



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL BAĞCILAR SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

NAZOFARENGEAL SÜRÜNTÜ TESTİNDE RESPIRATUVAR SİNSİTYAL
VİRÜS (RSV) VEYA İNFLUENZA VİRÜS SAPTANAN
1-24 AY ARASI ÇOCUKLARIN DEMOGRAFİK, KLİNİK VE
LABORATUVAR ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Lütfullah Aslan

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)





T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL BAĞCILAR SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

NAZOFARENGEAL SÜRÜNTÜ TESTİNDE RESPIRATUVAR SİNSİTYAL
VİRÜS (RSV) VEYA İNFLUENZA VİRÜS SAPTANAN
1-24 AY ARASI ÇOCUKLARIN DEMOGRAFİK, KLİNİK VE
LABORATUVAR ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Lütfullah Aslan

Tez Danışmanları: Uzm. Dr. Abdulrahman Özel
Doç. Dr. Meltem Erol

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2024

TEŞEKKÜR

Bu tez çalıőmasının planlanmasında, araştırılmasında, yürütülmesinde ve oluşumunda ilgi ve desteğini esirgemeyen, engin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, yönlendirme ve bilgilendirmeleriyle çalıőmamı bilimsel temeller ışığında şekillendiren, asistanlık eğitimim ve mesleki gelişimimde her zaman yanımda olan ve bana her konuda ışık tutan, tez danışmanlarım Sn. Uzm. Dr. Abdulrahman ÖZEL'e ve Sn. Doç. Dr. Meltem EROL'a,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile eğitime katkıda bulunan; mesleki disiplin ve alışkanlıkları ile her zaman örnek alacağım sayın hocalarıma,

Asistanlık sürecini omuz omuza yürüttüğümüz iyi ve kötü gün dostu olan, her zaman destek gördüğüm asistan arkadaşlarıma,

Hayatımın ilk anından bugüne kadar maddi ve manevi fedakarlıklarıyla ve sonsuz sevgileriyle her zaman yanımda olan biricik ailem ve sevdiklerime,

Mesleğimi seçmemde büyük pay sahibi olan, yoğun ve yorucu çalışma şartlarını tebessümleri ile hafifletip motivasyon kaynağım olan minik hastalarım,

Sonsuz saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Lütfullah Aslan

İstanbul, 2024

İÇİNDEKİLER

| | |
|--|------|
| TEŞEKKÜR..... | i |
| İÇİNDEKİLER..... | ii |
| TABLO LİSTESİ..... | iv |
| ŞEKİL LİSTESİ..... | v |
| KISALTMALAR..... | vi |
| ÖZET..... | viii |
| ABSTRACT..... | xi |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ..... | 14 |
| 2. GENEL BİLGİLER..... | 15 |
| 2.1. Akut Solunum Yolu Enfeksiyonları..... | 15 |
| 2.2. Üst Solunum Yolu Enfeksiyonları..... | 15 |
| 2.2.1. Nazofarenjit..... | 16 |
| 2.2.2. Akut farenjit..... | 16 |
| 2.2.3. Akut otitis media..... | 17 |
| 2.2.4. Akut rinosinüzit..... | 18 |
| 2.2.5. Krup sendromu..... | 18 |
| 2.2.6. Akut larenjit..... | 19 |
| 2.3. Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları..... | 19 |
| 2.3.1. Pnömoni..... | 20 |
| 2.3.2. Bronşiolit..... | 23 |
| 2.4. Respiratuvar Sinsityal Virüs..... | 25 |

| | |
|---|-----------|
| 2.4.1. Virüsün Yapısı..... | 25 |
| 2.4.2. Epidemiyoloji..... | 27 |
| 2.4.3. Patogenez ve patofizyoloji..... | 29 |
| 2.4.4. Klinik bulgular..... | 30 |
| 2.4.5. Tedavi..... | 31 |
| 2.5. İnfluenza Virüsleri..... | 35 |
| 2.5.1. İnfluenza virüs tarihçesi..... | 35 |
| 2.5.2. İnfluenza tipleri..... | 36 |
| 2.5.3. İnfluenza patogenezinin moleküler temelleri..... | 37 |
| 2.5.4. Belirti ve bulgular..... | 38 |
| 2.5.5. Epidemiyoloji..... | 39 |
| 2.5.6. Tanı..... | 41 |
| 2.5.7. Tedavi..... | 46 |
| 2.5.8. Korunma ve aşılama..... | 48 |
| 2.5.9. İnfluenza aşılıarı..... | 49 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM..... | 52 |
| 3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri..... | 52 |
| 3.2. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri..... | 52 |
| 3.3. Çalışmada Değerlendirilen Parametreler..... | 53 |
| 4. BULGULAR..... | 54 |
| 5. TARTIŞMA..... | 69 |
| 6. SONUÇLAR..... | 76 |
| 7. KAYNAKLAR..... | 80 |

TABLO LİSTESİ

| | |
|--|----|
| Tablo 1: Çocuklarda ASYE ve Önemli Etiyolojik nedenleri..... | 20 |
| Tablo 2: Akut Bronşiolitli Hastalada Etiyolojideki Viral Etkenlerin Dağılımı..... | 24 |
| Tablo 3: Tüm Hastaların Demografik Özellikleri, Başvuru Şikayetleri ve Klinik Parametreleri..... | 55 |
| Tablo 4: RSV Pozitif ve İnfluenza Pozitif Hastaların Demografik, Laboratuvar ve Klinik Parametrelerinin Karşılaştırılması..... | 60 |
| Tablo 5: İnfluenza Pozitif Hastaların, Demografik Özellikleri, Başvuru Şikayetleri ve Klinik Parametrelerinin İnfluenza Tiplerine Göre Karşılaştırılması..... | 61 |
| Tablo 6: İnfluenza A ve İnfluenza B Pozitif Hastaların Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması..... | 66 |
| Tablo 7: RSV ve İnfluenza Pozitif Hastaların Yatış Özelliklerinin Değerlendirilmesi..... | 67 |
| Tablo 8: İnfluenza A ve B Hastalarının Hastane Yatış Özelliklerinin Değerlendirilmesi..... | 68 |

ŞEKİL LİSTESİ

| | |
|--|----|
| Şekil 1: RSV Genom Yapısının Şematik Diyagramı..... | 26 |
| Şekil 2: RSV'nin Konak Hücrelere Girişi İçin Bağlanma Reseptörleri..... | 27 |
| Şekil 3: Çocuklarda Akut Alt Solunum Yolu Enfeksiyonlarda Etyolojik Ajanlar.... | 28 |
| Şekil 4: İnfluenza Patogenezinin Moleküler Temelleri..... | 37 |
| Şekil 5: İnfluenza Belirtileri ve Komplikasyonları..... | 39 |
| Şekil 6: Tüm Hastaların Cinsiyet Dağılımı..... | 57 |

KISALTMALAR

- AAP: Amerikan Pediatri Akademisi (American Academy of Pediatrics)
- ABD: Amerika Birleşik Devletleri
- ACIP: Bağışıklama Uygulamaları Danışma Komitesi (Advisory Committee on Immunization Practices)
- ADV: Adenovirus
- ALRI: Akut alt solunum yolu hastalığı (Acute lower respiratory illness)
- ALT: Alaninaminotransferaz
- AOM: Akut otitis media
- ARDS: Akut solunum sıkıntısı sendromu (Acute respiratory distress syndrome)
- AST: Aspartataminotransferaz
- ASYE: Alt solunum yolu enfeksiyonu
- CDC: Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention)
- CK: Kreatinkinaz
- CRP: C-reaktif protein
- ÇYBÜ: Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi
- DFA: Direkt floresan antikor testleri
- DSÖ/WHO: Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)
- FDA: Amerikan Gıda ve İlaç Yönetimi Kurumu (Food and Drug Administration)
- GBS: Guillian Barre Sendromu
- GIHSN: Global İnfluenza Hastane Sürveyans Ağı (The Global Influenza Hospital Surveillance Network)
- GISRS: Global İnfluenza Sürveyans Müdahale Sistemi (Global Influenza Surveillance and Response System)
- HA: Hemaglütinin
- HICPAC: Sağlık Hizmetleri Enfeksiyon Kontrol Uygulamaları Danışma Komitesi (Healthcare Infection Control Practices Consulting Committee)
- HBoV: İnsan bokavirüsü

HCoV: İnsan Koronavirüsü
HMPV: İnsan Metapneumovirusü
HRV: İnsan Rinovirüsleri
IBH/ ILI: Grip Benzeri Hastalık (İnfluenza Like İllness)
IDSA: Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (Access the Infectious Diseases Society of America)
IFA: İmmünfloresan Antikor Boyama Yöntemi
IMV: İnvaziv Mekanik Ventilator
Kr: Kreatinin
M1: Matrix proteini 1
M2: Matrix proteini 2
MV: Mekanik ventilator
NA: Nöramidiaz
NP: Nükleer protein
NS1 ve NS2: Yapısal olmayan proteinler
PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu
PİV: Parainfluenza virüs
RIDT: Hızlı influenza tanı testleri
RIV: Rekombinant influenza aşısı
RSV: Respiratuvar sinsitiyal virüs
RNA: Ribonükleik asit
RT-PCR: Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (Revers transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu)
SARI: Sentinel ağır akut solunum yolu enfeksiyonları (Severe acut respiratory infections)
SARS: Şiddetli akut solunum yolu sendromu
SSS: Santral sinir sistemi
ÜSYE: Üst solunum yolu enfeksiyonu
VSP: Viral solunum yolu paneli
vRNA: Viral RNA
vRNP: Viral Nükleoproteinler
YANKO: Yüksek Akışlı Oksijen Tedavisi

NAZOFARENGEAL SÜRÜNTÜ TESTİNDE RESPIRATUVAR SİNSİTYAL VİRÜS (RSV) VEYA İNFLUENZA VİRÜS SAPTANAN 1-24 AY ARASI ÇOCUKLARIN DEMOGRAFİK, KLİNİK VE LABORATUVAR ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

AMAÇ: RSV ve İnfluenza virüslerinin sebep olduğu enfeksiyonlar, asemptomatik bir klinik seyirden ölüme sonuçlanabilecek kadar ağır enfeksiyon tablolarına neden olan, solunum yolu bulgularının ön planda olduğu hastalıklardır. Çalışmamızda İstanbul Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne Temmuz 2022 - Temmuz 2024 tarihleri arasında solunum yolu semptomlarıyla başvuran ve nazofarengeal sürüntü örneklerinde RSV veya İnfluenza etkenlerinden biri pozitif olan 1 ay - 24 ay arası çocuk hastaların demografik özellikleri, aylara göre etken sıklıkları, başvuru anındaki şikayetleri ve bulguları, akut ve kronik hastalık tanıları, servis veya Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi (ÇYBÜ) yatış ve oksijen desteği ihtiyaçları ile laboratuvar sonuçlarının değerlendirilmesi hedeflendi. Ayrıca İnfluenza A ve İnfluenza B arasında demografik, klinik ve laboratuvar farklılıkların araştırılması amaçlandı. 1 ay- 24 ay arası hasta grubunda sık karşılaşılan bu iki viral etkenin klinik seyrinin aydınlatılması, erken antiviral tedavi ile hastalık süresini, komplikasyon sıklığını, gereksiz antibiyotik kullanımını azaltarak prognoza etkisine yol gösterici olması amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEMLER: Bu çalışma, hastanemize solunum yolu semptomlarıyla başvurup RSV veya influenza pozitif sonuçlanan, 1- 24 ay arası çocukların hastane otomasyon sistemindeki demografik bilgileri, özgeçmişleri, klinik seyirleri, laboratuvar sonuçları retrospektif olarak incelenip kaydedildi. Hastalar iki grupta incelendi. İlk grupta tüm hastalar, RSV pozitif veya influenza pozitif olanlar karşılaştırıldı. İkinci grupta ise İnfluenza A veya İnfluenza B pozitif olan hastalar karşılaştırıldı. Hastaların nazofarengeal sürüntü örnekleri, hızlı antijen kitleri ile hastanemizin klinik mikrobiyoloji laboratuvarında Direkt Floresan Antikor (DFA) yöntemi ile çalışıldı. İstatistik analizde tüm testler çift yönlü olarak gerçekleştirilmiş olup $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR: Çalışmamıza 71'i erkek (%56, 8), 54'ü (%43,2%) kadın olmak üzere toplam 125 çocuk hasta dahil edildi. Ortalama yaşları $11,6 \pm 7,2$ aydı. Hastaların %20,8'inde (26/125) RSV, %54,4'ünde (68/125) İnfluenza A, %24,8'inde (31/125) ise İnfluenza B pozitif bulundu. En sık başvuru semptomları sırasıyla %94,4 ateş, %80 öksürük, %65 beslenmede azalma görüldü. Hastaneye başvurudaki akut tanılarını %59,2'sinde üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE), %31,2'sinde bronşiolit, %9,6'sında pnömoniydi. Hastaların %18,4'ünün en az bir kronik hastalığı vardı. Hastaların %28,8'i çocuk servisine, %3,2'si Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi'ne (ÇYBÜ) yatırıldı.

RSV pozitif hastalar ile İnfluenza pozitif hastalar karşılaştırıldığında ortanca yaşlar benzerdi. Her iki etken de erkeklerde fazla görülse de istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Başvuru aylarına göre influenza aralık ve ocak aylarında daha fazla iken, RSV aralık ve mart aylarında daha sıklı. Ateş, her iki etkende de en sık görülen semptomdu ve influenzada daha yüksek olarak anlamlı bulundu ($p=0,034$). Wheezing, RSV'de belirgin şekilde daha fazla ($p<0,001$) bulundu. Takipne de RSV pozitif hastalarda daha sık izlendi ($p=0,009$). Oksijen ihtiyacı RSV'de daha fazla görüldü ($p<0,001$). Akut tanılardan bronşiolit RSV'de daha fazla görüldü ($p=0,001$). Pnömoni de RSV'de daha sıklı ve aradaki fark anlamlılık sınırında bulundu ($p=0,083$). Laboratuvar parametrelerinden tam kan sayımında gruplar arası anlamlı fark yoktu ancak C-Reaktif Protein (CRP) düzeyleri RSV pozitif hastalarda anlamlı derecede daha yüksek bulundu ($p=0,012$). RSV'nin servis yatış oranı %53,8, influenza'nın ise %22,2 ve aradaki fark anlamlı düzeyde bulundu ($p=0,002$). ÇYBÜ yatışında iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,144$). IMV, NIMV ve YANKO uygulama oranları da her iki grupta benzer bulundu.

İnfluenza A ile İnfluenza B karşılaştırıldığında yaş, cinsiyet ve incelenen parametrelerin çoğu açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Bunun yanında anlamlı olarak İnfluenza A'nın çoğunlukla ocak ayında, İnfluenza B'nin ise daha çok şubat, mart ve nisan aylarında yoğunlaştığı görüldü ($p<0,001$). Nöbet geçiren hasta oranı İnfluenza A'da anlamlı düzeyde daha fazla görüldü ($p=0,034$). Bronşiolit tanısı ise İnfluenza B'de daha sıklı ($p=0,024$).

SONUÇ: RSV pozitif hastalarda öksürük, wheezing, takipne, taşikardi ve oksijen

ihtiyacı gibi alt solunum sistemi ile ilişkili semptomlar ve bulgular daha sık görülürken; influenza pozitif hastalarda ateş, burun akıntısı gibi üst solunum yolu hastalığının daha sık olduğu görüldü. İstatistiksel olarak anlamlı bulunan bulgular, her iki viral etkenin klinik prezantasyonları arasındaki farklılıkları ortaya koymaktadır.

Anahtar kelimeler: Respiratuvar Sinsityal Virüs, İnfluenza, Çocuk



**EVALUATION OF DEMOGRAPHIC, CLINICAL, AND LABORATORY
CHARACTERISTICS OF CHILDREN AGED 1-24 MONTHS IN WHOM
RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS (RSV) OR INFLUENZA VIRUS WAS
DETECTED IN NASOPHARYNGEAL SWAB TESTS**

ABSTRACT

OBJECTIVE: Respiratory infections caused by Respiratory Syncytial Virus (RSV) and Influenza viruses can range from asymptomatic to severe, life-threatening conditions, predominantly manifesting with respiratory symptoms. This study aimed to evaluate the demographic characteristics, monthly prevalence, presenting complaints, physical findings, acute and chronic disease diagnoses, hospitalization rates, need for oxygen support and laboratory findings of infants and children aged 1-24 months who presented to Istanbul Bagcilar Training and Research Hospital between July 2022 and July 2024 with respiratory symptoms and tested positive for RSV or Influenza in nasopharyngeal swab samples. Additionally, we sought to investigate demographic, clinical, and laboratory differences between Influenza A and B. The objective was to elucidate the clinical course of these two common viral agents in the 1-24-month age group and to provide guidance on the impact of early antiviral treatment on disease duration, complication rates, and unnecessary antibiotic use, thereby improving prognosis.

MATERIALS AND METHODS: This retrospective study analyzed the demographic data, medical histories, clinical courses, and laboratory results of children aged 1-24 months who presented to our hospital with respiratory symptoms and tested positive for RSV or Influenza from the hospital's patient transformation system. Patients were divided into two groups: all patients (RSV-positive or Influenza-positive) and Influenza A-positive versus Influenza B-positive. Nasopharyngeal swab samples were analyzed using direct fluorescent antibody (DFA) methods with rapid antigen kits in our hospital's clinical microbiology laboratory. All statistical tests were two-sided, and $p < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS: A total of 125 children were included in the study, 71 (56.8%) boys and 54 (43.2%) girls. The mean age was 11.6 ± 7.2 months. RSV was detected in 20.8% (26/125) of patients, Influenza A in 54.4% (68/125), and Influenza B in 24.8% (31/125). The most common presenting symptoms were fever (94.4%), cough (80%), and decreased feeding (65%). Acute diagnoses upon presentation included upper respiratory tract infection (URTI) (59.2%), bronchiolitis (31.2%), and pneumonia (9.6%). Eighteen point four percent of patients had at least one chronic disease. Twenty-eight point eight percent of patients were admitted to the pediatric ward, and 3.2% to the pediatric intensive care unit (PICU).

When comparing RSV-positive and Influenza-positive patients, the median ages were similar. Both agents were more prevalent in males, although the difference was not statistically significant. Influenza was more common in December and January, while RSV was more prevalent in December and March. Fever was the most common symptom in both groups and was significantly higher in Influenza ($p=0.034$). Wheezing was significantly more common in RSV ($p<0.001$). Nasal discharge was significantly more frequent in influenza (53.8%) ($p=0.010$). Tachypnea was also more common in RSV-positive patients ($p=0.009$). The need for oxygen was higher in RSV ($p<0.001$). Among acute diagnoses, bronchiolitis was more common in RSV ($p=0.001$). Pneumonia was also more frequent in RSV, and the difference was borderline significant ($p=0.083$). There was no significant difference in complete blood count between the groups, but C-reactive protein (CRP) levels were significantly higher in RSV-positive patients ($p=0.012$). The hospitalization rate for RSV was 53.8%, compared to 22.2% for Influenza, and this difference was significant ($p=0.002$). There was no significant difference in PICU admission between the two groups ($p=0.144$). The rates of invasive mechanical ventilation (IMV), non-invasive mechanical ventilation (NIMV), and high-flow nasal cannula (HFNC) were similar in both groups.

When comparing Influenza A and Influenza B, no significant differences were found in age, sex, or most other parameters. However, Influenza A was significantly more concentrated in January, while Influenza B was more prevalent in February, March, and April ($p<0.001$). The rate of seizures was significantly higher in Influenza A

($p=0.034$). Bronchiolitis was diagnosed more frequently in Influenza B ($p=0.024$).

CONCLUSION: Symptoms and findings related to the lower respiratory tract, such as cough, wheezing, tachypnea, tachycardia, and the need for oxygen, were more common in RSV-positive patients, while upper respiratory tract symptoms such as fever and nasal discharge were more frequent in Influenza-positive patients. The statistically significant findings highlight the differences in clinical presentation between the two viral agents.

Keywords: Respiratory Syncytial Virus, Influenza, Child



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çocukluk döneminde akut solunum yolu enfeksiyonları önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden biridir ve özellikle 2 yaşın altındaki çocuklarda acil servislere sık başvurulara yol açmaktadır (1). Sağlık sistemlerindeki gelişmeler sayesinde eskisinden daha az sıklıkta mortaliteye neden olmakla birlikte, dünya çapında ve ülkemizde hala 5 yaş altı mortalitenin en sık enfeksiyöz hastalığı olarak yerini korumaktadır (2).

Çocukluk çağında solunum yolu enfeksiyonlarının en sık etkenleri virüslerdir. Yıllar arasında farklı sıklıklarda olmak üzere RSV, rinovirüsler (HRV), influenza virüsleri, insan metapnömovirüs (HMPV), parainfluenza virüsü (PİV), koksaki virüsler, insan enterovirüsleri, insan koronavirüsleri (HCoV), adenovirüs ve insan bocavirüs (HBoV) viral etkenler arasında yer alırlar (3,4). Bu etkenler arasında özellikle iki yaşın altındaki çocuklarda RSV ve influenza virüsleri, akut solunum yolu enfeksiyonlarının önde gelen etkenlerindedir (5,6).

