiolitis and pneumonia induced in neonatal and weanling rats by parainfluenza (Sendai) virus. *Am J Pathol* 1987; 129:277.
113. Zhang L, Bukreyev A, Thompson CI, Watson B, Peeples ME, Collins PL, et al. Infection of ciliated cells by human parainfluenza virus type 3 in an in vitro model of human airway epithelium. *J Virol* 2005; 79:1113.
114. Porter DD, Prince GA, Hemming VG, Porter HG. Pathogenesis of human parainfluenza virus 3 infection in two species of cotton rats: *Sigmodon hispidus* develops bronchiolitis, while *Sigmodon fulviventer* develops interstitial pneumonia. *J Virol* 1991; 65:103.
115. van den Hoogen B, de Jong J, Groen J, Kuiken T, de Groot R, Fouchier RA, et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med* 2001; 7, 719–724. <https://doi.org/10.1038/89098>
116. Peiris JS, Tang WH, Chan KH, et al. Children with respiratory disease associated with metapneumovirus in Hong Kong. *Emerg Infect Dis* 2003; 9:628.
117. Kim S, Sung H, Im HJ, et al. Molecular epidemiological investigation of a nosocomial outbreak of human metapneumovirus infection in a pediatric hemato-oncology patient population. *J Clin Microbiol* 2009; 47:1221.
118. Pilger DA, Cantarelli VV, Amantea SL, Leistner-Segal S. Detection of human bocavirus and human metapneumovirus by real-time PCR from patients with respiratory symptoms in Southern Brazil. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2011;106(1):56-60. Epub 2011/02/23. PubMed PMID: 21340356.
119. Choi EH, Lee HJ, Kim SJ, Eun BW, Kim NH, Lee JA, et al. The association of newly identified respiratory viruses with lower respiratory tract infections in Korean children, 2000-2005. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2006;43(5):585-92. Epub 2006/08/04. doi: 10.1086/506350. PubMed PMID: 16886150.
120. Özkaya-Parlakay A, Kara A. Yeni Solunum Yolu Virüsleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2010; 53:59-63.
121. Williams JV, Harris PA, Tollefson SJ, Halburnt-Rush LL, Pingsterhaus JM, Edwards KM, et al. Human metapneumovirus and lower respiratory tract

- disease in otherwise healthy infants and children. *N Engl J Med.* 2004; 350(5):443.
122. Aksoy Gökmen A, Çiçek C. Yeni bulunan eski solunum virüsü: human metapneumovirus. *Ege Tıp Dergisi* 2014; 53:112-118.
  123. Semple MG, Cowell A, Dove W, et al. Dual infection of infants by human metapneumovirus and human respiratory syncytial virus is strongly associated with severe bronchiolitis. *J Infect Dis.* 2005;191(3):382-386. doi:10.1086/426457.
  124. Buchholz UJ, Nagashima K, Murphy BR, Collins PL. Live vaccines for human metapneumovirus designed by reverse genetics. *Expert Rev Vaccines* 2006; 5:695.
  125. Cseke G, Wright DW, Tollefson SJ, et al. Human metapneumovirus fusion protein vaccines that are immunogenic and protective in cotton rats. *J Virol* 2007; 81:698.
  126. Schildgen O. Human bocavirus: lessons learned to date. *Pathogens.* 2013;2(1):1-12. doi: 10.3390/pathogens2010001.
  127. Arnott A, Vong S, Rith S, Naughtin M, Ly S, Guillard B, et al. Human bocavirus amongst an all-ages population hospitalised with acute lower respiratory infections in Cambodia. *Influenza and other respiratory viruses.* 2013; 7(2):201-10.
  128. Allander T, Jartti T, Gupta S, Niesters HG, Lehtinen P, Osterback R, et al. Human bocavirus and acute wheezing in children. *Clin Infect Dis.* 2007;44(7):904-910.
  129. Campe H, Hartberger C, Sing A. Role of Human Bocavirus infections in outbreaks of gastroenteritis. *J Clin Virol.* 2008;43(3):340-342.
  130. Kupfer B, Vehreschild J, Cornely O, Kaiser R, Plum G, Viazov S, et al. Severe pneumonia and human bocavirus. *Emerg Infect Dis.* 2006; 12(10):1614–1616.
  131. Heydari H, Mamishi S, Khotaei GT, Moradi S. Fatal type 7 adenovirus associated with human bocavirus infection in a healthy child. *J Med Virol.* 2011;83(10):1762-1763.
  132. Jartti T, Soderlund-Venermo M, Allander T, Vuorinen T, Hedman K, Ruuskanen O. No efficacy of prednisolone in acute wheezing associated with human bocavirus infection. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2011, 30, 521–523.