RSV, bir yaşa kadar çocukların yaklaşık üçte ikisini, iki yaşa kadar neredeyse çocukların tamamını enfekte eden ve en sık olarak akut viral bronşiolit tablosu ile kendini gösteren bir solunum yolu virüsüdür (7,8). RSV'nin dünyada küçük çocuklarda yılda 30 milyondan fazla akut solunum yolu enfeksiyonlarına neden olduğu ve üç milyondan fazla ağır vaka ile en sık hastaneye yatış nedeni olduğu tahmin edilmektedir (9,10).

İnfluenza virüsleri mevsimsel salgınlara sebep olabilen, çocuklarda önemli morbidite ve mortalite nedeni olan virüsler olup mevsimsel özelliklere ve o dönemki virüs suşuna göre hastane yatış ve mortalite oranları değişebilmektedir (11-13). İnfluenza virüs enfeksiyonları genellikle 5 yaşından küçük çocuklar olmak üzere özellikle 2 yaş altındakileri ve kronik hastalıkları olanları, hastaneye yatış ve grip komplikasyonları yönünden daha fazla etkilemektedir (14).

Çalışmamızda 2 yaş altı solunum yolu semptom ve bulguları ile getirilen ve etken olarak RSV veya influenza virüsü saptanan çocuk hastaların epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar bulgularını karşılaştırarak literatüre katkı sunmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akut Solunum Yolu Enfeksiyonları

Akut solunum yolu enfeksiyonları; etiyoloji, klinik, tedavi ve prognoz dikkate alındığında, üst solunum yolu enfeksiyonları (ÜSYE) ve alt solunum yolu enfeksiyonları (ASYE) olarak iki gruba ayrılmaktadır. Üst solunum yolu, burun deliklerinden vokal kordlara kadar olan hava yollarından (paranasal sinüsler ve orta kulak dahil olmak üzere larinks) oluşur. Alt solunum yolu, solunum yollarının trakea ve bronşlardan bronşiyollere ve alveollere kadar olan kısmını kapsamaktadır. ÜSYE, yalnızca solunum yolu ile sınırlı kalmaz ve enfeksiyon, mikrobiyal toksinler ve enflamasyona bağlı olarak akciğer fonksiyonunun azalması nedeniyle sistemik etkilere yol açabilir.

ÜSYE beş yaşın altındaki çocuklarda en sık görülen hastalıktır. Bu yaş grubundaki çocuklarda enfeksiyon sıklığı, yaşadıkları yerden veya ekonomik durumlarından bağımsız olarak yılda ortalama 3-6 kez arasında değişmektedir (15). Hastalığın sıklığı, ülkelerin gelir düzeyleriyle ilişkilidir. ASYE beş yaş altı çocuklarda, özgün etiyoloji ve risk faktörlerinin farklı olmasından dolayı, gelişmekte olan ülkelerde daha kötü seyirli ve bu durum vaka sayısında artışa neden olur.

Dünya genelinde yüksek etkili antiviral ilaçların bulunmuş olması, tıbbi bakımın kalitesinin ve ulaşılabilirliğinin artmış olması hastalıkların şiddetini ve ölüm oranını azaltıcı yönde etki etse de buna rağmen ortalama olarak her yıl 10,8 milyon çocuk ölümü gerçekleştiği bildirilmektedir (16). Tahminlere göre, 2000 yılı içerisinde 1,9 milyon çocuğun akut solunum yolu enfeksiyonları nedeniyle öldüğü, bunun ise %70'inin Güneydoğu Asya, Afrika ülkeleri gibi daha az gelişmiş ülkelere olduğu bildirilmiştir (17). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2005 yılı verilerine göre, tahmini olarak her yıl 2 milyon çocuk pnömoni nedeniyle ölmektedir (18).

2.2. Üst Solunum Yolu Enfeksiyonları

ÜSYE en sık görülen bulaşıcı hastalıktır ve bu grup; sinüzit, rinit, otit, akut farenjit, tonsillofarenjit, larenjit ve epiglottittir. Bunlardan otit ve farenjit daha ciddi (işitme kaybı ve akut romatizmal ateş gibi) klinik tabloları ortaya çıkarabilir.

Çoğunlukla etiyolojik neden viral etkenlerdir. ÜSVE'nin viral etiyolojisinden; HRV, RSV, adenovirüsler, hMPV, influenza virüs, PIV, HCoV ve diğer virüsler sorumludur (19). ÜSVE'de komplikasyonlar enfeksiyonlardan daha fazla önem arz eder. Çocuklarda akut viral enfeksiyonlar, sinüsleri ve orta kulağı bakteriyel enfeksiyonlara daha yatkın hale getirir. Enfekte bireylerin hava yolu salgıları ve hücrelerin aspirasyonu ASVE gelişimine zemin hazırlar (20).

2.2.1. Nazofarenjit

En sık görülen akut solunum yolu enfeksiyonudur ve ÜSVE denilince akla ilk bu hastalık gelir. Soğuk algınlığı; üst solunum yollarının, akut, kendini sınırlayan viral enfeksiyonudur. Virüs, enfekte olmuş bir kişinin salgıları, virüs içeren aerosolu ve elle temas yoluyla yayılır (21).

Çocukluklar (2 yaşından küçükler daha sık olmak üzere) ortalama yılda 5-8 kez bu hastalığı geçirirler. Genellikle en sık görüldüğü dönem eylül-nisan ayları arasındır. Nazofarenjite 200'den fazla farklı virüs neden olabilir. Bunlar içerisinde en sık görülen etken HRV' dir (yaklaşık %30-35). HCoV ise olguların %10'undan sorumludur. Bazı olgularda Mycoplasma pnömonia ve A grubu beta-hemolitik streptokoklar (GABHS)'da nazofarenjite neden olabilirler. *S. Aureus*, *S. Pneumoniae*, *H. influenzae* ve *M. catarrhalis* gibi bakteriyel etkenler bu bölgeye genellikle ikincil olarak yerleşerek otitis media, sinüzit, lenfadenit ve pnömoni gibi komplikasyonların gelişmesine neden olurlar (22).

2.2.2. Akut Farenjit

Çocukluk çağında birinci basamak sağlık hizmetlerine başvurunun en sık nedenlerinden biri akut farenjittir (23). Bu hastalık bakteriyel ya da viral etkenler nedeniyle ortaya çıkabilir. Küçük çocuklarda olguların %70'inden fazlasının nedeni virüslerdir. GABHS bakteriyel nedenlerin en önemlisidir, (çocuklarda tüm farenjit vakalarının %20-%30'undan ve erişkinlerde %5-15'inden sorumludur). 2006 yılı verilerine göre farenjit vakası başına maliyetin yaklaşık 250 dolar olduğu tahmin edilmektedir ve maliyetlerin yaklaşık yarısı çocuk bakımı için ebeveynlerin kaçırdığı çalışma günleri gibi tıbbi olmayan maliyetlerden kaynaklanmaktadır (24). Akut farenjite tedavi etiyolojiye göre farklılık gösterir; antimikrobiyal tedaviden fayda

görebilecek GABHS farenjitli hastaların, antimikrobiyal tedaviden fayda görmeyecek viral farenjitli hastalardan ayrılması klinik yaklaşım açısından önem taşır. Bu ayrım çocuklarda antimikrobiyal ajanların gereksiz kullanımını azaltmak için önemli bir aşamadır (23).

2.2.3. Akut Otitis Media

Çocukluk çağında en sık geçirilen hastalıklardan biridir. Üç yaşına kadar, çocukların yaklaşık %85'i bir kez, %50'si ise iki kez ya da daha fazla otitis media atağı geçirirler. En sık 6-36 ay arasındaki çocuklarda görülür (22). AOM'lu çocuklar genellikle kulak ağrısı, huzursuzluk ateş gibi hızlı bir şekilde başlayan şikayetlerle sağlık merkezlerine getirilir. Otit dışındaki bulgular nonspesifiktir ve sıklıkla altta yatan bir viral üst solunum yolu enfeksiyonu ile örtüşmektedir (25).

Otoskopik muayenede kulak zarı hiperemik bir durum almıştır ve ışık geçirgenliği azalmış durumdadır. Politzer üçgeni gözlenmez. Orta kulakta sıvı birikimi olduğundan kulak zarında bombeleşme gözlenir ve pnömotik otoskopik muayenede zarın mobilitesinin azaldığı veya kaybolduğu gözlenir ve bu bulgu AOM için değerlidir (26). Timpanik membranın bombeleşmesi sıklıkla mevcuttur, renk ve hareketlilik ile birlikte kullanıldığında, AOM'nin en iyi göstergesidir. Ağrıyı azaltmak ve ateşi düşürmek için antienflamatuvar, antipiretik ve analjezik ilaç kullanımı yaygın bir uygulamadır. AOM için "gözlem seçeneği"; seçilen çocukların 48 ile 72 saat süreyle antibakteriyel tedavi kullanılmadan ve semptomatik tedavi ile takibini ifade eder. Gözlem veya antibiyoterapi kararı çocuğun yaşına, teşhis kesinliğine ve hastalık şiddetine dayanmaktadır. Antibiyotik kullanılmayacak ve gözlem yaklaşımı tercih edilecekse, çocuğun yeniden değerlendirilmesini sağlayan bir sistem de olmalıdır. Bu seçenek, 6 aydan 2 yaşına kadar olan kliniği hafif vakalarda ve 2 yaş ve üstü ciddi semptomları olmayan veya belirsiz tanı alan çocuklarla sınırlı olmalıdır. Bu durumlarda gözlem, hastanın antibakteriyel tedavi olmadan iyileşmesi için bir fırsat sağlar. 2 yaşından küçüklerin, gözlem yaklaşımında başarısızlık riski ve 6 aydan küçük çocukların ciddi enfeksiyon ile olan ilişkisi, antibiyoterapi kararını etkilemektedir. Sonuç olarak antibiyoterapi kararında; klinik, muayene bulguları ve yaş gruplarını da içeren bir yaklaşım önerilmektedir (25).

2.2.4. Akut Rinosinüzit

Akut sinüzit; paranazal sinüslerdeki inflamasyondaki belirgin artış olarak tanımlanır. Paranazal sinüs mukozası nazal mukozanın devamı şeklinde olduğundan, genellikle akut rinosinüzit olarak isimlendirilir. Sinüslerde ortaya çıkan inflamasyon çoğunlukla ÜSZE ile bir arada görülür ve kendiliğinden iyileşme eğilimindedir. Bu hastalığın risk grubunda olan; burundaki anatomik bozukluklar, alerjik rinit, adenoid vejetasyon, immotil silia sendromu, immün yetmezlik, kistik fibrozis gibi durumların varlığında sinüzit gelişimi kolaylaşır. Etiyolojisinde en fazla gözlenen etkenler; *S. pneumoniae*, tiplendirilmeyen *H. influenzae* ve *M. catarrhalis*'tir (27).

Viral etkenli rinosinüzitin klinik bulguları viral ÜSZE'ye benzer. Hastalarda öksürük, nazal semptomlar, baş ağrısı, ateş, yüzde ağrı, boğaz ağrısı ve ağız kokusu vardır. Bu yakınmalar genel olarak 10 gün içinde düzelir, 10 gün içinde düzelmezse akut bakteriyel rinosinüzit düşünülür. Genellikle hastalarda ateş yoktur veya düşük düzeyde seyreder.

Komplike olmayan bakteriyel etkenli akut rinosinüzitte tanı sinüs grafisine gerek kalmadan, klinik bulgularla konur. Çünkü radyolojik görüntüleme gözlenen opaklaşma, mukozal kalınlaşma ve hava-sıvı seviyesi viral ÜSZE'de de gözlenir. Radyolojik görüntülemeyle etiyojisi hakkında fikir sahibi olunamaz. Manyetik rezonans veya bilgisayarlı tomografi rutin olarak önerilmez, ancak orbital veya kranial komplikasyonların varlığında, tedaviye yanıt alınmadığında veya cerrahi düşünülen olgularda önerilir (22).

2.2.5. Krup Sendromu

Krup sendromu çocukluklarda yaygın olarak görülen bir ÜSZE'dir. Akut larenjit, akut laringotrakeit, akut laringotrakeobronşit ve akut laringotrakeobronkopnömoni gibi alt gruplara ayrılabilir. Bu gruplar içerisinde en sık görülen larenjit ve laringotrakeittir. Semptomları ses kısıklığı, havlar tarzda öksürük ve inspiratuvar stridor ile karakterizedir. Viral etkenler arasında adenovirus, influenza, PIV ve RSV vardır.

Tanı fizik muayene ve öykü ile konulabilir. Öykü alınırken; başlangıçtaki

bulgular ve bu bulguların süresi, semptomları ve progresyonunu içermelidir. Ani başlangıç gösteriyorsa, hastalığın progresyonu çok hızlıysa, daha önceden krup atakları öyküsü varsa, altta yatan hava yolu anormallikleri, nöromuskuler hastalık gibi solunum sıkıntısını arttıracak altta yatan diğer hastalıklar varsa hastalığın şiddeti de artmaktadır (22).

2.2.6. Akut Larenjit

Akut larenjitte, larinkste artmış inflamasyon gözlenir. Özellikle vokal kord ve subglottik bölgede inflamasyon ve ödem görülür. Bu hastalarda ses kısıklığı ve öksürük sıklıkla karşılaşılan şikayetlerdir. Öksürük geceleri artış gösterir ve havlama şeklinde olur. Fizik muayenede orofarengeal hiperemi, burun tıkanıklığı veya akıntısı vardır (22).

2.3. Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları

ASYE, gelişmekte olan ülkelerde çocukluk çağında hastaneye yatış ve mortalitenin önemli nedenlerindedir (28, 29). 2010 yılı epidemiyolojik verilerine göre Dünya çapında 5 yaş altındaki yaklaşık 120,4 milyon çocuk ASYE nedeniyle hastanelere başvurmuş ve bunların 14,1 milyonunda ciddi ASYE bulguları olduğu rapor edilmiştir (30). Aynı yıl içerisinde bu yaş grubunda olan 1,4 milyon çocuğun pnömoni nedeniyle öldüğü bildirilmiştir (31). Hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerdeki okul öncesi çocuklarda yapılan çalışmalar, solunum yolu enfeksiyonlarının çoğunun genel olarak viral etiyojiye sahip olduğunu göstermektedir (32-34). Genellikle küçük çocuklarda daha az spesifik klinik belirti gösterdikleri için hastalık etkeninin bakteri/virüs ayrımını yapmak özellikle zor olabilir (35-37). Gelişmiş ülkelerde pnömoni, sağlık harcamalarına ciddi bir yük bindirmekle beraber önemli bir morbidite nedeni olarak da karşımıza çıkmaktadır (38). Ancak gelişmiş ülkelerde bu hastalık; tedavi seçeneklerine ulaşılabilirliğin kolay olması ve sağlık hizmetlerine ulaşabilme imkanlarındaki artış gibi nedenlerden dolayı çocuklarda nadiren ölümlere neden olur (39).

Çocuklarda en yaygın görülen ASYE tipi bronşiolit ve pnömonidir. Çocuklarda solunum hızının artması, yardımcı solunum kasları kullanımı, öksürük gibi bulgular akut ASYE tanısı için değerli bulgulardır. Viral etkenli ASYE'lerin en yaygın

nedenleri sırasıyla RSV ve PİV dir. RSV viral ASYE’lerde PİV’den farklı olarak, mevsimsel bir dağılım gösterir (40).

Tablo 1. Çocuklarda ASYE ve Önemli Etiyolojik nedenleri (19). Kalın harfli patojenlerin en sık görülen etiyojik etkenler olduğu düşünülmektedir. *hMPV*: insan metapnömovirüs, *PİV*: parainfluenza virüs, *RSV*: respiratuvar sinsityal virüs.

| Sendrom | Etiyolojik ajanlar |
|--------------------|---|
| Bronşiyolit | RSV, hMPV, PİV, adenovirüs , influenza virüsleri, koronavirüsler, <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydomphila pneumoniae</i> , HRV, bokavirüs |
| Hışıltı/Astım | RSV, hMPV, HRV, PİV , adenovirüs, koronavirüsler, influenza virüsleri |
| Atakları tetikleme | <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydomphila pneumoniae</i> , bokavirüs |
| Kurup | PİV , adenovirüs, influenza |
| Pnömoni | İnfluenza, Streptococcus pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, PİV, adenovirüs, RSV, hMPV, Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes |

2.3.1. Pnömoni

Pnömoni etiolojisinde hem bakteriler hem de virüsler sorumludur. Bakteri etkenli pnömonide sıklıkla *Haemophilus influenzae* (çoğunlukla tip b; Hib) veya *Streptococcus pneumoniae* ve bazen de *Staphylococcus aureus* ya da diğer streptokoklar hastalık nedeni olarak gösterilir. Pnömokolardan sadece tip 8-12 pnömoni etkeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Bunların çoğu bakteriyel pnömoniye neden olsalar da genel olarak belirli tipler yalnızca yetişkinlerde veya çocuklarda ve hatta coğrafik bölgeler arasında da farklılıklar gösterebilirler. *Chlamydia pneumoniae* ve *Mycoplasma pneumoniae* gibi patojenler ise atipik pnömoniye neden olurlar (40). Küçük çocuklarda bakteri etkenli pnömonide, patojenlerin üst solunum yolunda kolonize oluşu ve buna bağlı olarak kontamine sekresyonların aspire edilmesi

patogenezde rol oynamaktadır (40). Üst solunum yollarının influenza veya RSV enfeksiyonunun, *H. Influenzae*'nin nazofarenks epiteline afinitesini arttırdığı, gösterilmiştir. Bu tespit, influenza ve RSV epidemileriyle birlikte bakteriyel pnömoni artışını açıklamaktadır. Güney Afrika'da yapılan bir araştırma, dokuz valanlı konjuge pnömokok aşısı ile aşılanmanın, virüse bağlı hastanede yatışa neden olan pnömoni insidansını %31 oranında azalttığını, pnömokokların virüsle ilişkili pnömoninin patogenezinde önemli rol oynadığını göstermiştir (41).

Gelişmekte olan ülkelerde pnömoni nedeniyle hastaneye yatırılan bebek ve çocukların %40-50'sinden viral etkenler sorumludur (42). Viral etkenli pnömoninin en önemli nedenleri RSV, influenza tip A virüsü, PIV, adenovirüsler ve kızamık virüsüdür. Radyolojik analiz yöntemleri tek başına kullanılarak viral ve bakteriyel pnömoniler arasındaki ayrımı yapmak zordur. Çünkü her iki patojen grubunda da benzer radyolojik bulgular ortaya çıkar (43). Gelişmekte olan ülkelerde, çocuklarda vaka/ölüm oranı viral etkenli pnömonide %1,0-7,3, bakteri etkenli pnömonide ise %10-14 arasındadır. Ayrıca bakteri ve virüs ko- enfeksiyonlarının oranı %16-18 arasındadır (43, 44).

Pnömoni Tanısı; Çocuklarda, özellikle ASYE'de etiolojinin tanımlanması oldukça güçtür ve olguların ancak %24-85'inde etioloji belirlenebilmektedir. Çocukluklarda pnömoni etkenleri yaşa göre farklılık arz etmektedir. Öykü, etiolojinin belirlenmesinde çok önemlidir (mevsim, yaş, aşılanma öyküsü, toplumdaki hastalık sıklığı). Okul öncesi çocuklarda hastalık tablosuna burun akıntısı ve hışıltı eşlik ediyorsa bakteriyel pnömoni ihtimali düşüktür. Fizik muayenede; ateş, taşipne, anormal solunum sesleri ve solunum güçlüğü (siyanoz, göğüste çekilmeler) temel bulgulardır. Birinci basamak sağlık kuruluşlarında, fizik muayene bulguları ve öykü ile tanı konulur. Klinik tablo çok ağır değilse radyolojik inceleme gerekli değildir (45).

İzlemede radyolojik tetkik; lobar kollaps gelişen, yuvarlak pnömoni (round pnömoni) görüntüsü olan ve solunumsal bulguları devam eden hastalarda düşünülmelidir. Pnömoni tanısı ile hastaneye yatırılan tüm çocuklarda oksijen saturasyonu bakılmalıdır. C-Reaktif Protein (CRP), lökosit sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) gibi akut faz reaktanları etiolojiyi ayırt etmede yeterli değildir. Hastaneye yatırılan yüksek ateşli, ağır hastalık tablosuna sahip çocuklarda

antibiyotik tedavisi başlamadan önce kan kültürü yapılarak etiyoloji belirlenmelidir (45).

Geleneksel olarak çocuklarda ASYE tanısı iki aşamada konulur; ilk olarak klinik tablo öykü, fizik muayene ve göğüs radyografisi ile desteklenmelidir. Daha sonra etiyolojiyi belirlemek için mikrobiyolojik, serolojik ve moleküler testler yapılmalıdır. ASYE; ateş ve/veya akut solunumsal belirtilerle birlikte akciğer grafisinde parankimal tutulum olarak tanımlanır. Tanıda akciğer grafisi önemli olmasına rağmen, klinik değerlendirmede büyük önem taşır. Birinci basamak sağlık kuruluşlarında tanı öykü ve fizik muayene bulgularına dayandırılır (46).

Radyolojik Değerlendirme; Gelişmiş ülkelerde ASYE tanısında akciğer grafisi, önemli bir değerlendirme kriteridir, ancak yaş küçüldükçe grafinin değerlendirilmesinde farklılıkların ortaya çıkabileceği bildirilmiştir. Örneğin akciğer grafisi normal olan bir hastada pnömoni tanısını dışlamaz. Ateş ve taşipne daha erken başladığından, radyolojik değişiklikler henüz tespit edilebilir seviyeye ulaşmadan da bir hastada ASYE düşünülebilir.