133. Chan JF, Lau SK, To KK, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus: another zoonotic betacoronavirus causing SARS-like disease. *Clin Microbiol Rev* 2015; 28:465.
134. International Committee on Taxonomy of Viruses. <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/> (Accessed on August, 2020).
135. McIntosh K, Dees JH, Becker WB, et al. Recovery in tracheal organ cultures of novel viruses from patients with respiratory disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1967; 57:933.
136. Masters PS, Perlman S. Coronaviridae. In: *Fields Virology*, 6th ed, Knipe DM, Howley PM, Cohen JI, et al (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business, Philadelphia 2013. Vol 2, p.825.
137. McIntosh K, Peiris JSM. Coronaviruses. In: *Clinical Virology*, 3rd ed, Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG (Eds), ASM Press, Washington, DC 2009. p.1155.
138. Vabret A, Dina J, Gouarin S, et al. Human (non-severe acute respiratory syndrome) coronavirus infections in hospitalised children in France. *J Paediatr Child Health* 2008; 44:176.
139. Gaunt ER, Hardie A, Claas EC, et al. Epidemiology and clinical presentations of the four human coronaviruses 229E, HKU1, NL63, and OC43 detected over 3 years using a novel multiplex real-time PCR method. *J Clin Microbiol* 2010; 48:2940.
140. Monto AS, DeJonge PM, Callear AP, et al. Coronavirus Occurrence and Transmission Over 8 Years in the HIVE Cohort of Households in Michigan. *J Infect Dis* 2020; 222:9.
141. Reed SE. The behaviour of recent isolates of human respiratory coronavirus in vitro and in volunteers: evidence of heterogeneity among 229E-related strains. *J Med Virol* 1984; 13:179.
142. Bi Q, Wu Y, Mei S, et al. Epidemiology and transmission of COVID-19 in Shenzhen China: Analysis of 391 cases and 1,286 of their close contacts. medRxiv. (2020). <https://doi.org/10.1101/2020.03.03.20028423>
143. Peaper DR, Landry ML. Laboratory diagnosis of viral infection. *Handb Clin Neurol*. 2014;123:123-147. doi:10.1016/B978-0-444-53488-0.00005-5
144. Souf S. Recent advances in diagnostic testing for viral infections. *Bioscience Horizons*, 2016; 9. doi: 10.1093/biohorizons/hzw010

145. Burrell CJ, Howard CR, Murphy FA. Laboratory Diagnosis of Virus Diseases. *Fenner and White's Medical Virology*. 2017;135-154. doi:10.1016/B978-0-12-375156-0.00010-2
146. Puppe W, Weigl JA, Aron G, et al. Evaluation of a multiplex reverse transcriptase PCR ELISA for the detection of nine respiratory tract pathogens. *J Clin Virol* 2004; 30:165.
147. Vos LM, Bruning AHL, Reitsma JB, et al. Rapid molecular tests for influenza, respiratory syncytial virus, and other respiratory viruses: a systematic review of diagnostic accuracy and clinical impact studies. *Clin Infect Dis* 2019.
148. Somerville LK, Ratnamohan VM, Dwyer DE, Kok J. Molecular diagnosis of respiratory viruses. *Pathology* 2015; 47: 243-9.
149. Perk Y, Özdil M. Respiratory syncytial virus infections in neonates and infants. *Türk Pediatri Arşivi*, 2018. 53(2), 63–70. doi:10.5152/turkpediatriars.2018.6939.
150. Allen KE, Chommanard C, Haynes AK, et al. Respiratory syncytial virus testing capabilities and practices among National Respiratory and Enteric Virus Surveillance System laboratories, United States, 2016. *J Clin Virol* 2018; 107:48.
151. Deming DJ, Patel N, McCarthy MP, et al. Potential for palivizumab interference with commercially available antibody-antigen based respiratory syncytial virus diagnostic assays. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32:1144.
152. Miller JM, Binnicker MJ, Campbell S, et al. A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2018 Update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology. *Clin Infect Dis* 2018; 67: e1.
153. Türk Toraks Derneği. Akut Bronşiyolit Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu 2009. *Türk Toraks Dergisi* 2009; 10: 1-7.
154. Fitzgerald DA, Kilham HA. Bronchiolitis: assessment and evidence-based medicine. *MJA* 2004; 180:399-404.
155. American Academy of Pediatrics. Diagnosis and Management of Bronchiolitis. *Pediatrics* 2006; 118:1774-93.
156. Yalçın E, Özçelik U. Akut bronşiyolitte tedavi. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2005;36;38-42.



157. Bush A, Thomson AH. Acute bronchiolitis. *BMJ* 2007; 17:1037-41.
158. Karadag B, Ceran O, Guven G, et al. Efficacy of Salbutamol and ipratropium bromide in the management of acute bronchiolitis- A Clinical Trial. *Respiration* 2008; 76:283-7.
159. Cade A, Brownlee KG, Conway SP, et al. Randomised placebo controlled trial of nebulised corticosteroids in acute RSV bronchiolitis. *Arch Dis Child* 2000; 8:126-30.
160. Bulow SM, Nir M, Levin E, et al. Prednisolone treatment of RSV infection: a randomized controlled trial of 147 infants. *Pediatrics* 1999; 104:E77.
161. Garrison MM, Christiakis DA, Harvey E, et al. Systemic corticosteroids in infant bronchiolitis: a meta-analysis. *Pediatrics* 2000; 105:E44.
162. Covar RA, Spahn JD. Treating the wheezing infant. *Pediatr Clin North Am* 2003; 50:631-54.
163. Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Wainwright C, Klassen TP. Nebulised hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants. *Cochrane database of systematic reviews*, 2017, 12.
164. Davison C, Ventre KM, Luchetti M, et al. Efficacy of interventions for bronchiolitis in critically ill infants: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Crit Care Med* 2004;5: 482-9.
165. Alansari K, Sayyed R, Davidson BL, Al Jawala S, Ghadier M. IV magnesium sulfate for bronchiolitis: a randomized trial. *Chest*, 2017; 152(1), 113-119.
166. Hollman G, Shen G, Zeng L, et al. Helium-oxygen improves clinical asthma scores in children with acute bronchiolitis. *Crit Care Med* 1998; 26:1731-6.
167. Türk Toraks Derneği. Çocuklarda Toplumda Gelişen Pnömoni Tanı Ve Tedavi Uzlaşı Raporu 2009. *Türk Toraks Dergisi* 2009; 10: 1-24.
168. Bradley JS, Byington CL, Shah SS, et al. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011; 53:e25.
169. Harris M, Clark J, Coote N, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax* 2011; 66 Suppl 2:ii1.
170. McIntosh K. Community-acquired pneumonia in children. *N Engl J Med* 2002; 346:429.

171. Willson DF, Landrigan CP, Horn SD, Smout RJ. Complications in infants hospitalized for bronchiolitis or respiratory syncytial virus pneumonia. *J Pediatr* 2003; 143:S142.
172. Pinnington LL, Smith CM, Ellis RE, Morton RE. Feeding efficiency and respiratory integration in infants with acute viral bronchiolitis. *J Pediatr* 2000; 137:523.
173. Kneyber MC, Brandenburg AH, de Groot R, et al. Risk factors for respiratory syncytial virus associated apnoea. *Eur J Pediatr* 1998; 157:331.
174. Willwerth BM, Harper MB, Greenes DS. Identifying hospitalized infants who have bronchiolitis and are at high risk for apnea. *Ann Emerg Med* 2006; 48:441.
175. Schroeder AR, Mansbach JM, Stevenson M, et al. Apnea in children hospitalized with bronchiolitis. *Pediatrics* 2013; 132:e1194.
176. Ricart S, Rovira N, Garcia-Garcia JJ, et al. Frequency of apnea and respiratory viruses in infants with bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33:988.
177. Okutan Ö, Çeltik C. Akut Bronşiolitlerde Güncel Bilgiler. *STED* 2005; 14(1): 5-7.
178. Freij BJ, Kusmiesz H, Nelson JD, McCracken GH Jr. Parapneumonic effusions and empyema in hospitalized children: a retrospective review of 227 cases. *Pediatr Infect Dis* 1984; 3:578.
179. Mani CS. Acute pneumonia and its complications. In: *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*, 5th ed, Long SS, Prober CG, Fischer M (Eds), Elsevier, Philadelphia 2018. p.238.
180. Hodina M, Hanquinet S, Cotting J, et al. Imaging of cavitary necrosis in complicated childhood pneumonia. *Eur Radiol* 2002; 12:391.
181. Miller MA, Ben-Ami T, Daum RS. Bacterial pneumonia in neonates and older children. In: *Pediatric Respiratory Medicine*, Taussig LM, Landau LI (Eds), Mosby, St. Louis 1999. p.595.
182. Gaston B. Pneumonia. *Pediatr Rev* 2002; 23:132.
183. Donnelly LF, Klosterman LA. The yield of CT of children who have complicated pneumonia and noncontributory chest radiography. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 170:1627.
184. Kunyoshi V, Cataneo DC, Cataneo AJ. Complicated pneumonias with empyema and/or pneumatocele in children. *Pediatr Surg Int* 2006; 22:186.