Laboratuvar İncelemeleri; ASYE tanısında klinik değerlendirmenin yanında birçok laboratuvar testinden yararlanılmaktadır. Lökosit sayımı, CRP ve ESH enfeksiyon belirteçleri olarak kullanılmaktadırlar; fakat hiçbir bakteriye, viral veya karma (bakteriyel + viral) enfeksiyonu ayırt ettiremez. Bakterilerle oluşan akciğer enfeksiyonlarının kesin tanısı, mikroorganizmanın kandan ve/ya da alt solunum yolundan izolasyonu ile mümkündür. Çoğu kez kan kültürü negatif sonuçlanır, yatan hastalarda kan kültürü %10-20 oranında pozitif iken, bu oran amfizemli veya parapnömonik efüzyonlu hastalarda %30-40'a çıkmaktadır. ASYE'de kültür için örnekler balgam, nazofarengeal aspirat (NFA), entübe çocuklarda endotrakeal aspirat (ETA) ve bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısından elde edilebilir. Ancak bu örneklerden elde edilen mikrobiyal flora, nazofarengeal flora ile kontaminasyon gösterebilir. Bu nedenle, DSÖ düşük gelirli ülkelerde klinik parametrelere dayanarak pnömoni tanısının konmasını önermektedir. (47)

Beş yaşın altındaki çocuklarda yüksek ateş varsa ve odağı saptanamamışsa hastayı değerlendirmek için tam kan sayımından faydalanılabilir. Böyle bir durumda

lökosit 15,000- 20,000/mm³'ün üzerinde seyrediyorsa genellikle bakteriyel nedenler ön planda düşünölmelidir.

2.3.2. Bronşiyolit

Bronşiyolit, 2 yaş altındaki çocuklarda sık görölen bir durumdur ve bebek yatışlarının önde gelen bir nedenidir (49). 0-24 aylık dönemde çok daha fazla karşılaşılmakla beraber yaşın ilerlemesi ile bu oranın azaldığı görölmektedir. Klinik bulgular hışıltılı ve hızlı nefes alıp vermelerdir. Solunum yollarında oluşun aşırı enflamasyon akciğerlerin hiperenflamasyonuna neden olur ve enflamasyondaki artışlar küçük solunum yollarında obstrüksiyonlara ve akciğer segmentlerinde çökmelere sebep olmaktadır. Bronşiyolit ve pnömoninin semptomlarının birbirine çok benzer olmasından dolayı tanı konurken ayırında zorlanılmaktadır. Tanı konurken dikkate alınması gereken iki husus vardır; RSV enfeksiyonunun yoğun göröldüğü mevsim olup olmadığı ve fiziki muayene bulgularında hışıltının tespit edilme yeteneğidir.

Bronşiyolit tanısı; Bronşiyolitte, ilk bulgular hafif ateş, öksürük ve burun akıntısı gibi ÜSYE şeklinde başlar. Viral enfeksiyon havayolu epitel hücrelerinde ciddi hasara yol açar. Viral enfeksiyonun esas hedefi terminal bronşiyol epitel hücreleridir. Virüsün bu bölgelere invaze olması sonucunda peribronşiyoler bölgede lenfosit infiltrasyonu, hücre nekrozu, mukus salgısında artış submukozal ödem ve bu durumun sonucu olarak havayolları epitelinin dökölmesi sonucunda tıkanma ve atelektazi gerçekleşir (48). Ekspiryum sırasında bronşiyoller daha da daralır ve hava hapsi gerçekleşir, bu durumda akciğer hacmindeki artış ve kompliyans azalmasına bağılı solunum işi artar. Ufak bebeklerin küçük havayolları erişkine kıyasla yedi kat daha yüksek havayolu direncine sahiptir. Bu nedenle minimal inflamasyonda bile hava akımı önemli ölçüde azalır. Akciğer epiteli 3-4 gün sonra rejenere olmaya başlar; fakat silyaların oluşumu iki haftayı bulur. Tablo kendini sınırlandıramaz ise solunum sayısında artma ile beraber hışıltılı solunum, burun kanadı solunumu, interkostal ve subkostal çekilme gözlenir. Huzursuzluk, beslenme güçlüğü ve kusma olabilir. Hastaların fizik muayenesinde taşipne ve taşikardi belirgindir ve akciğer seslerinde dinlemekle raller duyulabilir. Konjonktivit, otit ve farenjit de bazı hastalarda eşlik edebilir. Karaciğerin sınırları kosta kenarını aşabilir, bu bulgu akciğerlerdeki aşırı

havalanmadan veya kalp yetmezliğinden kaynaklanabilir. Hiperkapni ve hipoksemi daha ciddi bir durum olarak gaz değişiminin gerçekleşmediği sessiz akciğer, ağır solunum yetersizliği ve apne ortaya çıkabilir.

Bronşiolitli bebekler sıklıkla gereksiz geniş çaplı tanısal testlere tabi tutulur (49). 2006 yılında Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) bronşiyolit klinik uygulama rehberi (CPG), bronşiyolitte rutin bir laboratuvar veya radyolojik çalışma önermemiştir (50).

Acil servise bronşiyolit şüphesiyle başvuran hastalarda göğüs röntgeni çekilme oranı gittikçe azalma gözlense de bu azalmanın anlamlı olmadığı bilinmektedir. Bu düşünüş cesaret verici olsa da, göğüs röntgeni hala bronşiyolitli çocukların neredeyse yarısında gerçekleştirilmektedir (49).

Viral Testler; Bronşiyolit tanısında mevcut klinik yaklaşımda viral testlerin rolü sınırlıdır ve 2006 AAP kılavuzlarında rutin olarak önerilmemektedir (50). Ancak viral etiyojolojiye dayalı sonuçlarda potansiyel olarak önemli farklılıkları belirlemek için, klinik çalışmalarda ve bronşiyolit epidemiyolojik çalışmalarında viral testler desteklenmektedir (51). İzolasyon ve kohortlama gibi enfeksiyon kontrol önlemleri bazen viral test için gerekçe olarak gösterilmesine rağmen %30 ko-enfeksiyon oranı bu önlemlerin etkinliğini sınırlayabilir. Özellikle hızlı antijen testi kullanıldığında tatmin edici olmayan örnekler elde edilirse yanlış negatiflikler mümkündür (49). Ayrıca viral seroloji ile polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemleri arasında yapılan kıyaslama çalışmasında, tutarsızlıklar tespit edilmiş olup serolojik tarama testlerinin virüsü tespit etmekte yetersiz kaldığı gösterilmiştir (51).

2016 yılında Kanık ve ark. (52) tarafından Türkiye’de yapılan bir çalışmada iki yaş altı bronşiolitli çocuklarda (n=177) en sık saptanan viral etkenler Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2. Akut Bronşiolitli Hastalarda Etiyolojideki Viral Etkenlerin Dağılımı (52)

| | Hastalar n (%) | Tek enfeksiyon n (%) |
|---------------------------------|----------------|----------------------|
| Respiratory Syncytial Virus A-B | 101 (57,1) | 53 (30,0) |
| Rhinovirus | 48 (27,1) | 18 (10,1) |

| | | |
|------------------------|-----------|---------|
| Influenza A-B | 23 (13,0) | 7 (3,9) |
| Human bocavirus | 16 (9,0) | 0 (0) |
| Human metapneumovirus | 7 (4,0) | 5 (2,8) |
| Adenovirus | 7 (4,0) | 0(0) |
| Parainfluenzavirus 1-4 | 6 (3,4) | 3 (1,7) |
| Coronavirus | 5 (2,8) | 2 (1,1) |
| Enterovirus | 1 (0,6) | 0 (0) |

2.4. Respiratuvar Sinsityal Virüs

2.4.1. Virüsün Yapısı

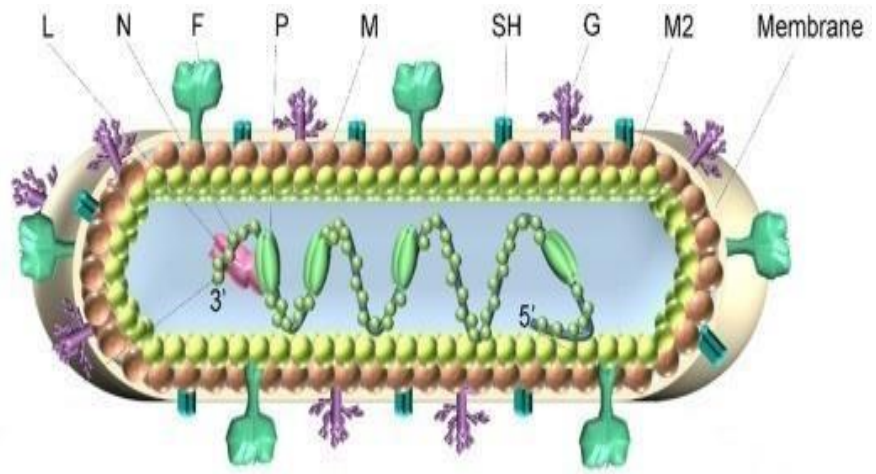
RSV ilk kez 1955 yılında solunum yolu hastalıkları olan şempanzelerden, 1957 yılında ise ciddi alt solunum yolu hastalığı olan bebeklerden izole edilmiştir (53). O tarihten bu yana RSV'nin çocuklar, yaşlılar ve risk grubundaki yetişkinler üzerinde büyük bir hastalık yüküne neden bir patojen olduğu kanıtlanmıştır (54).

Çocukların tamamına yakını 2 yaşından önce RSV ile en az bir kez enfekte olur (55). RSV dünya çapında bebeklerin hastane yatışının en önemli sebeplerindedir ve her yıl hastaneye yatırılan 5 yaşından küçük yaklaşık 60.000 çocuğun ölümüne sebep olur (56). Virüsün bulaşması genelde enfekte sekresyonlara maruz kalma yoluyla gerçekleşir (57). Virüs, cansız yüzeylerde 6 saate kadar, ciltte ise 20 dakikaya kadar canlı kalabilir.

RSV temel olarak *Pneumoviridae* ailesi ve *Mononegavirales* takımındaki *Orthopneumovirus* cinsine ait iki alt tipten (A ve B) oluşur ve genetik değişikliklere yatkındır (58). Salgın dönemlerinde genellikle A ve B tipi birlikte görülür fakat A alt tiplerinin enfekte ettiği olgularda hastalık daha ağır seyreder. Morfolojik açıdan RSV, yaklaşık 50 nm çapında ve 1 ila 10 µm uzunluğunda olan filovirüs kısmından ve genellikle 150 ila 250 nm çapında olan sferik virüs kısmından oluşan pleomorfik bir virüstür (59).

Virüs, yaklaşık 15.2 kb'lik bölümlere ayrılmamış, tek sarmallı, antisens bir viral RNA genomu içerir. Tek sarmallı RNA genomu, glikoprotein (G) ve füzyon proteini (F) dahil olmak üzere başlıca transmembran proteinlerini içeren lipoprotein

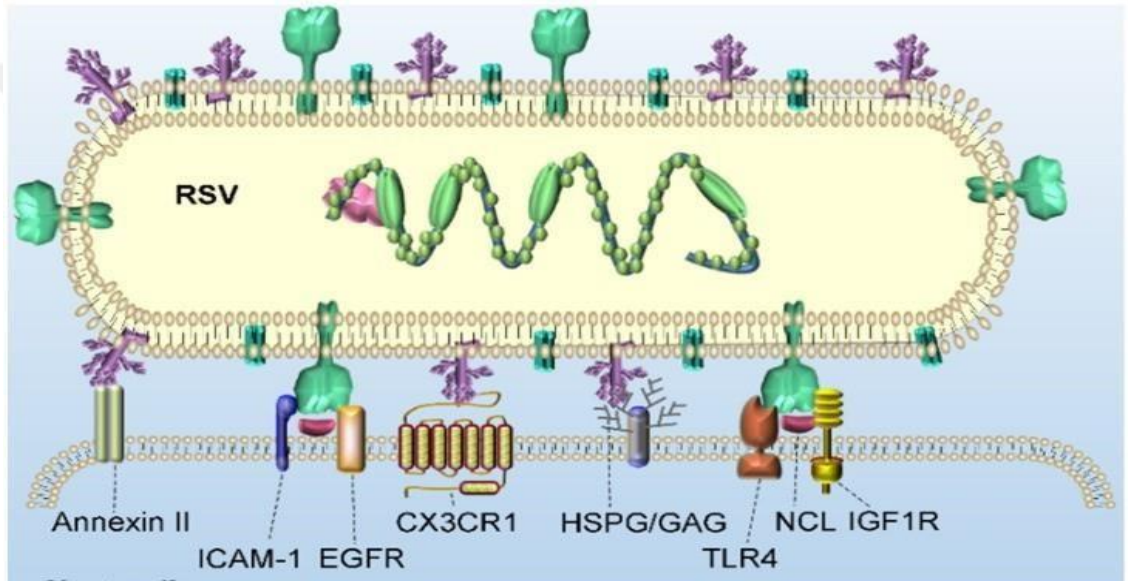
yapıdaki zarf içine alınmıştır (57). Tam uzunluktaki genom, 2 yapısal olmayan proteini ve 9 yapısal proteini (toplam 11 protein) kodlayan 10 gene bölünmüştür (60). Bu proteinlerin Yapısal olmayan proteinler NS1 ve NS2, birincil olarak, tip I interferon (IFN-1) yanıtının inhibisyonu ve dendritik hücre olgunlaşmasının ve inflamatuvar yanıtının inhibisyonu da dahil olmak üzere doğumsal bağışıklık tepkisinden kaçınma ile ilişkili konak yanıtının düzenlenmesinde yer alır. RSV genom yapısının şematik diyagramı **Şekil 1**'de gösterilmiştir.



Şekil 1. RSV Genom Yapısının Şematik Diyagramı (56)

RSV virionlarının konak hücrelere girme süreci, öncelikle virionların konak hücrelerin yüzey moleküllerine bağlanması ve virüs ile konak hücre zarlarının füzyonu ile başlatılır (61). Virüsün yüzeyinde lokalize olmak için üç yapısal protein kodlanır: SH, G ve F. Viral G proteininin ana işlevi, konakçı hücre adezyon molekülleri ile etkileşerek virüsleri hücre yüzeyine bağlamaktır. Annexin II, hücre yüzeyinde yer alan birçok aktiviteye katılan çeşitli doku ve organlardaki endotel hücrelerinde eksprese edilen bir periferik membran proteinidir. Potansiyel bir RSV reseptörü olarak annexin II'nin RSV G proteinine bağlandığı bulunmuştur (62). RSV SH proteini, in vitro enfeksiyon için gerekli değildir (63). RSV'nin yüzeyindeki diğer bir ana glikoprotein, sınıf I füzyon proteini olan F proteindir (64). F proteini, bir transmembran alanı ile RSV zarfının yüzeyine bağlanır ve sinsitya oluşturur. Toll Like Reseptör 4 (TLR4), in vivo RSV replikasyonunun kontrol edilmesinde önemli bir rol oynar ve monositlerin RSV F proteinine maruz kaldıktan sonra Interlökin-6

(IL-6) üretmeye yönelik doğuştan gelen bağışıklık tepkisine aracılık eder. İmmünglobulin süper ailesindeki bir tip 1 glikoprotein olan hücreler arası adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ise, viral replikasyon ve enfeksiyon için önemli olan RSV F proteinine bağlanarak RSV'nin insan epitel hücrelerine girişini ve enfeksiyonunu destekler (65). Ek olarak, farklılaşmış bronşiyal epitel hücrelerinin apikal yüzeyinde eksprese edilen epidermal büyüme faktörü reseptörünün (EGFR) de konak virüs zarının füzyonunu destekleyebileceği bildirilmiştir (66). RSV'nin konak hücreye girişte bağlandığı reseptörler Şekil 2'de gösterilmektedir.

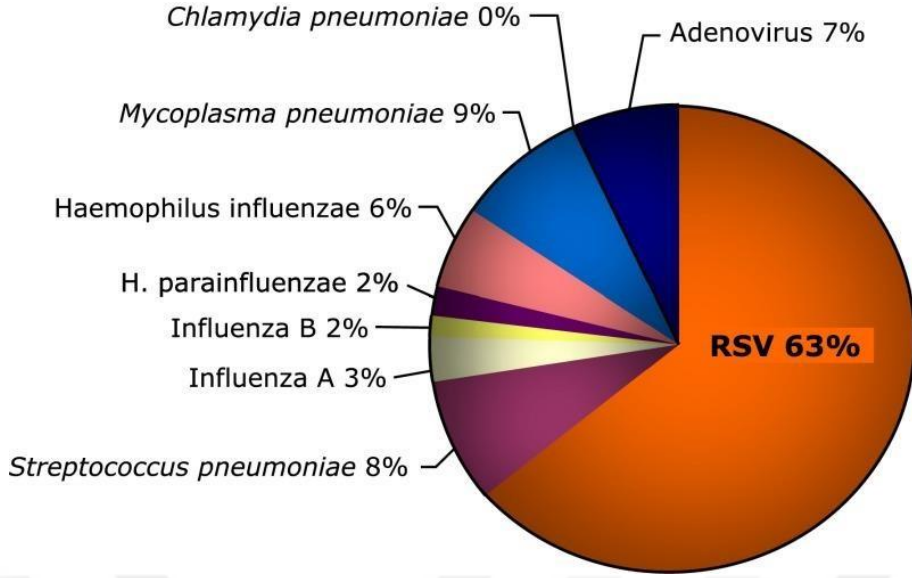


Şekil 2. Konak Hücrelere Virüs Girişi İçin Potansiyel RSV Bağlama Reseptörleri.

Annexin II, HSPG/GAG ve CX3CR1 gibi reseptörler RSV G glikoproteinine bağlanır; TLR4, ICAM-1, EGFR, NCL ve IGF1R ise RSV F glikoproteinine bağlanır ve virüsün hücre yüzeyine bağlanmasını sağlar (56).

2.4.2. Epidemiyoloji

RSV özellikle bebekler ve küçük çocuklar olmak üzere çocukluk çağının en önemli bronşiyolit etkenidir. DSÖ verilerine göre, çocuklardaki akut solunum yolu enfeksiyonlarının %60'ından fazlasının sorumlusu RSV'dir. Ayrıca, RSV viral enfeksiyonunun zirve yaptığı mevsimsel dönemde, bir yaşından küçük çocuklarda ASYE'nin %80'den fazlasından sorumludur. RSV, çocukluk çağındaki pnömoni ve bronşiyolit en önemli nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır (67, 69).



Şekil 3. Çocuklarda akut solunum yolu enfeksiyonlarının etiyolojisi, DSÖ tahminleri (67).

Hemen hemen bütün çocuklar 2 yaşına geldikleri zaman en azından bir defa RSV enfeksiyonu geçirmiş olmaktadır. Ancak en fazla insidansının 2-3 aylık olduğu dönemlerde görülmektedir. Salgının başlama zamanı, zirve yaptığı dönem ile salgın süresi her yıl değişiklik gösterse de, mevsimsel salgınlar her yıl dünya genelinde gözlenir. ABD’de salgınlar genellikle kasımda başlar ve ocak-şubat aylarında zirve noktaya ulaşır, mayıs ayında ise sona erer (69). Ayrıca RSV epidemiyolojisi meteorolojik koşullar ve enleme göre de farklılıklar gösterir. RSV aktivitesi, sıcaklığın yüksek olduğu ve nemli bölgelerde, yaz ayları ve sonbaharın başında pik yapacak şekilde yıl boyunca süreklilik arz eder. RSV aktivitesi ılıman iklimlerde kış aylarında azdır. RSV faaliyeti soğuk bölgelerde neredeyse sürekli gözlenir. Sonuç olarak; toplumdaki RSV aktivitesinin, ortamın sıcaklığı ile mutlak nemden etkilenmekte olduğu görülmektedir (69).

RSV’nin morbidite ve mortalitesi prematür ve kronik akciğer hastalığının olduğu bebeklerde (kistik fibrozis, bronkopulmoner displazi ve interstisyel akciğer hastalığı gibi) ya da doğuştan kalp hastalığı olan bireylerde belirgin derecede yüksektir (68, 69). Bronkopulmoner displazi veya diğer kronik akciğer hastalıkları solunum yollarında pro-inflamatuvar bir ortamı oluşturarak bu bölgeleri enfeksiyon ajanlarına karşı savunmasız bir hale getirirler. Çevresel sigara dumanına maruz kalınması RSV

morbiditesinde etkiler oluşturup oluşturmadığını araştıran birçok çalışmanın olmasına karşın, bu ilişkiyle alakalı kesin kanıtlar ortaya konulamamıştır ve klinik öneminin tartışılması gerekmektedir (69).

Daha önceden geçirilmiş RSV enfeksiyonu nedeniyle ortaya çıkan yüksek antikor titresini hastalık seyrinde hafifleme oluşturabilir, fakat önemli antikor titrelerinde dahi kalıcı bağışıklık sağlayamaz. Neticede, RSV enfeksiyonları tekrarlayabilir ve bu durum yalnızca çocuklarda değil, tüm yaş gruplarında ortaya çıkabilir. Enfeksiyon ağırlıklı olarak ilk 2 yıl içerisinde gözlenir. Bu dönem içerisinde geçirilen enfeksiyon kısıtlı immünite, daha küçük ve gelişmekte olan solunum yoluna özgün yapısal ve fonksiyonel özellikler nedeniyle daha şiddetli olma eğilimi göstermektedir (70). Birçok tekrarlayan enfeksiyon yalnızca üst solunum yoluyla sınırlı kalarak şiddetli olmayan klinik durum ortaya koymaktadır. Ancak yaşlı ve immün yetmezliği olan hasta bireylerde, daha şiddetli semptomlar ile karakterize olan bu hastalık ASYE'ye dönüşebilmektedir (69, 70).