185. Amitai I, Mogle P, Godfrey S, Aviad I. Pneumatocele in infants and children. Report of 12 cases. *Clin Pediatr (Phila)* 1983; 22:420.
186. Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, et al. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 178:667–672.
187. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1501.
188. Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R, et al. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:137.
189. 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.
190. Kusel MM, de Klerk NH, Keadze T, et al. Early-life respiratory viral infections, atopic sensitization, and risk of subsequent development of persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:1105.
191. Holt PG, Sly PD. Viral infections and atopy in asthma pathogenesis: new rationales for asthma prevention and treatment. *Nat Med* 2012; 18:726.
192. Olenec JP, Kim WK, Lee WM, et al. Weekly monitoring of children with asthma for infections and illness during common cold seasons. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125:1001.
193. Rakes GP, Arruda E, Ingram JM, et al. Rhinovirus and respiratory syncytial virus in wheezing children requiring emergency care. IgE and eosinophil analyses. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:785.
194. Pattermore PK, Johnston SL, Bardin PG. Viruses as precipitants of asthma symptoms. I. Epidemiology. *Clin Exp Allergy* 1992; 22:325.
195. Sterk PJ. Virus-induced airway hyperresponsiveness in man. *Eur Respir J* 1993; 6:894.
196. Duff AL, Pomeranz ES, Gelber LE, et al. Risk factors for acute wheezing in infants and children: viruses, passive smoke, and IgE antibodies to inhalant allergens. *Pediatrics* 1993; 92:535.
197. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med* 1995; 332:133.

198. Lemanske RF Jr, Jackson DJ, Gangnon RE, et al. Rhinovirus illnesses during infancy predict subsequent childhood wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116:571.
199. Allakhverdi Z, Comeau MR, Jessup HK, et al. Thymic stromal lymphopoietin is released by human epithelial cells in response to microbes, trauma, or inflammation and potently activates mast cells. *J Exp Med* 2007; 204:253.
200. Kato A, Favoreto S Jr, Avila PC, Schleimer RP. TLR3- and Th2 cytokine-dependent production of thymic stromal lymphopoietin in human airway epithelial cells. *J Immunol* 2007; 179:1080.
201. Jackson DJ, Makrinioti H, Rana BM, et al. IL-33-dependent type 2 inflammation during rhinovirus-induced asthma exacerbations in vivo. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190:1373.
202. Beale J, Jayaraman A, Jackson DJ, et al. Rhinovirus-induced IL-25 in asthma exacerbation drives type 2 immunity and allergic pulmonary inflammation. *Sci Transl Med* 2014; 6:256ra134.
203. Gern JE. Viral respiratory infection and the link to asthma. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27:S97.
204. Edwards MR, Strong K, Cameron A, et al. Viral infections in allergy and immunology: How allergic inflammation influences viral infections and illness. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140:909.
205. Bartlett NW, McLean GR, Chang YS, Johnston SL. Genetics and epidemiology: asthma and infection. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9:395.
206. Gern JE. Rhinovirus and the initiation of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9:73.
207. Sigurs N, Aljassim F, Kjellman B, et al. Asthma and allergy patterns over 18 years after severe RSV bronchiolitis in the first year of life. *Thorax* 2010; 65:1045.
208. 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.
209. Bacharier LB, Cohen R, Schweiger T, et al. Determinants of asthma after severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130:91.