2.4.3. Patogenez ve Patofizyoloji

RSV'nin bulaşabilmesi; enfekte bireyin solunum yolu salgularının, diğer kişilerin nazofarinks ya da konjonktiva mukozasına inokülasyonu aracılığıyla gerçekleşmektedir.

Virüs, sert yüzeyler üzerinde 6 saate kadar, ciltte 20 dakika boyunca ve lastik eldivenlerde 90 dakika boyunca enfeksiyöz özelliğini yitirmeden kalabilir. Bu uzun süreli enfeksiyöz özelliğinden dolayı, özellikle klinik ortamlarda enfeksiyonun yayılmasını sınırlamak için el yıkama ve temas tedbirlerine çok dikkat edilmesi gerekmektedir. Bu düşük maliyetli kolay uygulanabilir yöntemler sayesinde salgınlar nispi olarak önlenir. Virüsün inkübasyon süresi 2-8 gün arasında değişmesine rağmen immün yetmezliklilerde bu sürenin 3 haftaya kadar uzayabildiği görülmektedir (71, 72).

RSV enfeksiyonunun nazofarengeal epitelde başladığı görülmektedir. Sonrasında ise hücrelerin arasındaki geçişler alt solunum yollarına hızla yayılmakta ve virüsün çoğalmasındaki en etkin yer olan terminal bronşiyollere kadar ulaşır (68). Polimorfonükleer nötrofillerin hava yoluna girmesiyle, peribronşiyolar dokularında

lenfomononükleer infiltrasyon ve bu dokulardaki mikrovasküler geçirgenliğinin artması sonucu submukozal ödem ve şişme meydana gelir. Mukoza salgılarının miktarı ve viskozitesinde artış meydana gelir. Bu patolojik tablo sonucunda ortaya çıkan silyalı epitelin kaybı nedeniyle bronşlarda mukus birikimi gerçekleşir, yaygın mukus tıkanıklıkları oluşur (71, 72).

Bronşiyollerde meydana gelen viral replikasyona yanıt olarak ortaya çıkan akut inflamatuvar değişimler, solunum yolunun tıkanıklığı ile hava hapsine neden olarak, polifonik hışıltılı klasik klinik tabloya, düzenli olmayan atelektaziler ise bilateral hiperenflamasyonlara sebep olmaktadır. Bunların yanında, hastalığın şiddeti ve süresi konakçının bağışık yanıtıyla ilişkilidir. Etkili bir enfeksiyon oluşturulmasına karşı doğuştan gelen bağışıklık ilk savunma bariyerini oluşturarak solunum yollarını viral etkenler karşısında korumaktadır. Sonrasında, spesifik hümmoral hücre aracılı bağışıklık sistemi devreye girerek, enfeksiyonu temizlemede ve seyrinin hafifletilmesinde kritik rol almaktadırlar (71, 72). Bağışıklık sisteminin bu yanıtı, sonraki enfeksiyonlar karşısında tam bir koruma sağlamaz, fakat onların şiddetini azaltıcı yönde etki eder. Bebeklerde, maternal RSV nötrale edici antikorların yüksek titreleri, RSV'ye bağlı daha düşük yatış riskiyle ilişkilidir. Sitotoksik T lenfositleri, aktif enfeksiyonların kontrolü üzerinde kilit rol oynarlar. Bu da hümmesel bağışıklığı baskılanmış bireylerin daha şiddetli ve uzun süren enfeksiyon geçirmelerine ve virüsü daha uzun süre çevreye yaymalarına neden olur (70-72).

2.4.4. Klinik Bulgular

Çocuklardaki RSV enfeksiyonu genellikle belli başlı klinik belirtilerin ortaya çıkmasına sebep olmaktadır. Fakat söz konusu belirtilerin seyri hastaların komorbiditelerine, yaşlarına, çevresel maruziyetlerine ve atlatılmış enfeksiyon öykülerine dayanarak değişebilmektedir. Enfeksiyon tipik olarak, mukozal enflamasyon bulguları ve üst solunum yollarında tahriş ile başlamaktadır. Burun akıntısı, tıkanıklığı ve hapşırık gibi sempomlar yaygın şekilde gözlenir.

Enfeksiyonun başlangıcından birkaç gün sonra, öksürükle açığa çıkan alt solunum yolu tutulumu ile tıkalı havayollarındaki direnç artışının üstesinden gelebilmek için yardımcı solunum kaslarının kullanılmasıyla artan solunum sıkıntısı

gelişmektedir. Solunum yolu tıkanıklıklarının klinik bulgularının çoğu, viral replikasyon ile sitotoksiteden daha çok virüslere karşı geliştirilen immün yanıtın bir sonucu olarak ortaya çıkar. Bu yüzden, hışıltı ve diğer tipik bronşiyolit bulguları immün supresif hastalarda çok az hatta hiç ortaya çıkmayabilir (67, 70, 72, 73).

Bronşiyolit geliştiğinde burun kanadı solunumu, interkostal çekilme, ekspiryumda uzama şeklinde solunum sıkıntısı bulguları ve dinlemekle akciğerlerde hışıltı ve krepitasyonlar vardır. Akciğer grafisinde özgün olarak havalanma artışı, peribronşiya kalınlaşma ve atelektazi görülebilir. Pulse oksimetre ve arter kan gazı analizi, öncelikle mukus tıkanıklığı nedeniyle oluşan orta-şiddetli hipoksemiye tespit eder. Progresif karbondioksit retansiyonu ve respiratuvar asidoz, solunum kaslarının yorulduğunu ve ventilatör yardımı gerektiren solunum yetmezliğinin geliştiğini gösterir (67, 72, 73).

RSV enfeksiyonu bebekleri daha şiddetli etkiler ve bebeklerde diğer belirtilerin yanı sıra; halsizliğin, ateşin, zayıf beslenmenin ve AOM'un diğer yaş gruplarından daha fazla sıklıkta eşlik ettiği görülmektedir. Biraz daha büyük çocuklarda ise tipik üst solunum yolu semptomlarının yanı sıra trakeobronşit de gelişebilir. Bebeklerde RSV enfeksiyonu ile ilişkili olduğu bilinen bir diğer komplikasyonda apnedir; 6 aylık ve daha küçük çocuklarda hastaneye yatış insidansı %20'ye kadar çıkmaktadır. En yüksek apne insidansı prematürelde ve 1 aydan küçük bebeklerde gözlenmektedir. Bununla beraber, apne kendi kendini sınırlar ve sonraki enfeksiyonlarda gözlenmez (67, 72, 73).

2.4.5. Tedavi

Destekleyici Tedavi: RSV enfeksiyonu, çoğunlukla ayaktan takip edilen hastalarda hafif, kendini sınırlayan bir seyir izler. Ancak bu hastalarda yine de solunum sıkıntısı, oksijen gereksinimi ve hidrasyona özel dikkat göstererek yakın takip etmek klinik seyir açısından önemlidir.

Solunum sıkıntısı, beslenme sorunu ve oksijen ihtiyacı olan bebekler, etkili bir hastalık yönetimi ve takibinin yapılabilmesi amacıyla hastaneye yatırılabilir. Tedavideki temel dayanak, uygun hidrasyon ve beslenme yönetimiyle solunum desteğini kapsayan destekleyici bakım olmaktadır.

Saturasyonun %90 ya da daha az olduğu çocuklara sıcak, nemlendirilmiş oksijen desteği verilmelidir. Ciddi solunum sıkıntısı veya hipoksemisi olan bebeklere, ya nazal sürekli pozitif basınç desteği veya endotrakeal entübasyon ile mekanik ventilasyon desteği verilmesi gerekebilmektedir. Pozitif basınçlı mekanik ventilasyon, ciddi RSV bronşiyoliti bulunan bebeklerin tedavisinde uzun sürelerdir kullanılmakta ve büyük ihtimalle bu uygulama, mortalitede progresif azalmaya neden olan en önemli faktörlerden birisidir.

RSV bronşiyoliti tanısıyla hastaneye yatırılmış olan bebeklerde solunum sıkıntısı ve taşipneye bağlı olarak besin alımını azaltmıştır. Bu hastalara sıvı ve beslenme desteği sağlanmalıdır. Taşipne ile solunum sıkıntısının sürekli olduğu bireylerin oral beslenmeleri, aspirasyon riskini artırır. Bu nedenle, oral beslenmeyi tolere edemeyen hastalarda, nazogastrik veya orogastrik beslenme tüpü ya da parenteral yolla yeterli sıvı alımı ve beslenmesi gerçekleştirilmelidir (67, 72).

Farmakolojik Terapi: RSV enfeksiyonunun tedavisinde aralıksız sürdürülen farmakolojik çalışmalara rağmen, hala en etkili yönetim, destekleyici bakım yöntemleridir. Şu ana kadar bu enfeksiyonların tedavisinde kullanılabilecek etkin bir farmakolojik ajan üzerinde mutabakat sağlanmış değildir (67, 72).

Bronkodilatörler: Albuterol, RSV enfeksiyonu tedavisinde etkin bir fayda sağlamamaktadır. Yanıtın objektif bir şekilde değerlendirilmesi şartıyla kısa bir denemenin yapılabilmesi mümkündür, fakat taşikardi, tremor, hipokalemi ile hiperglisemi benzeri oldukça önemli yan etkileri ortaya çıkar ve klinik seyirde bir düzelme gözlenmezse tedavi kesilmelidir (67, 72).

Levalbuterol gibi diğer inhale selektif β -agonistlerin, albuterol karşısında belirgin bir klinik avantajı olmadığı hem hayvan deneylerinde hemde klinik gözlemlerle belirlenmiştir. Epinefrin, yatan hastalarda belirgin fayda sağlamasına rağmen ayaktan tedavide etkisinin daha az olduğu bildirilmiştir. Ancak evde ya da kardiyorespiratuar izleme imkanının bulunmadığı ortamlar içerisinde kullanımı güvenli sayılmamaktadır (67, 72).

Hipertonik Salin: %3'lük serum fizyolojinin nebulizatör ile hastaya verilmesi,

mukosilyer klirensi iyileştirir. Bu avantajından dolayı kistik fibrozis gibi mukoza tıkanması olan hava yolu hastalıklarında giderek artan bir şekilde kullanılmaktadır. Ayrıca, bronşiyolitte hastaneye yatış süresinin kıaldığı ve semptomatik rahatlamların da sağladığı bildirilmiştir. Fakat kullanımı hala tartışmalı durumdadır. Mevcut kanıtlara dayanarak, bronşiyolit için hipertonic salin uygulamasının, hastane ortamında yatarak tedavi gören bebekler ve çocuklarla sınırlandırılması gerekir (67, 72).

Kortikosteroidler: Akut RSV hastalığı tedavisi esnasında ya da post-RSV hışıltısının önlenilmesinde ne sistemik ne de inhale kortikosteroidler tutarlı bir yarar sağlamamaktadır.

Yaşları 0-30 ay arasında olan viral etkenli hışıltılı 1,198 çocuğun 13 farklı kortikosteroid tedavisinin değerlendirildiği sistematik bir derlemede; plaseboyla kıyaslandığında bu tedavinin önemli sayılabilecek bir klinik yararının bulunmadığı ve söz konusu hasta grubu açısından endike olmadığı sonucuna varılmıştır (67, 72).

Kortikosteroid uygulaması viral yayılım süresini uzatabilir ve rutinde önerilmez (82). Diğer bir endişe alanı güvenlik hususlarından kaynaklanmaktadır. Aslında, viral bronşiyolit tipik olarak doğumdan sonraki ilk yıl içinde meydana gelir ve kritik bir hızlı akciğer büyümesi evresi ile çakışır. Bu gelişimsel pencere sırasında kortikosteroidlerin güvenliği neredeyse bilinmemektedir ve kortikosteroidler doğumdan sonraki ilk yılda bronşiyolit veya astım tedavisinde kullanılmak üzere FDA tarafından onaylanmamıştır. Bu nedenle, güncel ve kapsamlı bilimsel kanıtlara dayanarak, akut bronşiyolit tedavisinde rutin kullanım için kortikosteroidler önerilmemektedir (67, 72).

Antiviral tedavi: Şiddetli RSV enfeksiyonlarının tedavisinde FDA'nın onaylamış olduğu tek antiviral ajan, geniş in vitro aktiviteleri bulunan sentetik bir nükleozid analogu olan ribavirin olmaktadır. Enfeksiyon klinik olarak ortaya çıktığında, viral yükün çoğu zaten temizlenmiştir. Bu aşamada klinik belirtiler viral replikasyondan bağımsız olarak inflamatuvar mekanizmalardan kaynaklanmaktadır. Yapılan çalışmalarda bu antiviral ajanın bağışıklığı sağlam RSV enfeksiyonu geçiren hastada bronşiyolitinin klinik seyrinde herhangi bir kısa veya uzun vadeli iyileşmeye yol

açmadığı gösterilmiştir; bu durum, ribavirin kullanımının hızlı bir şekilde azalmasına neden olmuştur. Antibiyotiklerin, sadece eşlik eden bakteriyel enfeksiyonların spesifik kanıtı olduğu zaman bronşiyolitli hastalarda kullanılması gerekmektedir (72, 83).

İmmün baskılanmış çocuklar sağlam çocuklara göre daha fazla viral yüke sahip olup, daha uzun süre virüs yayarlar. Kontrollü çalışmalar bulunmamakla birlikte, ribavirin tedavisinin kemik iliği ve organ nakli yapılan veya ağır klinik tabloda olan hastalarda daha etkili olabileceği belirtilmektedir (83).

Palivizumab: 1998 yılında humanize fare monoklonal antikoru olarak palivizumab (Synagis) etkinlik ve güvenlik çalışmalarına dayanarak RSV profilaksisinde kullanım onayı almıştır. Palivizumab RSV mevsimi boyunca aylık olarak (en çok 5 doz) kas içine enjeksiyon şeklinde şu gruptaki yüksek riskli hastalara önerilmektedir: RSV mevsiminin başlangıcında 12 ayın altında olan kronik akciğer hastalığı olmadan 29 haftadan küçük doğanlar, kronik akciğer hastalığı olup tedavi altında olanlar ve ciddi doğumsal kalp hastaları, 12 aydan daha küçük bebeklerde solunum yolu anormallikleri veya nöromusküler anomalileri olan bebeklerde ve ciddi bağışıklığı bozulmuş 24 aydan küçük bebeklerde önerilebilmektedir.

2020’lerde RSV Aşısının Gelişimi: COVID-19 pandemisi sırasında aşı teknolojilerinde kaydedilen ilerlemeler, RSV aşısı çalışmalarını da hızlandırdı. 2023 yılında RSV’ye karşı aşı geliştirilmiş olup ABD’de yaşlı erişkinler için onaylanmıştır. Bu aşı, RSV enfeksiyonlarını azaltmak için büyük bir adım olarak görülmektedir.

Günümüzde RSV, dünya genelinde çocuklarda en yaygın solunum yolu enfeksiyonlarından biridir. Özellikle bebekler ve yaşlılar için risk oluşturan RSV enfeksiyonlarına karşı geliştirilen tedavi ve önleyici çalışmalar, virüsün etkisini azaltmak için önem taşımaktadır.

2.5. İnfluenza Virüsleri

2.5.1. Tarihçe

İnfluenza, antik çağlardan bu yana bilinen, akut, bulaşıcı ve karakteristik olarak epidemiler şeklinde görülen bir solunum sistemi hastalığıdır. İnfluenza virüslerinin ilk

tanımı MÖ. 412 yılında Hipokrat tarafından “öksürüğü takiben gelişen pnömoni salgını” şeklinde yapılmıştır. İlk pandemi, 1580 yılında Avrupa, Asya ve Doğu Afrika'da ortaya çıkmıştır (84-86) Tarihsel olarak incelendiğinde, 20. yüzyılda dünya genelinde yüksek morbidite ve mortalite seviyelerine neden olan dört büyük grip pandemisi yaşanmıştır. Bu pandemiler, 9 ila 39 yıl arasında antijen kayması sonucunda ortaya çıkan ve milyonlarca insanın ölümüne neden olmuştur. 1918-1919 yıllarında ortaya çıkan İspanyol gribi 50 ila 100 milyon ölüme sebep olurken mortalite oranı %5-10 idi, 1957-1958 yılları arasında Asya gribi olarak bilinen ve yaklaşık 1 ila 2 milyon ölüme sebep olan, mortalite oranı <%3 görülmüştür. 1968-1969 yılları arasında ise Hong Kong gribi yaklaşık 700 bin insanda ölüme sebep olurken, mortalite oranının %0,5'in altında olduğu tahmin edilmektedir. Son olarak 2009 yılının Şubat-Mart aylarında Meksika'da ortaya çıkan “domuz kaynaklı influenza A (H1N1)” virüsü tarafından gerçekleşen pandemiye bağlı yaklaşık 4500 insanın ölümüyle sonuçlandığı bildirilmiştir (85,86).

1918 İspanyol gribinin dünya genelinde sebep olduğu yüksek mortalite ve morbidite oranlarından sonra, etkenin belirlenmesine yönelik çalışmalar başlatılmıştır. 1920'li yıllarda Richard E. hastalık etkeninin bir virus olduğunu belirlemiştir. 1933 yılında Willson Smith, Sir Christopher Andrews ve Sir Patrick Laidlaw tarafından insandan alınan örneklerden influenza virüsü izole edilmiştir. İnfluenza B virüsü 1939 yılında Francis tarafından ve İnfluenza C virüsü ise 1956'da Taylor tarafından izole edilmiştir.

1940 yılında Hirst tarafından virusun hemagütinasyon özelliğinin tanımlanmasıyla birlikte, virüsün antikor yapısı anlaşılmaya başlanmıştır ve böylelikle ilk influenza aşısı üretilmiştir. 1960 yılında tedavi ve profilakside kullanılması amacıyla amantadin geliştirilmiştir. 1960 yılında tedavide kullanılmak üzere amantadin geliştirilmiştir. 2000'li yılların başında oseltamavir ve zanamavir tedavide kullanılmaya başlanmıştır (87,88).

2.5.2. İnfluenza Tipleri

4 tip mevsimsel influenza virüsü vardır; A, B, C ve D türleri. İnfluenza A ve B virüsleri mevsimsel epidemik hastalıklara neden olur.

İnfluenza A virüsleri, hemaglutinin (HA) ve nöraminidazın (NA), virüsün yüzeyindeki proteinlerin kombinasyonlarına göre alt tiplere ayrılır. İnsanlarda dolaşan en son influenza tipleri; A alt tipi (H1N1) ve A (H3N2) influenza virüsleridir. 2009 yılında pandemiye neden olan A (H1N1-pdm09) daha sonra 2009'dan önce dolaşımda olan mevsimsel influenza A (H1N1) virüsünün yerini almıştır. Sadece influenza A tipi virüslerin pandemiye neden olduğu bilinmektedir.

İnfluenza B virüsleri alt tiplere ayrılmaz, ancak soylara ayrılabilir. Şu anda dolaşımdaki influenza tip B virüsleri ya B / Yamagata ya da B / Victoria soyuna aittir. İnfluenza C virüsü daha az sıklıkta görülür ve genellikle hafif enfeksiyonlara neden olur, bu nedenle halk sağlığı açısından önemi yoktur. İnfluenza D virüsleri esas olarak sığırları etkiler ve insanlarda hastalığa neden olduğu bilinmemektedir (75).

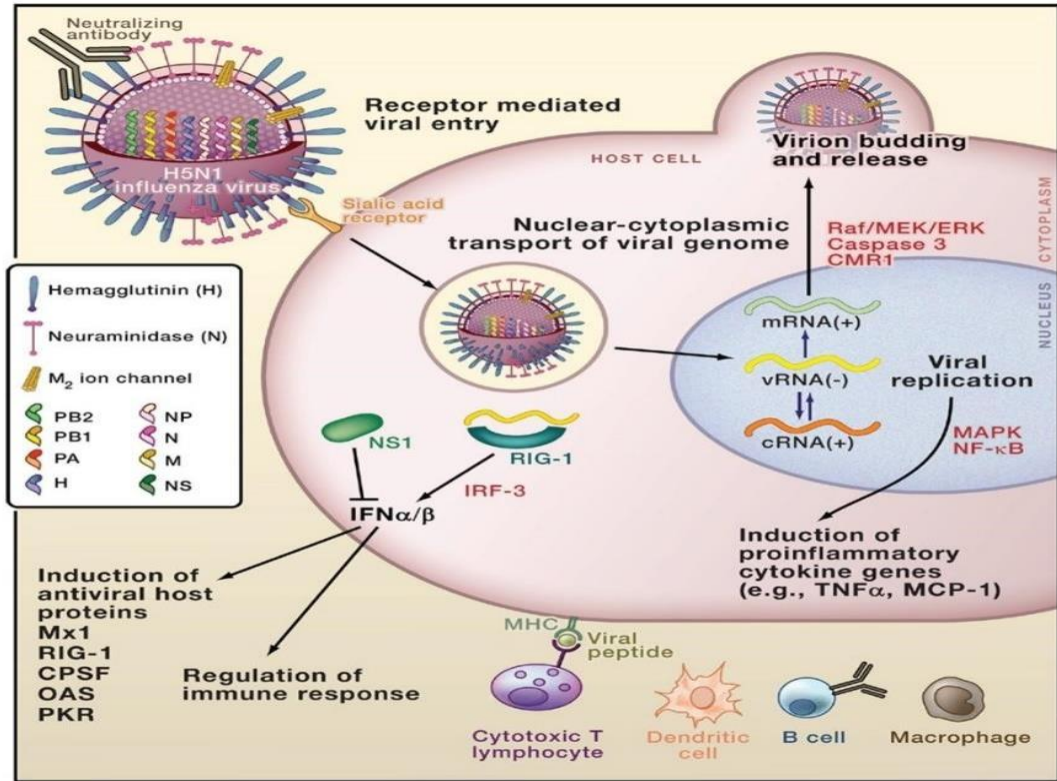
İnfluenza virüslerinin genetik yapıları, insanlarda hastalıkların oluşmasına sebep olma potansiyelinin bulunduğu yeni suşların oluşumlarını kolaylaştırmaktadır. İnfluenza genomu, birden fazla influenza alt tipinin aynı konağı enfekte etmesi halinde tekrar düzenlenebilen 8 RNA segmentinden oluşmaktadır. Virüs, DNA polimerazın tersine, revers transkriptaz işlemi sırasında oluşabilecek yanlış eşleşme hatalarını denetleyerek onarma fonksiyonlarından yoksun olan kendi RNA polimerazını içermektedir. Bu durum, viral genomun replikasyonu sırasında düzenli sıklıkta nokta mutasyonlarının ortaya çıkmasına neden olur. Söz konusu nokta mutasyonların birikimleri antijenik sapmalar şeklinde bilinmektedir ve yıllık salgınların sebebi olan İnfluenza A suşlarındaki mevsimsel değişimlerin de sorumlusudur. Antijenik kayma, yeni bir hemaglutinin (ve bazen yeni bir nöraminidaz) olan bir influenza A suşu, insan popülasyonu içerisine girdiği zaman ortaya çıkmaktadır. Ortaya çıkan yeni suş, insanların hasta olmalarına neden olursa ve bir insandan diğer insana ve hatta bütün dünyada etkin bir biçimde yayılırsa bir pandemi oluşmuş olur (76).

Bu influenza alt tiplerinden birçoğu doğal olarak influenzaya duyarlılığı olan yüzlerce kuş türünü enfekte etmektedir. Kuşlar aynı anda birden fazla farklı suş ile enfekte olabilmektedir ve yeni influenza suşlarının oluşumunda bir genetik havuz görevi yapabilmektedir. İnsan nüfusunda şu ana kadar sınırlı sayıda influenza alt tipine karşı duyarlılık oluşmuştur; H1N1, H2N2 ve H3N2 (77).

Tercih edilen hücresel bağlanma bölgelerinde bulunan farklılıkları sebebiyle, farklı influenza suşları tercihli olarak kuşları veya insanları enfekte etmektedir. Bunun yanında, domuzlar gerek kuşların gerekse insanların suşlarından gelen enfeksiyonlar karşısında duyarlıdır. Aynı zamanda domuzlar, insanları enfekte eden yeni suşların üremesinde ara konakçı biçiminde işlev görebilmektedir (78).

2.5.3. İnfluenza Patogenezinin Moleküler Temelleri

İnfluenza virüsünün yaşam döngüsü; virüsün, yüzey glikoproteini olan hemagglutinin (H) yoluyla konak hücre yüzeyinde sialik asit reseptörlerine bağlanması ile başlar. Bu adım; patogenez ve bulaşta etkilidir. İnfluenza genomunu içeren sekiz negatif-iplikli RNA segmentinin replikasyonu viral patogenez için önemlidir ve potansiyel bir terapötik hedef olabilir. Virionun konakçı hücreden salınması, influenza virüs yaşam döngüsünün başarılı bir şekilde tamamlanmasının bir işaretidir (76).



Şekil 4. İnfluenza patogenezinin moleküler temelleri (76)

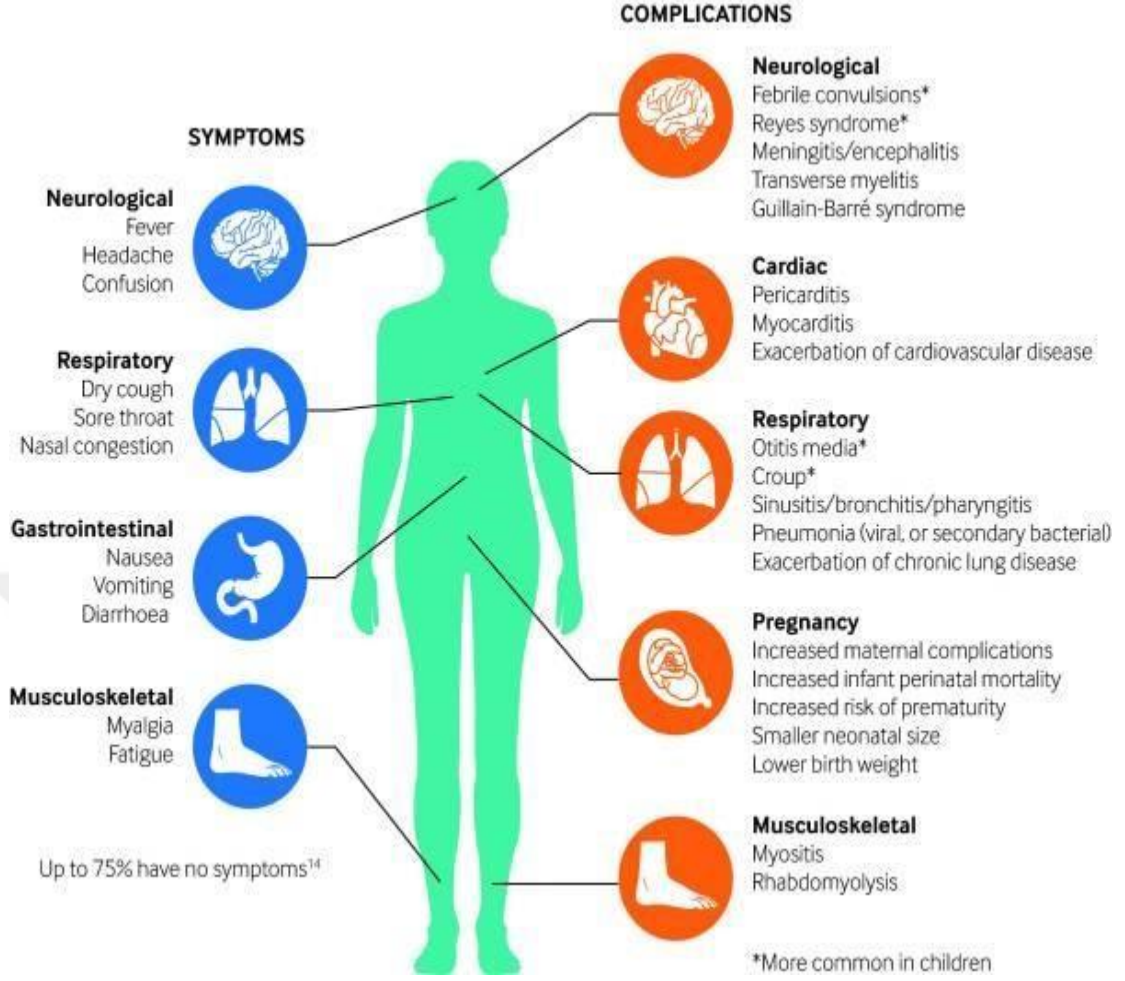
2.5.4. Belirti ve bulgular

Mevsimsel influenza, ani başlangıçlı ateş, öksürük (genellikle kuru), baş ağrısı, kas ve eklem ağrısı, halsizlik, boğaz ağrısı ve burun akıntısı ile karakterizedir. Öksürük şiddetli olabilir ve 2 hafta veya daha fazla sürebilir. Çoğu insan, tıbbi müdahale gerektirmeden bir hafta içinde ateş ve diğer semptomlardan kurtulur. Ancak influenza, özellikle yüksek risk altındaki kişilerde ağır hastalığa veya ölüme neden olabilir. Hastalık, sıklıkla hafif seyretmekle birlikte, daha az olarak, şiddetli seyrederek ölümlere neden olabilmektedir.

Hastanede yatış ve ölüm, esas olarak yüksek risk grupları arasında görülür. Dünya çapında, 2014 yılında salgınların yaklaşık 3 ila 5 milyon ciddi hastalık vakası ve yaklaşık 290.000 ila 650.000 ölümlerle sonuçlandığı tahmin edilmektedir.

Sanayileşmiş ülkelerde influenza ile ilişkili ölümlerin çoğu 65 yaş ve üstü kişiler arasında görülür. Salgın hastalıklar yüksek düzeyde iş/okul devamsızlığı ve verimlilik kayıpları ile sonuçlanabilir. Yoğun hastalık dönemlerinde klinikler ve hastanelerde yoğun iş yüküne neden olmaktadır (75).

Gelişmekte olan ülkelerde mevsimsel influenza epidemilerinin etkileri tam olarak bilinmemektedir. İnfluenza ile ilişkili ASYE'si olan 5 yaş altı çocuklarda ölümlerin %99'unun gelişmekte olan ülkelerde bulunduğu tahmin edilmektedir (75). Komplike influenza, hastaneye yatış gerektiren bir enfeksiyon olarak tanımlanır (79).



Şekil 5. İnfluenza belirtileri ve komplikasyonları (79)

2.5.5. Epidemiyoloji

İnfluenza salgınları, kış mevsimlerinde, dünyanın ılıman bölgeleri üzerinde yıllık olarak ortaya çıkmaktadır. Bu salgınlar genelde kuzey yarı küre bölgesinde ocak ya da şubat ayları içerisinde görülmektedir. Ekvatorda yer alan ülkelerde, net olarak bir influenza mevsiminin olmadığı görülmektedir. Çocuklar, yetişkinler ile kıyaslandığında daha yüksek atak oranları ve daha uzun süren viral atılımların sebebiyle hastalığın önemli vektörleri olmaktadır. İnfluenza hastalığına yakalanan çocukların okul devamsızlıkları, yetişkinlerde sık olarak karşılaşılan iş devamsızlıklarından da önce gelmektedir.

İnfluenza virüsü büyük partiküler damlacıklar vasıtasıyla bulaşmakla beraber, kontaminasyona uğrayan yüzeyler de hastalığı yayabilmektedir. Kuluçka süresi 1 ila 4

gün (ortalama 2 gün) arasındır. Viral atılım, ateş yüksekliğiyle alakalıdır ve semptomların başlangıcından 24 saat öncesinde başlar, 3. gün zirveye ulaşır ve 7. güne kadar sürebilmektedir. Ancak, küçük çocuklar ve bağışıklığı baskılanmış bireyler uzun süre virüs yayabilirler.

İnfluenza için hastaneye yatış oranları 2 yaşından küçük çocuklarda ve 65 yaşından büyüklerde en yüksektir. Kronik hastalığı olan çocuklar (hemoglobinopatiler, diyabetes mellitus, nöromusküler bozukluklar, kronik böbrek hastalığı ve konjenital kalp hastalıkları), hastaneye yatma ve influenza komplikasyonları açısından risk altındadırlar. Astım ve kistik fibrozis gibi altta yatan akciğer hastalığı olan çocuklar için bu risk daha fazladır (75).

Ağır hastalık veya enfekte olduğunda komplikasyonlar açısından daha fazla risk taşıyanlar: 59 aylıktan küçük çocuklar, yaşlılar, hamileler, kronik medikal durumlar (kardiyak, pulmoner, renal, metabolik, nörogelişimsel, karaciğer veya hematolojik hastalıklar gibi) ve immünsüpresif durumlar (HIV/AIDS, kemoterapi, steroid kullanımı veya malignite gibi).

Sağlık çalışanları, enfekte bireylerle daha fazla temas halinde olduklarından dolayı, daha sık influenza enfeksiyonu geçirmekte ve özellikle savunmasız bireylere yayma riski taşımaktadır.

İnfluenza, okullar ve bakım evleri dahil olmak üzere kalabalık bölgelerde hızlı bir şekilde yayılır. Enfekte bir kişi öksürdüğü zaman, virüs içeren damlacıklar havaya dağılır ve bir metreye kadar yayılabilir ve bu damlacıkları soluyan kişilere hızlı bir şekilde bulaşabilir. Virüs bulaşmış ellerle de bulaşabilir.

Ilıman iklimlerde mevsimsel salgınlar çoğunlukla kış mevsiminde meydana gelirken, tropikal bölgelerde, yıl boyunca influenza ortaya çıkabilir ve salgınlara daha düzensiz şekilde yol açabilir (75).

İnfluenza virüsü, sürekli kendini yenileyebilen yapısı nedeniyle epidemiler ve pandemilerle seyretmektedir. İnfluenza sürveyansının amacı influenza sezonunun başlangıç ve bitiş tarihini tespit etmek, dolaşımdaki virüs suşlarını saptamak, dolaşımda farklı bir virüs tipi var ise bu virüs tipini tespit etmek, influenza tedavisinde

kullanılan antiviral ilaçlara karşı virüs direncini hakkında veri elde etmek, mevsimsel grip için üretilen aşılarla kullanılacak olan virüs tiplerini belirlemek, influenza hastalığı nedeniyle hastanede yatışı olan ağır klinik seyirli vakaların risk faktörlerini tespit etmek ve mortalite açısından yüksek risk gruplarını saptamaktır (89).

Dünya Sağlık Örgütü, Global İnfluenza Sürveyans Müdahale Sistemi (GISRS) aracılığı ile dünya genelinde ülkemizde dahil olduğu 113 ülke ve 143 ulusal influenza sürveyans merkezinden influenza verilerini toplamakta ve verilerin değerlendirmesini sağlamaktadır. İnflüzanın hastane yatışlarındaki oranını ve influenzaya bağlı ağır hastalık yükünü, aşılamanın influenzayla ilişkili komplikasyonlar ve hastane yatışlarını önlemedeki etkinliğini saptamak amacıyla kurulmuştur. İnfluenza ile ilgili edinilen virolojik ve epidemiyolojik veriler FluNet adlı küresel web-tabanlı sistem ile haftalık olarak açıklanmaktadır. Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de 2005 yılından bu yana “İnfluenza (Grip) Benzeri Hastalık Sürveyansı” ve 2015 yılı itibariyle de “Sentinel Ağır Akut Solunum Yolu Enfeksiyonları (SARI) Sürveyansı” ile takip edilmektedir (89,90).

İnfluenza Benzeri Hastalık (İBH) vaka tanımı, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 2018 yılında güncellenmiştir. Bu tanıma göre, İBH; $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ateş ve altta yatan başka bir neden olmaksızın öksürük ile karakterize akut başlangıçlı solunum yolu hastalığı ve bu bulguların son 10 gün içinde ortaya çıkmış olması olarak tanımlanmıştır (92).

SARI vaka tanımı ise akut solunum yolu enfeksiyonuna eşlik eden; 38°C ve üzerinde ateş yüksekliği, öksürük varlığı, şikayetlerin son 10 gün içinde başlamasına ek olarak hastane yatışı gerekliliğidir (91).

Yapılan influenza sürveyans sistemleri T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından, <https://grip.gov.tr/tr/haftalik-influenza-raporu> sitesinden ülkemiz ve dünyadaki influenza vakalarının genel seyri ile ilgili son durumu içeren “Haftalık İnfluenza Sürveyans Raporu” yayınlanmaktadır (90).

2.5.6. Tanı

İnfluenza tanısı hastanın klinik, laboratuvar ve epidemiyolojik özelliklerinin

değerlendirmelerine bağlı olarak konur (93). Mevsimsel influenza salgını dönemlerinde ateş, halsizlik ve solunum şikayetleri olan bir hastada influenzadan şüphelenilebilir, fakat klinik olarak RSV, rinovirüs, adenovirus, parainfluenza, insan metapneumovirüsü gibi diğer solunum yolu virüslerinin oluşturduğu klinik tablodan çok net ayrımı yapılamayabilir. İnfluenza virüslerinin diğer solunum yolu viral enfeksiyonlarına göre daha yüksek morbidite ve mortaliteye sahip olması, tanı konulmasını önemli hale getirir (94,95).

Antiviral ilaçların başlama kararı influenza virüsü enfeksiyonunun tanısız testlerle doğrulanması gerekli olmadan, hastanın klinik duruma ve epidemiyolojik faktörlere dayalı olarak verilebilir. Antiviral tedavi, semptomların başlangıcına ne kadar yakın başlanırsa o kadar etkili olduğundan test sonuçları beklenirken ampirik antiviral tedavinin başlaması geciktirilmemelidir. İnfluenza virüsünün tespiti, gereksiz antibiyotik kullanımı ve gereksiz laboratuvar testlerini azaltabilir, enfeksiyon kontrol önlemlerinin etkinliğini artırabilir ve antiviral ilaçların uygun kullanımını artırabilir (96). İnfluenza aşısının etkinliği kesin olmayıp, hastanın aşılama öyküsünün olması, grip teşhisini dışlamaz (97).

İnfluenza hastalığının laboratuvar tetkiklerinde lökosit sayısı genellikle normal seyrederken, infantlarda nötrofili, daha büyük çocuklarda ise rölatif lenfopeni görülebilir (98). Beyaz küre sayısının >15.000 hücre/mL olması bakteriyel süperenfeksiyonu akla getirmelidir (99). İnfluenza A'da influenza B'ye göre lökosit ve CRP değerleri daha yüksek olma eğilimindedir (100).

Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) aşağıda bahsedilen hasta gruplarında tanının laboratuvar testleriyle kanıtlanmasını önermektedir:

Poliklinik ve acil hastalarından;

1. Mevsimsel influenza aktivitesinin yüksek olduğu dönemlerde;
 - İnfluenza benzeri hastalık, pnömoni veya ateşsiz öksürük gibi nonspesifik semptomlar ile başvuran yüksek riskli hastalarda
 - Altta yatan kronik hastalığı olan veya influenzaya bağlı komplikasyonlardan şüphelenilen hastalarda tedavi kararını etkileyecekse

- İnfluenza benzeri hastalık, pnömoni veya ateşsiz öksürük gibi nonspesifik semptomlar ile başvuran, influenza komplikasyonları açısından yüksek risk altında bulunmayan, fakat antiviral tedavi kararını etkileyecek, gereksiz antibiyotik kullanımı ve ek tetkik yapılmasını önleyerek acil serviste geçirilecek süreyi kısaltacak ya da ev içinde temas açısından yüksek riskli bireyleri koruma amaçlı kemoprofilaksi kararının verileceği durumlarda

2. Mevsimsel influenza aktivitesinin düşük olduğu dönemlerde;

- Ateşli veya ateşsiz akut solunum yolu bulguları başlangıç dönemindeki hastalardan, özellikle immün yetmezlikli olan, yüksek risk altında bulunan hastalarda

Yatan hastalardan;

1. Mevsimsel influenza aktivitesinin yüksek olduğu dönemlerde;

- Ateşli veya ateşsiz akut solunum yolu enfeksiyonu olup hastane yatışı gerektiren tüm hastalarda ilk başvuruda

- Altta yatan kronik kardiyopulmoner hastalığı olan hastalarda, kronik semptomların akut alevlenmesi durumunda

- İmmün yetmezliği olan veya influenza komplikasyon riski yüksek hastalarda, başvuru anında

2. Mevsimsel influenza aktivitesinin düşük olduğu dönemlerde;

- Ateşli veya ateşsiz akut solunum yolu enfeksiyonu olup hastane yatışı gerektiren tüm hastalarda

- İnfluenza tanısı almış bir kişiyle temas öyküsü olan, influenza salgını veya sebebi bilinmeyen bir akut solunum yolu hastalığı salgını olan bir bölgeye seyahat öyküsü olan tüm hastalarda (101).

İnfluenza testi için yaklaşım testin ulaşılabilir ve kullanılabilirliğine ve sonuçların ne kadar sürede gerekli olduğuna bağlı olarak değişmektedir (96). Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (The Infectious Diseases Society of America -IDSA), polikliniğe ayaktan başvuran hastalarda daha yüksek olan hızlı moleküler tanı

testlerinin kullanılmasını önermektedir. Yatarak tedavi gören hastalarda ise revers transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) veya diğer moleküler tanı testlerinin influenza virüsü enfeksiyonunun tespiti için kullanılması önerilmektedir (96).

Solunum yolu örneklerinde influenza virüsüne yönelik herhangi bir testin duyarlılığı ve özgüllüğü, numunenin alınma zamanına, kullanılan test yöntemine, numune kalitesine, saklanması ve laboratuvara gönderme koşullarına bağlıdır. Alınan solunum yolu örneklerinde influenza virüslerinin tespit edilmesi için mevcut tanı testleri arasında moleküler testler (hızlı moleküler tanı testleri, ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ve diğer nükleik asit amplifikasyon testleri); ve antijen tespit testleri (hızlı influenza tanı testleri- RIDT ve immüno Floresan testleri) kullanılır. Moleküler testler ise virüsün genetik materyalini tespit ederken, RIDT'ler ve immüno Floresan virüsün bağışıklık yanıtını uyaran kısımlarını yani antijenleri tespit ederek çalışır. Viral kültür, klinik yönetimi ve tedavi kararını değerlendirmek için zamanında sonuç vermez, ancak halk sağlığı açısından önemlidir. Nükleik asit amplifikasyon testleri ve hücre kültürü "altın standart" olarak kabul edilir. Sonuçlar klinisyenlere diğer epidemiyolojik ve klinik bilgiler dahilinde değerlendirilmelidir (97).