210. Blanken MO, Rovers MM, Molenaar JM, Winkler-Seinstra PL, Meijer A, Kimpen JL, et al. Respiratory syncytial virus and recurrent wheeze in healthy preterm infants. *N Engl J Med* 2013; 368:1791-9.
211. Scheltema NM, Nibbelke EE, Pouw J, et al. Respiratory syncytial virus prevention and asthma in healthy preterm infants: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2018; 6:257.
212. Jackson DJ. The role of rhinovirus infections in the development of early childhood asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010; 10:133.
213. Roberg KA, Sullivan-Dillie KT, Evans MD, et al. Wheezing severe rhinovirus illnesses during infancy predict childhood asthma at age 6 years. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: S157 (Abstract).
214. Holt PG, Strickland DH, Hales BJ, Sly PD. Defective respiratory tract immune surveillance in asthma: a primary causal factor in disease onset and progression. *Chest* 2014; 145:370.
215. Durrani SR, Montville DJ, Pratt AS, et al. Innate immune responses to rhinovirus are reduced by the high-affinity IgE receptor in allergic asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130:489.
216. Gill MA, Bajwa G, George TA, et al. Counterregulation between the Fc epsilon RI pathway and antiviral responses in human plasmacytoid dendritic cells. *J Immunol* 2010; 184:5999.
217. Esquivel A, Busse WW, Calatroni A, et al. Effects of Omalizumab on Rhinovirus Infections, Illnesses, and Exacerbations of Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196:985.
218. Teach SJ, Gill MA, Togias A, et al. Preseasonal treatment with either omalizumab or an inhaled corticosteroid boost to prevent fall asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136:1476.
219. 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.
220. Bochkov YA, Watters K, Ashraf S, et al. Cadherin-related family member 3, a childhood asthma susceptibility gene product, mediates rhinovirus C binding and replication. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015; 112:5485.

221. Bønnelykke K, Sleiman P, Nielsen K, et al. A genome-wide association study identifies CDHR3 as a susceptibility locus for early childhood asthma with severe exacerbations. *Nat Genet* 2014; 46:51.
222. Edwards KM, Zhu Y, Griffin MR, et al. Burden of human metapneumovirus infection in young children. *N Engl J Med* 2013; 368:633.
223. García-García ML, Calvo C, Casas I, et al. Human metapneumovirus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma at age 5. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42:458.
224. Dawood FS, Kamimoto L, D'Mello TA, et al. Children with asthma hospitalized with seasonal or pandemic influenza, 2003-2009. *Pediatrics* 2011; 128:e27.
225. Merckx J, Ducharme FM, Martineau C, et al. Respiratory Viruses and Treatment Failure in Children With Asthma Exacerbation. *Pediatrics* 2018; 142.
226. Moonnumakal SP, Fan LL. Bronchiolitis obliterans in children. *Curr Opin Pediatr* 2008; 20:272.
227. Yalçın E, Doğru D, Haliloğlu M, et al. Postinfectious bronchiolitis obliterans in children: clinical and radiological profile and prognostic factors. *Respiration* 2003; 70:371–375.
228. Fischer GB, Sarria EE, Mattiello R, et al. Post infectious bronchiolitis obliterans in children. *Paediatr Respir Rev* 2010; 11:233.
229. Hatipoğlu N, Somer A, Badur S, Ünüvar E, Akçay-Ciblak M, Yekeler E, et al. Viral etiology in hospitalized children with acute lower respiratory tract infection. *Turk J Pediatr.* 2011; 53(5), 508-516.
230. Singleton RJ, Redding GJ, Lewis TC, et al. Sequelae of severe respiratory syncytial virus infection in infancy and early childhood among Alaska Native children. *Pediatrics.* 2003; 112:285–290.
231. Cox DW, Bizzintino J, Ferrari G, et al. Human rhinovirus species C infection in young children with acute wheeze is associated with increased acute respiratory hospital admissions. *Am J Resp Crit Care Med.* 2013;188(11):1358-1364.
232. Bønnelykke K, Vissing NH, Sevelsted A, Johnston SL, Bisgaard H. (2015). Association between respiratory infections in early life and later

asthma is independent of virus type. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 136(1), 81-86.e4.

233. Fonseca C de B, Grisi S. Bronchiolitis, respiratory syncytial virus, and recurrent wheezing: what is the relationship? *Rev. Hosp. Clín. Fac. Med. S. Paulo*. 2003; 58(1):39-48.
234. Eriksson M, Bennet R, Nilsson A. Wheezing following lower respiratory tract infections with respiratory syncytial virus and influenza A in infancy. *Pediatr Allergy Immunol* 2000; 11: 193–197.
235. Kuehni CE, Spycher BD, Silverman M. Causal Links between RSV Infection and Asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2009; 179(12), 1079–1080. doi:10.1164/rccm.200904-0567ed.
236. Bisgaard H, Hermansen MN, Bonnelykke K, et al. Association of bacteria and viruses with wheezy episodes in young children: prospective birth cohort study. *BMJ* 2010; 341:c4978.
237. Kloepfer KM, Lee WM, Pappas TE, et al. Detection of pathogenic bacteria during rhinovirus infection is associated with increased respiratory symptoms and asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immun* 2014; 133:1301–7, 1307 e1301–3.