Komplikasyon görülmeyen influenza enfeksiyonu geçirme öyküsü olan çoğu hastada viral replikasyon, semptomların başlamasından itibaren 1-2 gün içinde en yüksek düzeyde olup, alınan üst solunum yolu örneklerinde virüs yükü 3-4 gün sonra azalarak bir hafta içinde tespit edilemeyen seviyelere iner ve negatif sonuç verebilir. Alt solunum yolu hastalığı nedeniyle hastaneye yatırılan bebekler, küçük çocuklar bir haftadan uzun süre influenza virüslerini yayabilmektedir. İmmüno süprese hastalarda, hastalık sonrası asemptomik veya ateşsiz olmaları halinde bile, uzun süreli influenza virüsünün yayılımı devam edebilir. Üst solunum yolundan alınan testler, hastalık belirti ve bulgularının başlangıcından genellikle ilk 4 gün içerisinde alınması önerilmektedir. 4'üncü günden sonra virüsün saptanma olasılığı azalmakla birlikte alt solunum yolu testlerinde ise virüs daha uzun süre saptanabilmektedir (96, 97).

Üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları olan hastalarda; burun sürüntü örneği, boğaz sürüntü örneği, nazofaringeal sürüntü örneği, nazofaringeal/nazal aspirat veya

boğaz çalkantı suyu alınabilmektedir, en uygun yöntem burun ve boğaz sürüntüsünün birlikte alınmasıdır. Alt solunum yolu enfeksiyonu bulguları olan hastalarda ise bronkoalveolar lavaj, endotrakeal aspirat, nazotrakeal ve orotrakeal aspirat, akciğer biyopsisi, postmortem akciğer veya trakeal doku örnekleri alınabilmektedir (96).

Hızlı Antijen Tanı Testleri: Hızlı tanı testleri (Rapid influenza diagnostic test-RIDT), influenza virüsünün antijenlerini %50-70 duyarlılık ve yüksek özgüllükle 10-15 dakika içinde tespit edebilen testlerdir. Nükleik asit bazlı tanı testleri ve kültüre göre duyarlılık ve özgüllüğü düşük olmakla birlikte ticari kitler arası değişiklikler gösterebilmektedir. Bu testlerin büyük çoğunluğu %50 ila %70 arasında duyarlılığa sahipken, %90'ın üzerinde özgüllüğe sahiptir, bu tanı testleri kullanılan kite bağlı olarak sadece influenza A ve influenza B tipi virüsünü ayırt edebilirken, influenza A'nın alt tipleri alt tipleri ve avian influenza tiplerini ayırt edememektedir (97).

İmmüno Floresan Tanı Testleri: İnfluenza A ile B virüsünün antijenlerini solunum yolu örneklerinde saptayabilmek için hem direkt (DFA) hem de dolaylı floresan antikor (IFA) boyama testleri mevcuttur, yaklaşık 2 ila 4 saat içinde sonuç verirken, ortalama bir duyarlılık ve yüksek özgüllüğe sahip testlerdir. İmmüno floresan analizleri ile influenza A virüslerinin alt tiplendirilmesi yapılamamaktadır (96,97).

Hızlı Moleküler Tanı Testleri: Bu testler, üst solunum yolu numuneleri ile influenza'nın viral nükleik asitini tespit eden ve yaklaşık 15-30 dakika içinde sonuçlanan yeni bir test türüdür. Bu testlerin %66-100 arasında duyarlılıkları değişmekle birlikte, influenza A ve B virüslerini ayırt edebilmektedir, ancak İnfluenza A virüsünün subtiplerini tanıyamamaktadır (97).

Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) ile Viral Nükleik Asit Saptanması: Tiplendirme amacı için ise HA ve NA spesifik gen bölgesi kullanılarak, nükleoprotein veya matriks gen bölgesini hedefler (33). Bu testin duyarlılık ve özgüllüğünün yüksek olması ve farklı numunelerde uygulanabilmesi gibi avantajları bulunmaktadır. Solunum yolu numunelerinde İnfluenza A ve B'nin viral RNA'sının tespit edilmesi ortalama 4 ila 6 saat sürmektedir. Ayrıca Multipleks RT-PCR yöntemi ile bir düzineden fazla solunum yolu patojeni aynı numunede aynı anda tetkik edilebilmektedir. Bu testin yüksek duyarlılığı ve özgüllüğü sebebiyle diğer

yöntemlerle yapılan testleri konfirme etmek için de kullanılabilir (96). RT-PCR testini duyarlılık yüzde 86 ile 100 arasında değişmekle birlikte, her iki grup arasında ayırım yapabilmekle birlikte influenza A'nın alt tiplerinin belirlenmesine yardımcı olur. (97).

Virüsün izolasyonu: Influenza virus kültürü burun, boğaz, balgam ve bronkoalveolar lavaj örneklerinden yapılabilir. Kliniklerden alınan numunelerin embriyolu tavuk yumurtası veya hücre kültürüne inokülasyonu ile virüs izolasyonu/identifikasyonu tanıda "altın standart" olarak kabul edilmektedir. Sonuçların 3 ila 10 günde saptanması nedeniyle viral kültür ile hastaların klinik yönetimi için uygun bir tetkik değildir. Viral kültür aynı zamanda influenza virüslerinin detaylı antijenik ve genetik karakterizasyonuna izin vererek; aşı virüslerinin belirlenmesine ve ileri analizlere imkân sağlamaktadır. (97).

2.5.7. Tedavi

İnfluenza ilişkili komplikasyonlar için klinik ve altta yatan hastalığa bağlı olarak risk altında olan çocuklar bilinmektedir. Bu hastaları tedavi ve gözlem için değerlendirmek gereklidir. Bu hastalar:

Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği, hastalık bulgularının başlangıç zamanına bakılmaksızın influenza ve komplikasyonları nedeniyle yatarak tedavi alan her yaştaki hastalara, ağır veya ilerleyici hastalığı olan herhangi bir yaşta ayakta tedavi gören hastalara, kronik hastalığı olan ve immünsupresif hastalar da dahil olmak üzere influenza hastalığına bağlı komplikasyon açısından yüksek riskli olan hastalara antiviral tedavi başlanmasını önerir (101). Ayrıca influenza komplikasyonları açısından yüksek risk altında olmayan, fakat ev içinde grip komplikasyonları açısından riskli bireylerle birlikte yaşayan hastaların, komplikasyon gelişme riski yüksek olan bireylerle temas halindeki sağlık çalışanlarının ve bakım evi çalışanlarının grip aşısı geçmişine bakılmaksızın, antiviral tedavi verilmesi açısından değerlendirilmesini önerir (101).

Hastalık tanısı kesinleşmiş veya influenza şüphesi nedeniyle hastanede yatarak tedavi alan; ciddi, komplike veya progresif hastalık tablosunda seyreden ve komplikasyonlar açısından yüksek risk grubunda yer alan hastalara olabildiğince erken

antiviral tedavi başlanması önerilmektedir. Oseltamivir, ayaktan tedavi gören hastalar, hastalığı ağır ve komplike seyreden influenza hastaları ile yatarak tedavi gören hastalarda kullanılması önerilmekle birlikte, aynı gruptaki diğer ilaçların tedavi etkinliğine dair yeterli veri bulunmamaktadır. Antiviral tedavi, hastalık bulguları başladıktan en kısa süre içinde yani semptomların başlangıcından sonraki ilk iki gün içinde başlanmalıdır. Tedaviye başlamak için laboratuvar sonuçları beklenmemelidir. İnfluenza hastalığı ile uyumlu klinik belirti ve semptomları olan bir hastanın aşılama öyküsünün olması enfeksiyon olasılığını dışlamamaktadır (102).

Bazı yapılan çalışmalarda oseltamivir tedavisinin, semptomların başlangıcından sonraki ilk 48 saat içinde başlanması, klinik faydanın en yüksek olduğunu bildirilmiştir. Ancak bazı araştırmalar özellikle hastaneye yatışı gerektiren, ağır, komplike veya progresif hastalığı olanlarda bulguların başlangıcından 4 veya 5 gün sonra bile antiviral tedavinin yararlı olabileceği düşünülmektedir(89,90). Yatarak tedavi alan hastalarla yapılan birçok sayıda çalışmada, özellikle hastalığın ilk 48 saati içerisinde başlanan antiviral tedavinin semptomları 1.5-3 gün arasında kısalttığını, hastaneye yatış süresini ve ölüm oranını azalttığını gösterilmiştir (103,104).

İnfluenza çocuklarda kullanılmak üzere nöraminidaz inhibitörleri, baloxavir marboxil ve adamantanlar olarak üç grup antiviral onay almıştır.

Nöraminidaz İnhibitörleri: Nöraminidaz inhibitörleri oseltamivir, zanamivir, laninamivir ve peramivir olarak üzere siyalik asit analogudur, böylelikle virüsün serbestleşmesine olarak hücreden yeni virüslerin salınımını durdurur ve virüsün replikasyon döngüsü kesintiye uğrar. Nöraminidaz inhibitörlerine direnç gelişimi düşük düzeyde kabul edilmektedir. İnfluenza hastalığının ilk 48 saatinde tedavinin başlanması morbidite ve mortaliteyi anlamlı olarak azaltmaktadır. Amerikan Pediatri Akademisi ve CDC bebeklerden itibaren her yaş grubuna oseltamivir tedavisini önermektedir, FDA 2 haftadan büyük bebekler için oseltamivir kullanımını onaylamıştır. Oseltamivirin yan etkilerine bakıldığında en sık bulantı, kusma ve karın ağrısı görülmektedir. İlaç renal yoldan atıldığı için böbrek yetmezliğinde doz ayarlanması gerekebilir. Zanamivir ise inhaler yoldan kullanılmakla birlikte oral

biyoyararlanımı yoktur, yani sistemik etki görülmemektedir, yan etki olarak öksürük, bronkospazm gibi solunum fonksiyonlarında bozulmaya sebep olabildiği için kronik akciğer hastaları ve kronik kalp hastalarında kullanılması önerilmez, 7 yaş üstü çocuklarda kullanılır. Peramivir ise 2 yaş üstündeki hastalar için kullanılmakla beraber iv infüzyon şeklinde kullanılır, yan etki olarak ishal yapabilmektedir. Laninamivir ise japonyada onay alan influenza A ve B tedavisinde ve profilaksisinde kullanılan uzun etkili nöraminidaz inhibitörüdür (105).

Baloxavir, Marboxil: İkinci ilaç sınıfı, baloxavir marboxil adlı yeni bir antiviral olup Ekim 2018'de FDA tarafından onaylanan, her iki grup influenza virüslerine karşı kullanılabilir. Baloxavir viral RNA transkripsiyonunu engelleyerek virüs replikasyonunu inhibe eder. İlaç hastalık bulgularının başlangıcının ilk iki gününde oral olarak kullanılmaktadır tek doz kullanılır, on iki yaş ve üzerinde, komplikasyonsuz hastalarda kullanımı FDA tarafından onaylanmıştır (106).

Adamantanlar: Adamantan olarak bilinen bir ilaç sınıfındaki amantadin ve rimantadin isimli bu ilaçlar İnfluenza A virüslerinin M2 inhibitörleridir, viral genomun zarftan ayrılmasını engelleyerek etki gösterirler. Bu grup ilaçlar influenza B ve C ye etkili değildirler, yalnızca İnfluenza A 'ya etkili olan bu grup ilaçlara yüksek oranda direnç geliştiği için günümüzde kullanılmamaktadır. İlaçların uykusuzluk, anksiyete, baş dönmesi, konsantrasyon bozukluğu, konfüzyon, konvülzyon ve halüsinasyon gibi nöro-psikiyatrik yan etkileri vardır (102).

2.5.8. Korunma ve Aşılama

Korunma: Hastaların da diğer insanlara bulaşı önlemek için sağlıklı insanlarla temaslarını mümkün olduğunca sınırlamaları önerilir. Öksürürken, hapşırırken ağız ve burun mendille kapatılmalı, mendil kullanıldıktan sonra çöpe atılarak, eller sabunlu suyla veya alkol bazlı el dezenfektanları kullanılabilir. Başkasına ait tabak, bardak, çatal, kaşık ve havlu gibi özel eşyalar kullanılmamalıdır, bu sayede solunum sekresyonlarının (tükürük, salya, sümük, balgam vb) ellerle yayılımı önlenmelidir. Temasla bulaş nadir görülmekle birlikte ellerle, ağıza, buruna ve gözlere dokunulmaktan kaçınılmalıdır. Ortam sık sık havalandırılmalıdır. Virüsün dış koşullara direnci; plastik ve çelik yüzeylerde 24-48 saat, kumaş ve kağıt yüzeylerde 8-

12 saat ve ellerde yaklaşık 5 dakika olarak belirtilmektedir. İnfluenza benzeri patojenlerle enfekte olabilecek nesnelere ve yüzeylerin dezenfekte edilmesi önerilmektedir (107).

Yatarak tedavi alması gereken hastalar için damlacık izolasyonu önlemleri uygulanmalıdır. Damlacık izolasyonu, kesinleşmiş veya şüpheli influenza hastalarına, hastalığın başlangıcından sonraki 7 gün boyunca veya ateş, solunum yolu bulgularının çözümlenmesinden 24 saat sonrasına kadar (hangisi daha uzun sürerse) uygulanabilmektedir. Hastalar olabildiğince tek kişilik odalarda bulundurulmalı eğer bu mümkün değilse aynı odada yatan hastalar arasında en az yaklaşık 1.5 metre (3 feet) mesafe bırakılmalı, olabildiğince hastalar ve refakatçileri arasında yakın temas engellenmeli ve hasta yatakları arasında perde olmalıdır. Sağlık personeli kesinleşmiş veya influenza şüphesi olan hastaların odasına girerken maske kullanmalı, odadan çıktıktan sonra maskeyi çıkararak atık kutusuna atmalı ve sonrasında el hijyeni uygulanmalıdır. Damlacık izolasyonundaki hastalar odanın dışına taşınması gerektiriyorsa (örneğin; radyoloji, laboratuvar) hastaya yüz maskesi takmasını sağlanmalı, diğer bölümlere götürülmeden önce personele hastanın bulaşıcı olabilecek grip hastalığı hakkında bilgi verilmelidir. Damlacık izolasyonundaki hastalarda taburculuk planlandığında, hastanın bakımından sorumlu olan hizmet sağlayıcılara (kreşler, sosyal hizmet kurumları, bakımevleri, vb.) hastalığın tanısı ve uyulması gereken önlemler hakkında bilgi verilmelidir (108).

2.5.9. İnfluenza Aşları

İspanyol gribi sonrasında ilk olarak 1933'te influenza virüsü izole edilmiş, 1940 yılında influenza A'dan oluşan, inaktive yapıdaki tek değerlikli ilk nesil influenza aşısı geliştirilmiştir. İnfluenza B'nin izolasyonu, 1942'de iki değerlikli bir aşı üretilmiştir. Virüsün antijenik yapısını sürekli değiştirdiğinin farkedilmesinden sonra, 1973'ten bu yana, dolaşımdaki suşlar sürveyans sistemiyle belirlenerek aşısının içeriği için yıllık öneriler geliştirilmektedir. İki influenza A ve bir influenza B suşundan oluşan ilk üçlü (trivalan) aşısı 1978'de geliştirilmiştir (110). Dörtlü (tetravalan) aşısı ise 2012'de ABD'de lisans alıp, 2013–2014 influenza mevsiminde kullanıma girmiştir. Tetravalan aşısı, trivalan aşılara ek olarak ikinci bir influenza B tipi içermektedir (111).

Aşı suşlarının belirlenmesi için dünya genelinde değişik merkezlerdeki gözlemci hekimler tarafından ülkelerinde o yıl dolaşımında bulunan virüs tipleri “Ulusal İnfluenza Merkezleri”ne iletilerek laboratuvarların sonuçları önce İnfluenza Araştırma Katılımcısı Referans Merkezleri’ne, buradan da Dünya Sağlık Örgütü’ne iletilmektedir. Aşı içerikleri kuzey yarım kürede eylül ayında, güney yarım küredeyse şubat ayında açıklanmaktadır. Bir sonraki yıl dolaşımında bulunacağı tahmin edilen suşları içeren aşılar, FDA tarafından onaylanır ve aşı üreticisi firmalar tarafından üretilir (109).

FDA tarafından yapısal olarak üç farklı tipte influenza aşısı onaylanmıştır; İnaktif (IIV), canlı zayıflatılmış (LAIV) ve rekombinan (RIV) influenza aşılarıdır. Yumurta bazlı aşı üretimi hem inaktif hem de canlı zayıflatılmış aşı yapımında kullanılır (112).

İnaktif aşı, saf yumurtada üretilen virüslerden elde edilerek üretilir, canlı virüs içermez. İçeriğinde HA ve az miktarda yumurta proteinleri bulunmaktadır. Hem üç valanlı (IIV3) hem de dört valanlı (IIV4) formülasyonları mevcuttur, 6 aydan büyük çocuklarda intramusküler olarak uygulanır (111). İnfluenza aşısı küçük çocuklarda bacak ön dış kısmına yapılırken, erişkin ve adölesan çocuklarda deltoid kasa, kas içi uygulanır. Doz önerisi yaşa göre değişmektedir. Erişkinlere 0,5 ml’lik tek doz yeterli iken, dokuz yaş altında ve daha önceki sezonlarda hiç aşılama öyküsü olmayan çocuklarda bir ay sonra ikinci bir doz uygulanması önerilir. İlk yıldan sonraki yıllarda grip sezonunda tek doz yapılması yeterli olacaktır. Çocuklar için önerilen aşı dozu, ticari marka önerisine göre 0,25 ya da 0.5 ml olarak değişmektedir. İnaktif influenza aşıları embiriyonlu tavuk yumurtasından hazırlandığı için yumurtaya anafilaksi tipinde allerjisi olanlarda kontrendikedir (109).

Canlı aşılar, soğuğa uyarlanmış olup, sezonda önerilen mevsimsel A aşı suşları ile reassorte edilen sub-tip A donör suşunda üretildikten sonra yine reassorte edilen B virüsüyle birleştirilerek elde edilir. 2-49 yaşları arasındaki bireylerde kullanımı onaylanmıştır. Birer puff (0,1 ml) olacak şekilde her iki burun boşluğuna uygulanır. Doz uygulaması sonrası hapşırma olması durumunda doz tekrarı önerilmez. Rinit gibi nazal konjesyona sebep olan ve emilimi etkileyen durumlarda aşılama ertelenmeli veya inaktif aşılar tercih edilmelidir (109).

Canlı aşıda bulunan zayıflatılmış virüsler nazofarenkste çoğalabilirken, alt solunum yollarında çoğalamamaktadır, fakat immün yetmezlikli kişilerde aktive olarak enfeksiyona neden olabilmektedir. Ayrıca 50 yaş üstü bireyler ve yumurta alerjisi, astım, kronik akciğer hastalığı, kardiyovasküler hastalıklar, renal hastalık, hepatik hastalık, nörolojik/nöromusküler hastalıklar, onkolojik veya hematolojik hastalığı veya metabolik hastalığı olan erişkinler ve gebelere uygulanmamalıdır (113).

Rekombinant aşılar ise virüslerden yalnızca HA proteininin izole edilerek diğer virüs proteinleriyle birleştirilip hayvan hücrelerinde çoğaltılmasıyla elde edilir. Bu aşılar, virüsün ya da çoğaltıldığı hücrenin herhangi bir materyalini içermezler. FDA 18 yaş üzerindeki kişiler için 2013 yılı itibarıyla kullanıma onay vermiştir. Yumurta alerjisi olan bireylerde de güvenle kullanılacak bir seçenektir (109). Hücre kültürü aşısı, yumurta proteini yerine memeli hayvan hücre kültürünü kaynak olarak kullanan, FDA onaylı bir aşıdır. Etkinliği plaseboya göre %40 daha fazla olup, pandemi durumunda diğer aşılarla nazaran daha hızlı üretilebileceği öngörülmektedir (114).

İnfluenza aşısı 6 ay altındaki çocuklar için önerilmemektedir. 6 ay-8 yaş arası çocuklar önceki grip sezonunda iki veya daha fazla dozda trivalan ya da quadrivalan influenza aşısı olmuşsa, sonraki sezonda tek doz olarak uygulanırken aşılama bilinmeyen veya aşılama yapılmayan çocuklarda aralarında 4 hafta veya daha fazla süre olacak şekilde 2 doz aşı uygulanmalıdır. 9 yaş ve üzerindeki çocuklarda tek doz aşı uygulanmalıdır. İki doz aşıya gereksinim duyan çocuklarda ilk ve ikinci doz aralığında, çocuk yaşı 9 olsa bile ikinci dozun yapılması önerilmektedir. İmmünsüpresse kişiler yaşına uygun olarak IIV veya RIV ile aşılama yapılabilir, LAIV İmmünsüpresse kişilerde kullanılmamalıdır. Yumurta teması ile ürtiker öyküsü olan kişiler, yaşa uygun IIV, RIV veya LAIV ile aşılabilirken, yumurta ile ürtiker dışı ciddi alerjik reaksiyon öyküsü olanlar, sağlık kurumunda, izlem altında aşılabilir. İnfluenza aşısı ile daha önceden geçirilmiş ciddi bir alerjik reaksiyon öyküsü olanlar için herhangi bir influenza aşısı reçete edilmesi kontraendikedir (111).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'ne Temmuz 2022- Temmuz 2024 tarihleri arasında başvurusu olan 1 ay- 24 ay arası 125 çocuk hastaların verileri hastane bilgisayar otomasyon kayıtlarından retrospektif olarak incelendi. Çalışma için Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2024/09/04/070 karar no sayılı etik kurulu onayı alındı.

Hastaların cinsiyet, yaş, RSV veya İnfluenza A/B virüs pozitifliği, virüsün saptandığı ay ve mevsim, hastanın akut ve kronik hastalıkları, acilden yatış, ek akut bakteriyel hastalık, servis veya çocuk yoğun bakım yatışı, oksijen desteği ihtiyacı, kültür pozitifliği, hemogramdaki lökosit, lenfosit, nötrofil, monosit, platelet sayısı, C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin düzeyi, akciğer grafileri, virüslerle ilgili olabilecek komplikasyonları, oseltamivir kullanımı, mortalite oranı incelenerek hastaya ait takip formuna kaydedildi.

3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 1 ay -24 ay yaş aralığında olan hastalar,
- 01 Temmuz 2022- 01 Temmuz 2024 tarihleri arasında SBÜ Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları kliniklerine solunum yolu semptom ve bulgularıyla başvuran hastalar,
- Nazofarengeal sürüntü örneğinden DFA yöntemi kullanılarak RSV, İnfluenza A veya İnfluenza B pozitif sonuçlanan hastalar çalışmaya dahil edildi.

3.2. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

- 1 aydan küçük ve 24 aydan büyük çocuklar,
- Solunum yolu bulguları olmadan nazofarengeal sürüntü testinde RSV veya İnfluenza pozitif sonuçlanan hastalar,
- Dış merkezde yapılmış solunum yolu testi ile hastanemize başvuran hastalar,
- Hastane bilgi sisteminde eksik veriler olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.3. Çalışmada Değerlendirilen Parametreler

3.3.1. Klinik değerlendirme

Çalışmaya dahil edilen hastaların dosyaları hastane bilgi kayıt otomasyon sisteminden geriye dönük olarak incelendi. Yukardaki çalışmaya dahil edilme kriterlerini sağlayanların; yaş, cinsiyet, hastaneye başvuru tarihi, mevsim, nazofarengeal sürüntü örneği sonucu, başvuru semptomları, klinik bulguları, laboratuvar değerleri ve PAAG, hastane yatışı, yoğun bakım ihtiyacı, servislerde yatış süresi, mekanik ventilasyon ihtiyacı olup olmadığı, RSV veya influenza ile ilişkilendirilebilecek komplikasyonların varlığı, hastaların kronik hastalıkları, tedavisi, prognozu geriye dönük olarak tıbbi kayıtlarından toplandı. 38 °C ve üzeri ölçümler ateş olarak kabul edildi.

3.3.2. Mikrobiyolojik değerlendirme

Nazofarengeal sürüntü çubukları ile alınan örnekler mikrobiyoloji laboratuvarında RSV, influenza hızlı antijen kitleri ile DFA yöntemi ile çalışılıp sisteme kaydedilmiştir.

3.3.3. Biyokimyasal değerlendirme

Başvuru anında bakılan tam kan sayımı ve alt parametreleri olarak lökosit sayısı, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, monosit sayısı, trombosit sayısı ile CRP ve prokalsitonin incelendi. Hastaların yaşa ve cinsiyete göre referans aralığına göre değerlendirme yapıldı (115). Hastaların CRP değeri için pozitif sınır hastanemiz referans aralığı olan 5 mg/L üzeri olarak belirlendi.

3.3.4. İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada elde edilen verilerin analizi için öncelikle Microsoft Excel programına veri girişi yapılmıştır. Daha sonra, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 29.0 sürümü ile analiz yapılmak üzere veri seti oluşturulmuştur. Analizlere başlamadan önce, verilerin normallik dağılımı değerlendirilmiştir. Normallik varsayımı, Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile test edilmiştir. Normallik analizinin sonuçlarına göre, normal dağılım gösteren parametreler için parametrik testler, normal dağılım göstermeyen

parametreler için ise non-parametrik testler uygulanmıştır.

Çalışmamızda, RSV pozitif ve influenza pozitif hastaların demografik özellikleri, klinik bulguları ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması sırasında, kategorik değişkenler için Pearson Ki-kare testi ve Fisher'in kesin testi kullanılmıştır. İki grup arasındaki yaş ve laboratuvar verileri gibi sayısal parametrelerin karşılaştırılmasında ise, parametrik değişkenler için bağımsız gruplarda t-testi, nonparametrik değişkenler için ise Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. Benzer şekilde, influenza A ve influenza B pozitif hastaların karşılaştırılmasında da kategorik değişkenler için Pearson Ki-kare testi ve Fisher'in kesin testi; sayısal parametrelerin karşılaştırılmasında ise, parametrik değişkenler için bağımsız gruplarda t-testi, nonparametrik değişkenler için ise Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. Tüm testler çift yönlü olarak gerçekleştirilmiş olup, $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 71'i erkek (%56,8), 54'ü (%43,2) kız çocuk olmak üzere toplam 125 çocuk hasta dahil edilmiştir. Ortalama yaşları $11,6 \pm 7,2$ ay olan hastaların yaşları 1-24 ay arasında değişmektedir.

Hastaların %20,8'inde (26/125) RSV pozitifliği mevcuttur, %79,2'sinde ise (99/125) İnfluenza pozitifliği saptanmıştır. İnfluenza tiplerine göre yapılan değerlendirmede ise, tüm hastaların %54,4'ünde (68/125) İnfluenza A pozitifliği saptanırken, %24,8'inde ise (31/125) İnfluenza B pozitifliği saptanmıştır.

Başvuru anındaki semptom ve bulgulara göre yapılan değerlendirmede; hastaların %94,4'ünde (118/125) ateş, %80,0'inde (100/125) öksürük, %65,6'sında (82/125) beslenmede azalma, %32,8'inde (41/125) burun akıntısı, %23,2'sinde (29/125) takipne, %20,8'inde (26/125) wheezing, %19,2'sinde (24/125) nöbet, %18,4'ünde (23/125) oksijen ihtiyacı, %17,6'sında (22/125) taşikardi, %13,6'sında (17/125) kusma, %11,2'sinde (14/125) ishal, %4,0'ında (5/125) stridor saptanmıştır.

Başvurudaki akut solunum yolu enfeksiyonu tanılarına göre ÜSYE %59,2 (74/125), Bronşiolit %31,2 (39/125), Pnömoni %9,6 (12/125) oranında görülmüştür.

Çalışmamızda yer alan 125 hastanın kardiyak, solunum, metabolik ve diğer sistemleri üzerinde çeşitli etkilenmeler gözlenmiştir. Kardiyak sistem etkilenmesi olan hastaların oranı %7,2 (9/125) olarak tespit edilmiştir. Solunum sistemi etkilenmesi %3,2 (4/125) oranında görülmüş olup, metabolik sistem etkilenmesi %1,6 (2/125) olarak kaydedilmiştir. Endokrin sistem etkilenmesi %2,4 (3/125) hastada, genetik bozukluklar ise %4,0 (5/125) oranında saptanmıştır.

Laboratuvar incelemelerine göre, nötropeni %7,2 (9/125) hastada tespit edilirken, lenfopeni %4,8 (6/125) hastada, trombositopeni ise %3,3 (4/125) hastada gözlenmiştir. Trombositoz gelişen hasta oranı %19,2 (24/125) olarak bulunmuştur. PAAG bulgusu olmayan hastaların oranı %51,2 (64/125) iken, %42,4 (53/125) hastada parakardiyak belirginleşme tespit edilmiştir. Diğer PAAG bulgularına sahip olan hastaların oranı ise %6,4 (8/125) olarak saptanmıştır.

Servise yatışı yapılan hastaların oranı %28,8 (36/125) olup, bu hastalardan %3,2'si (4/125) ÇYBÜ'ye yatırılmıştır. İnvaziv mekanik ventilasyon uygulanan hastaların oranı %2,4 (3/125) iken, non-invaziv mekanik ventilasyon uygulanan hastalar da %2,4 (3/125) oranında bulunmuştur. YANKO yapılan hasta oranı %4,8 (6/125) olarak kaydedilmiştir.

Menenjit hiçbir hastada gelişmemiştir (0/125). Pnömoni %6,4 (8/125) hastada gelişmiş, sepsis %3,2 (4/125) hastada gözlenmiştir. İdrar yolu enfeksiyonu (İYE) gelişen hastaların oranı %1,6 (2/125), multipl organ yetmezliği gelişenlerin oranı %1,6 (2/125) olarak kaydedilmiştir. Kan transfüzyonu yapılan hasta oranı %1,6 (2/125) olup, şok %0,8 (1/125) hastada gelişmiştir.

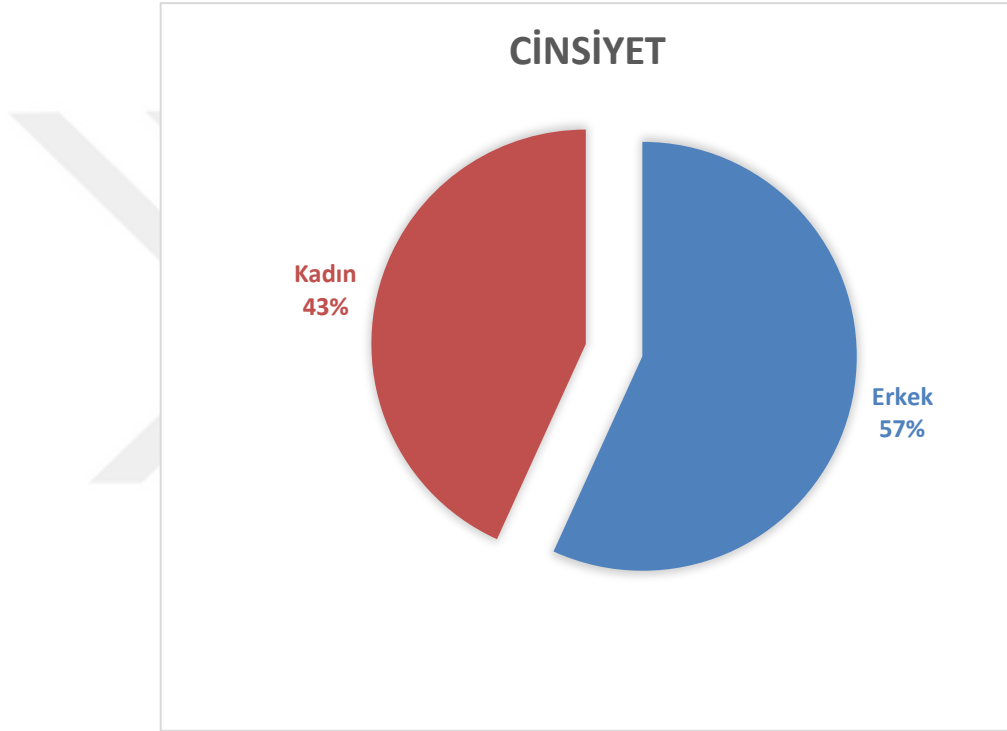
Tablo 3. Çalışmamıza Alınan Hastaların Demografik Özellikleri, Başvuru Şikayetleri ve Klinik Parametreleri

| | Tüm Hastalar (n=125) | RSV Pozitif (n=26) | İnfluenza Pozitif (n=99) | P değeri |
|----------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|-----------------|
| Yaş, ay, medyan (IQR) | 11 (5- 17) | 10 (3- 14) | 12 (6- 18) | 0.069 |
| Cinsiyet, % (n) | | | | |
| Kadın | %43,2 (54/125) | %30,8 (8/26) | %46,5 (46/99) | 0.150 |
| Erkek | %56,8 (71/125) | %69,2 (18/26) | %53,5 (53/99) | |
| Başvurduğu Ay, % (n) | | | | |

| | | | | |
|---------------------------------------|-----------------|---------------|---------------|-------------------|
| Ocak | %32,0 (40/125) | %11,5 (3/26) | %37,4 (37/99) | 0.085 |
| Şubat | %9,6 (12/125) | %11,5 (3/26) | %9,1 (9/99) | |
| Mart | %11,2 (14/125) | %19,2 (5/26) | %9,1 (9/99) | |
| Nisan | %4,8 (6/125) | %0,0 (0/26) | %6,1 (6/99) | |
| Mayıs | %7,2 (9/125) | %15,4 (4/26) | %5,1 (5/99) | |
| Haziran | %3,2 (4/125) | %3,8 (1/26) | %3,0 (3/99) | |
| Ağustos | %1,6 (2/125) | %0,0 (0/26) | %2,0 (2/99) | |
| Eylül | %3,2 (4/125) | %3,8 (1/26) | %3,0 (3/99) | |
| Ekim | %4,0 (5/125) | %11,5 (3/26) | %2,0 (2/99) | |
| Kasım | %2,4 (3/125) | %3,8 (1/26) | %2,0 (2/99) | |
| Aralık | %20,8 (26/125) | %19,2 (5/26) | %21,2 (21/99) | |
| Şikayet | | | | |
| Ateş | %94,4 (118/125) | %84,6 (22/26) | %97,0 (96/99) | 0.034* |
| Beslenmede | %65,6 (82/125) | %80,8 (21/26) | %61,6 (61/99) | 0.067 |
| Azalma | | | | |
| Öksürük | %80,0 (100/125) | %96,2 (25/26) | %75,8 (75/99) | 0.021* |
| Kusma | %13,6 (17/125) | %19,2 (5/26) | %12,1 (12/99) | 0.259 |
| İshal | %11,2 (14/125) | %15,4 (4/26) | %10,1 (10/99) | 0.325 |
| Nöbet | %19,2 (24/125) | %7,7 (2/26) | %22,2 (22/99) | 0.094 |
| Fizik muayene bulgusu | | | | |
| Burun | %32,8 (41/125) | %53,8 (14/26) | %27,3 (27/99) | 0.010* |
| Akıntısı | | | | |
| Takipne | %23,2 (29/125) | %42,3 (11/26) | %18,2 (18/99) | 0.009* |
| Wheezing | %20,8 (26/125) | %46,2 (12/26) | %14,1 (14/99) | <0.001* |
| Stridor | %4,0 (5/125) | %3,8 (1/26) | %4,0 (4/99) | 0.722 |
| Konjonktivit | %0,8 (1/125) | %0 (0/26) | %1,0 (1/99) | 0.792 |
| Hipoksemi | %18,4 (23/125) | %42,3 (11/26) | %12,1 (12/99) | <0.001* |
| Taşikardi | %17,6 (22/125) | %30,8 (8/26) | %14,1 (14/99) | 0.048* |
| Akut solunum yolu enfeksiyonu | | | | |
| ÜSYYE | %59,2 (74/125) | %23 (6/26) | %68,6 (68/99) | 0.051 |
| Bronşiolit | %31,2 (39/125) | %57,7 (15/26) | %24,2 (24/99) | 0.001* |
| Pnömoni | %9,6 (12/125) | %19,3 (5/26) | %7,1 (7/99) | 0.083 |
| Eşlik eden diğer akut hastalık | | | | |
| Otit | %3,2 (4/125) | %0,0 (0/26) | %4,0 (4/99) | 0.168 |

| | | | | |
|---------------|----------------|--------------|---------------|-------|
| Miyokardit | %1,6 (2/125) | %0,0 (0/26) | %2,0 (2/99) | 0.332 |
| Ensefalit | %0 (0/125) | %0,0 (0/26) | %0,0 (0/99) | 1.000 |
| İYE | %3,2 (4/125) | %0,0 (0/26) | %4,0 (4/99) | 0.168 |
| Gastroenterit | %11,2 (14/125) | %15,4 (4/26) | %10,1 (10/99) | 0.463 |

*Gruplar arası karşılaştırmalarda Pearson ki-kare ve Fisher'in kesin testi kullanılmış olup anlamlı çıkan p değerleri koyu renkli ve * işareti ile gösterilmiştir.
Kısaltmalar; RSV: Solunum sinsityal virüs, ÜSYE: Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu, İYE: İdrar Yolu Enfeksiyonu



Şekil 6. Tüm Hastaların Cinsiyete Göre Dağılımı

Tablo 3'de çalışmamıza alınan RSV pozitif ve İnfluenza pozitif hastaların demografik özellikleri, başvuru şikayetleri ve klinik parametreleri karşılaştırılmıştır. Verilere göre RSV pozitif grubun medyan yaşı 10 ay (IQR: 3-14) iken, RSV negatif grupta medyan yaş 12 ay (IQR: 6-18) olarak belirlenmiştir. Gruplar arasındaki yaş farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.069$). Benzer şekilde, cinsiyet dağılımı açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.150$). RSV pozitif grubunda erkek cinsiyet oranı daha yüksek (%69,2), influenza pozitif grupta ise kız cinsiyet oranı daha yüksek bulunmuştur (%46,5).

Hastaların başvurduğu mevsime göre yapılan değerlendirmede en sık Ocak (%32,0), Aralık (%20,8), Mart (%11,2) ve Şubat (%9,6) aylarında başvurdukları belirlenmiştir. Hastalar en sık kış ayları olan Aralık-Ocak ve şubat aylarında başvurmuştur. Başvuru ayları değerlendirildiğinde, her iki grup arasında aylar açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.085$). Ancak ocak ayında başvuru oranı influenza pozitif grupta daha yüksekken (mayıs), RSV pozitif grubunda Mart ve mayıs aylarında başvuruların daha sık olduğu gözlenmiştir (sırasıyla %19,2 ve %15,4).

Başvuru şikayetlerinden ateş, RSV pozitif grupta %84,6 oranında görülürken, influenza pozitif grupta bu oran %97,0 olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.034$). Öksürük şikayeti RSV pozitif hastalarda %96,2 oranında olup influenza pozitif hastalara göre (%75,8) daha sık görülmüştür ($p=0.021$). Wheezing varlığı, RSV pozitif grupta belirgin şekilde daha fazla oranda saptanmıştır (%46,2 e karşı %14,1, $p<0.001$). Ayrıca, burun akıntısı RSV pozitif hastalarda %53,8 oranında izlenirken, influenza pozitif grupta %27,3 oranında görülmüş ve bu fark anlamlı bulunmuştur ($p=0.010$). Benzer şekilde takipne RSV pozitif hastalarda daha sık izlenmiştir (%42,3 e karşı %18,2, $p=0.009$).

RSV pozitif grupta oksijen ihtiyacı %42,3 oranında olup, influenza pozitif gruptaki %12,1 oranına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermiştir ($p<0.001$). Ayrıca, taşikardi RSV pozitif hastalarda daha sık saptanmıştır (%30,8 vs. %14,1, $p=0.048$).

Alt solunum yolu enfeksiyonları arasında bronşiolit RSV pozitif grupta %57,7 oranında izlenirken, influenza pozitif grupta %24,2 oranında görülmüştür ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.001$). Pnömoni insidansı RSV pozitif hastalarda %19,3, influenza pozitif hastalarda %7,1 olarak saptanmış olup, aradaki fark anlamlılık sınırında bulunmuştur ($p=0.083$).

RSV pozitif ve influenza pozitif hasta grupları arasındaki karşılaştırma, çeşitli klinik ve laboratuvar parametreler açısından önemli sonuçlar ortaya koymaktadır. Nörolojik, kardiyak, solunum, metabolik, endokrin ve genetik sistemlerin etkilenmesi, her iki grup arasında benzer bulunmuştur. Bu durum, RSV'nin farklı organ sistemlerini etkileme potansiyelinin, influenza pozitif hastalarla kıyaslandığında belirgin bir fark yaratmadığını göstermektedir.

Ancak, servis yatış oranları açısından önemli bir farklılık tespit edilmiştir. RSV pozitif hastaların servis yatış oranı %53,8 (14/26) iken, influenza pozitif grupta bu oran %22,2 (22/99) olarak bulunmuş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.002). Bu sonuç, RSV pozitif hastaların daha sık hastaneye yatırıldığını, ancak influenza pozitif hastalara kıyasla yoğun bakım ihtiyacının benzer olduğunu göstermektedir. ÇYBÜ yatış oranları açısından iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0.144).

İnvaziv mekanik ventilasyon (IMV), noninvaziv mekanik ventilasyon (NIMV) ve yüksek akımlı nazal kanülle oksijenasyon (YANKO) uygulama oranları da her iki grupta benzer bulunmuş, bu destek tedavilerinin kullanımında belirgin bir fark gözlenmemiştir. Bu bulgu, RSV pozitif hastaların solunum desteği ihtiyaçlarının influenza pozitif hastalarla kıyaslandığında benzediğini işaret etmektedir.

Pnömoni gelişimi açısından RSV pozitif hastalar, influenza pozitif hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek bir oranda pnömoni geliştirmiştir. RSV pozitif hastalarda pnömoni gelişim oranı %15,4 (4/26) iken, influenza pozitif grupta bu oran %4,0 (4/99) olarak saptanmış ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.035). Ancak, sepsis, idrar yolu enfeksiyonu (İYE) ve multiorgan yetmezliği gelişim oranları her iki grup arasında benzer bulunmuştur, bu durum RSV'nin bu komplikasyonları geliştirme riskinde anlamlı bir fark yaratmadığını düşündürmektedir.

Laboratuvar bulguları açısından yapılan karşılaştırmalarda, trombositoz, trombositopeni, lenfopeni, nötropeni ve lökopeni oranları RSV pozitif ve negatif gruplar arasında benzer bulunmuştur. Bu sonuçlar, RSV'nin hematolojik parametreler üzerinde belirgin bir etki yaratmadığını göstermektedir. RSV pozitif hastalar daha yüksek oranda pnömoni geliştirse de diğer komplikasyonlar ve laboratuvar bulguları açısından RSV negatif hastalarla büyük farklılıklar göstermemektedir.

Sonuç olarak, RSV pozitif hastalarda wheezing, burun akıntısı, takipne, taşikardi ve oksijen ihtiyacı gibi solunum sistemi ile ilişkili semptomlar ve bulgular influenza pozitif gruba göre daha yüksek oranlarda izlenmiştir. İnfluenza pozitif grupta ise başvuru şikayetlerinden ateşin daha sık olduğu görülmüştür. İstatistiksel olarak anlamlı bulunan bulgular, her iki viral etkenin klinik prezantasyonları arasındaki farklılıkları ortaya koymaktadır (**Tablo 3**).

Tablo 4. RSV Pozitif ve İnfluenza Pozitif Hastaların Demografik, Laboratuvar ve Klinik Parametrelerinin Karşılaştırılması

| Parametreler, Median (IQR) | Tüm Hastalar (n=125) | RSV Pozitif (n=26) | İnfluenza Pozitif (n=99) | P değeri |
|-----------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------|
| Beyaz küre, medyan (IQR) | 10,610 (8,400-14,500) | 12,225 (8,690-17,880) | 10,550 (8,350-13,665) | 0.162 |
| Nötrofil, medyan (IQR) | 5,105 (2,750-7,500) | 5,420 (3,130-8,360) | 4,715 (2,735-7,405) | 0.608 |
| Lenfosit, medyan (IQR) | 4,440 (2,860-6,180) | 5,615 (2,590-7,640) | 4,160 (2,870-5,810) | 0.147 |
| Monosit, medyan (IQR) | 800 (580- 1,230) | 855 (620-1,630) | 760 (530- 1,220) | 0.271 |
| Trombosit, medyan (IQR) | 356,500 (258,000-435,000) | 389,500 (292,000-500,000) | 348,500 (248,500-430,500) | 0.085 |
| CRP, medyan (IQR) | 5 (1.31- 13.4) | 10.35 (2- 16.16) | 3.61 (0.98- 10.45) | 0.012* |
| Prokalsitonin, medyan (IQR) | 0.15 (0.1- 0.33) | 0.14 (0.09- 0.26) | 0.16 (0.10- 0.36) | 0.355 |
| NLR, medyan (IQR) | 1.08 (0.49- 2.23) | 0.84 (0.48- 1.58) | 1.14 (0.50- 2.34) | 0.613 |
| PLR, medyan (IQR) | 80.05 (54.4-116.42) | 87.75 (50.79-125.62) | 76.28 (55.08-114.46) | 0.861 |
| SIRI, medyan (IQR) | 3.27 (1.31 – 7.0) | 3.16 (1.31 – 6.31) | 4.0 (2.16 – 9.8) | 0.112 |
| SII, medyan (IQR) | 141.9 (62.5 – 270.2) | 132.1 (52.8 – 256.0) | 172.8 (99.8 – 404.2) | 0.049* |
| PIV, medyan (IQR) | 1327.7 (518.0 – 2740.1) | 1286.5 (501.8 – 2249.3) | 1587.6 (634.9 – 4725.2) | 0.224 |

*Gruplar arası karşılaştırmalar için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Kısaltmalar; IQR: Çeyreklerarası aralık, RSV: Solunum sinsiyal virüs, CRP: C-reaktif protein, NLR: Nötrofil Lenfosit Oranı, PLR: Platelet Lenfosit Oranı, SIRI: Sistemik inflamatuvar yanıt indeksi, SII: Sistemik immün inflamasyon indeksi, PIV: Pan-immün inflamasyon değeri.

Tablo 4'de gösterildiği üzere, RSV pozitif ve influenza pozitif hasta grupları arasında laboratuvar parametreleri ve klinik bulgular açısından da karşılaştırmalar

yapılmıştır.

Beyaz küre sayısı, RSV pozitif grupta daha yüksektir (12,225 [IQR: 8,690-17,880] e kar 10,550 [IQR: 8,350-13,665]), ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.162$). Nötrofil ve lenfosit sayıları da sırasıyla $p=0.608$ ve $p=0.147$ ile gruplar arasında anlamlı bir fark göstermemektedir. RSV pozitif grupta nötrofil ve lenfosit sayılarının daha yüksek olduğu gözlemlense de bu farklılıklar istatistiksel anlamlılık taşımamaktadır. Monosit sayısı açısından da gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.271$).

Trombosit sayıları RSV pozitif grupta daha yüksek olmasına karşın (389,500 [IQR: 292,000-500,000] vs. 348,500 [IQR: 248,500-430,500]), bu fark da istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır ($p=0.085$). Ancak, CRP düzeyleri RSV pozitif hastalarda anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (10.35 [IQR: 2-16.16] vs. 3.61 [IQR: 0.98-10.45], $p=0.012$), bu da RSV enfeksiyonunun daha belirgin bir inflamatuvar yanıt ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Prokalsitonin düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.355$).

Nötrofil-lenfosit oranı (NLR) ve trombosit-lenfosit oranı (PLR) açısından da gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla $p=0.613$ ve $p=0.861$). Ayrıca, Sistemik inflamatuvar yanıt indeksi (SIRI) düzeyleri influenza pozitif grupta daha yüksek saptansa da aradaki fark istatistiksel anlamlı düzeyde değildir ($p=0.112$). Sistemik immün inflamasyon indeksi (SII) değeri ise influenza pozitif grupta (172.8) RSV pozitif gruba kıyasla (132.1) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0.049$). Son olarak, Pan-immün inflamasyon değeri (PIV) ise RSV ve influenza pozitif gruplarda benzer düzeylerde saptanmıştır ($p=0.224$). Bu sonuçlar, RSV pozitif ve influenza pozitif gruplar arasında inflamatuvar yanıt ve hematolojik parametreler açısından belirgin bir fark olmadığını göstermektedir. Ancak RSV pozitif grupta CRP düzeylerindeki anlamlı yükseklik, RSV pozitif hastalarda daha güçlü bir inflamatuvar yanıtın varlığına işaret etmektedir. Buna karşın, İnfluenza pozitif hastalarda ise SII değeri anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. RSV pozitif grup ile influenza pozitif grubun karşılaştırılmasına ait detaylar **Tablo 4**'de sunulmuştur.

Tablo 5. Çalışmamıza İncelenen İnfluenza Pozitif Hastaların, Demografik Özellikleri,

Başvuru Şikayetleri ve Klinik Parametrelerinin İnfluenza Tiplerine Göre Karşılaştırılması

| | İnfluenza A Pozitif Hastalar (n=68) | İnfluenza B Pozitif Hastalar (n=31) | P değeri |
|------------------------------|--|--|-------------------|
| Yaş, ay | 12 (6- 18.5) | 12 (4- 18) | 0.794 |
| Cinsiyet | | | |
| Kız | %47,1 (32/68) | %45,2 (14/31) | 0.861 |
| Erkek | %52,9 (36/68) | %54,8 (17/31) | |
| Başvurduğu Ay | | | |
| Ocak | %50,0 (34/68) | %9,7 (3/31) | <0.001* |
| Şubat | %5,9 (4/68) | %16,1 (5/31) | |
| Mart | %5,9 (4/68) | %16,1 (5/31) | |
| Nisan | %1,5 (1/68) | %16,1 (5/31) | |
| Mayıs | %1,5 (1/68) | %12,9 (4/31) | |
| Haziran | %2,9 (2/68) | %3,2 (1/31) | |
| Ağustos | %0,0 (0/68) | %6,5 (2/31) | |
| Eylül | %1,5 (1/68) | %6,5 (2/31) | |
| Ekim | %0,0 (0/68) | %6,5 (2/31) | |
| Kasım | %1,5 (1/68) | %3,2 (1/31) | |
| Aralık | %29,4 (20/68) | %3,2 (1/31) | |
| Şikâyet | | | |
| Ateş | %97,1 (66/68) | %96,8 (30/31) | 0.680 |
| Beslenmede Azalma | %57,4 (39/68) | %71,0 (22/31) | 0.196 |
| Öksürük | %73,5 (50/68) | %80,6 (25/31) | 0.309 |
| Kusma | %11,8 (8/68) | %12,9 (4/31) | 0.555 |
| Burun Akıntısı | %27,9 (19/68) | %25,8 (8/31) | 0.514 |
| İshal | %8,8 (6/68) | %12,9 (4/31) | 0.383 |
| Nöbet | %27,9 (19/68) | %9,7 (3/31) | 0.034* |
| Fizik muayene bulgusu | | | |
| Wheezing | %13,2 (9/68) | %16,1 (5/31) | 0.460 |
| Stridor | %2,9 (2/68) | %6,5 (2/31) | 0.371 |
| Konjonktivit | %1,5 (1/68) | %0,0 (0/31) | 0.687 |
| Takipne | %20,6 (14/68) | %12,9 (4/31) | 0.267 |
| Taşikardi | %11,8 (8/68) | %19,4 (6/31) | 0.240 |
| Hipoksemi | %11,8 (8/68) | %12,9 (4/31) | 0.555 |
| Akut Hastalık | | | |

| | | | |
|---------------|---------------|---------------|---------------|
| ÜSYE | %66 (45/68) | %45 (14/31) | 0.196 |
| Bronşiolit | %17,6 (12/68) | %38,7 (12/31) | 0.024* |
| Pnömoni | %7,4 (5/68) | %6,5 (2/31) | 0.619 |
| Otit | %2,9 (2/68) | %6,5 (2/31) | 0.371 |
| Miyokardit | %1,5 (1/68) | %3,2 (1/31) | 0.530 |
| Ensefalit | %0 (0/68) | %0 (0/31) | 1.000 |
| İYE | %5,9 (4/68) | %0 (0/31) | 0.216 |
| Gastroenterit | %8,8 (6/68) | %12,9 (4/31) | 0.383 |

**Gruplar arası karşılaştırmalarda Pearson ki-kare ve Fisher'in kesin testi kullanılmış olup anlamlı çıkan p değerleri koyu renkli ve * işareti ile gösterilmiştir. Kısaltmalar; RSV: Solumun sinsityal virüs, ÜSYE: Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu, İYE: İdrar Yolu Enfeksiyonu.*

Tablo 5'te gösterildiği üzere; influenza tiplerine göre yapılan değerlendirmede ise, tüm hastaların %54,4'ünde (68/125) İnfluenza A pozitifliği saptanırken, %24,8'inde ise (31/125) İnfluenza B pozitifliği saptanmıştır.

Gruplar arasında yapılan analizlerde, yaş ve çeşitli klinik parametreler açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Örneğin, medyan yaş her iki grup için benzer olup, influenza A pozitif hastalarda 12 ay (6- 18.5) ve influenza B pozitif hastalarda yine 12 ay (4- 18) olarak bulunmuş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0.794). Cinsiyet dağılımı açısından iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0.861). Her iki grupta da erkek hastaların oranı kız hastalara göre hafifçe daha yüksek çıkmıştır. Başvuru ayları incelendiğinde, influenza A pozitif hastaların çoğunluğu ocak ayında başvurmuşken (ocak), influenza B pozitif hastalar arasında başvuruların ocak ayında düşük (%9,7) olduğu ve başvuruların daha çok Şubat (%16,1), Mart (%16,1) ve Nisan (%16,1) aylarında yoğunlaştığı görülmektedir (p<0.001). Bu bulgu, iki grup arasındaki başvuru aylarının dağılımında anlamlı bir farklılık olduğunu ortaya koymaktadır.

Klinik parametreler arasında nöbet (p=0.034) ve bronşiolit (p=0.024) açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlenmiştir. İnfluenza A pozitif hastaların %27,9'unda nöbet görülürken, influenza B pozitif hastalarda bu oran %9,7 olarak bulunmuştur. Benzer şekilde, bronşiolit oranı influenza A grubunda %17,6 iken, influenza B pozitif hastalarda bu oran %38,7'ye yükselmiştir. Bu bulgular, influenza B pozitif hastalarda bronşiolit gelişme riskinin daha yüksek olduğunu ve

nöbet insidansının influenza A grubunda daha sık olduğunu göstermektedir.

Diğer klinik semptomlar açısından değerlendirildiğinde, ateş, beslenme azalması, öksürük, wheezing, stridor, konjonktivit, burun akıntısı, takipne, taşikardi, oksijen ihtiyacı, kusma, ishal, ÜSYE, pnömoni, otit, miyokardit, ensefalit, İYE ve gastroenterit gibi parametreler iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemiştir ($p>0,05$). Her iki grupta da ateş yüksek oranlarda gözlenmiş olup, en sık görülen başvuru şikayeti ÜSYE olmuştur.

İnfluenza A pozitif ve İnfluenza B pozitif hasta grupları arasındaki karşılaştırma, çeşitli klinik ve laboratuvar parametreler açısından dikkat çekici sonuçlar sunmaktadır. Nörolojik, kardiyak, solunum, metabolik, endokrin ve genetik sistemlerin etkilenmesi her iki grupta da benzer bulunmuş, bu sistemlerdeki etkilenme oranlarında belirgin bir fark gözlenmemiştir. Bu bulgu, her iki influenza tipinin de farklı sistemleri etkileme potansiyelinin benzer olduğunu düşündürmektedir.

Pnömoni, sepsis, İYE ve multiorgan yetmezliği gelişim oranları da her iki grupta benzer bulunmuştur. Bu sonuç, İnfluenza A ve İnfluenza B'nin bu ciddi komplikasyonları geliştirme riskinin benzer olduğunu göstermektedir. Her iki grupta da pnömoni, sepsis ve diğer komplikasyonların oranları arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

Laboratuvar bulguları açısından, trombositoz, trombositopeni, lenfopeni, nötropeni ve lökopeni oranları İnfluenza A ve İnfluenza B pozitif grupları arasında benzer bulunmuştur. Bu durum, her iki influenza türünün de hematolojik parametreler üzerindeki etkisinin benzer olduğunu göstermektedir. Genel olarak, İnfluenza A ve İnfluenza B pozitif hastalar arasında klinik ve laboratuvar sonuçları açısından büyük bir fark gözlenmemiştir. Ayrıntılar **Tablo 5**'de gösterilmektedir.

Tablo 6. İnfluenza A ve İnfluenza B Pozitif Hastaların Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması

| Parametreler, Medin (IQR) | İnfluenza Pozitif Hastalar (n=99) | İnfluenza A Pozitif Hastalar (n=68) | İnfluenza B Pozitif Hastalar (n=31) | P değeri |
|------------------------------|--------------------------------------|--|--|-------------|
| Beyaz küre, medyan (IQR) | 10,550 (8,350- 13,665) | 9,930 (7,810- 13,530) | 11,090 (9,110- 14,290) | 0.415 |

| | | | | |
|-----------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|-------|
| Nötrofil, | | | | 0.894 |
| medyan (IQR) | 4,715 (2,735- 7,405) | 4,910 (2,810- 6,740) | 4,560 (2,680- 8,790) | |
| Lenfosit, | | | | 0.715 |
| medyan (IQR) | 4,160 (2,870- 5,810) | 4,225 (2,880- 5,650) | 3,890 (2,860- 6,380) | |
| Monosit, | | | | 0.462 |
| medyan (IQR) | 760 (530- 1,220) | 785 (580- 1,240) | 740 (460- 1,130) | |
| Trombosit, | 348,500 (248,500- | 345,500 (233,000- | 363,500 (273,000- | 0.495 |
| medyan (IQR) | 430,500) | 424,000) | 431,000) | |
| CRP, medyan | | | | 0.898 |
| (IQR) | 3.61 (0.98- 10.45) | 3.61 (0.99- 10.5) | 4.08 (0.93- 9.8) | |
| Prokalsitonin, | | | | 0.245 |
| medyan (IQR) | 0.16 (0.10- 0.36) | 0.18 (0.1- 0.34) | 0.14 (0.09- 0.47) | |
| NLR, medyan | | | | 0.610 |
| (IQR) | 1.14 (0.50- 2.34) | 1.14 (0.56- 2.39) | 1.11 (0.49- 2.19) | |
| PLR, medyan | 76.28 (55.08- | | | 0.972 |
| (IQR) | 114.46) | 76.28 (53.69- 112.94) | 79.76 (55.79- 115.97) | |
| SIRI, medyan | 3.16 (1.31 – 6.3) | 3.00 (1.31 – 6.06) | 3.50 (0.99 – 8.07) | 0.394 |
| (IQR) | | | | |
| SII, medyan | 132.1 (52.8 – 256.0) | 113.5 (50.8 – 229.4) | 183.2 (58.6 – 304.6) | 0.091 |
| (IQR) | | | | |
| PIV, medyan | 1286.5 (501.8 – | 947.4 (518.1 – | 1527.3 (311.5 – | 0.573 |
| (IQR) | 2249.3) | 2215.8) | 3181.5) | |

*Gruplar arası karşılaştırmalar için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Kısaltmalar; IQR: Çeyreklerarası aralık, RSV: Solunum sinsityal virüs, CRP: C-reaktif protein, NLR: Nötrofil Lenfosit Oranı, PLR: Platelet Lenfosit Oranı, SIRI: Sistemik inflamatuvar yanıt indeksi, SII: Sistemik immün inflamasyon indeksi, PIV: Pan-immün inflamasyon değeri.

Tablo 6'da yer alan bulgular, influenza A ve influenza B pozitif hastalar arasındaki laboratuvar parametrelerin karşılaştırılmasını kapsamaktadır.

Laboratuvar parametreleri açısından değerlendirildiğinde, beyaz küre, nötrofil, lenfosit, monosit ve trombosit sayılarında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Beyaz küre sayısı influenza A pozitif hastalarda 9,930 (7,810- 13,530) iken, influenza B pozitif hastalarda 11,090 (9,110- 14,290) olarak saptanmış, ancak bu fark anlamlı bulunmamıştır (p=0,415). Diğer hücresel parametrelerde de benzer bir sonuç gözlenmiştir, nötrofil (p=0,894), lenfosit (p=0,715), monosit (p=0,462) ve

trombosit (p=0,495) değerleri gruplar arasında farklılık göstermemektedir.

CRP düzeyleri ve Prokalsitonin düzeylerinde de istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (sırasıyla p=0.898 ve p=0,245). İnflamatuvar parametrelerin genel olarak her iki grup arasında benzer olduğu gözlenmiştir. Bununla birlikte, nötrofil-lenfosit oranı (NLR) ve platelet-lenfosit oranı (PLR) da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemiştir (sırasıyla p=0,610 ve p=0,972). Benzer şekilde SIRI, SII ve PIV değerleri de influenza A ve influenza B pozitif hasta gruplarında benzer bulunmuştur (hepsi için p>0,05).

İMV, NİMV ve YANKO uygulamaları açısından iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Her iki grupta da bu destek tedavileri benzer oranlarda uygulanmış, solunum desteği ihtiyacı açısından bir farklılık gözlenmemiştir. İMV, NİMV ve YANKO gün sayıları da gruplar arasında farklılık göstermemektedir (sırasıyla p=0,556, p=0,577 ve p=0,182). Her iki grup için bu parametrelerin medyan değeri 0 olup, bu durum hastaların çoğunda yoğun mekanik destek ihtiyacı olmadığını göstermektedir

Sonuç olarak, influenza A ve influenza B pozitif hastalar arasında değerlendirilen demografik, klinik ve laboratuvar parametreler açısından anlamlı bir fark saptanmamış olup, her iki hasta grubunda benzer klinik seyir gözlenmiştir (**Tablo 6**).

Tablo 7. RSV ve İnfluenza Pozitif Hastaların Yatış Özelliklerinin Değerlendirilmesi

| | RSV Pozitif (n=26) | İnfluenza pozitif (n=99) | P değeri |
|--|-------------------------------|-------------------------------------|-----------------|
| Servise yatan hasta oranı, % (n) | %53,8 (14/26) | %22,2 (22/99) | 0.002* |
| Servis yatış süresi, ort ± SS | 5.43 ± 1.50 | 7.46 ± 3.93 | 0.031* |
| ÇYBÜ'ne yatan hasta oranı, % (n) | %7,7 (2/26) | %2,0 (2/99) | 0.144 |
| ÇYBÜ yatış süresi, (ikişer hasta) | 7.0 ± 3.60 | 12.33 ± 6.03 | 0.259 |
| İnvaziv MV alma süresi | 7.50 ± 2.12 | 4.00 | 0.407 |

| | | | |
|----------------------------------|-------------|------|-------|
| Noninvaziv MV alma süresi | 3.50 ± 2.12 | 5.00 | 0.667 |
|----------------------------------|-------------|------|-------|

Servis yatış oranlarına bakıldığında, RSV pozitif hastaların servise yatış oranının (%53,8) influenza pozitif hastalara (%22,2) kıyasla anlamlı olarak daha yüksek olduğu belirlenmiştir (p=0,002). Buna karşın, influenza pozitif hastaların serviste yatış süresi, RSV pozitif olanlara kıyasla biraz daha yüksektir (7,46 ± 3,93'e karşı 5,43 ± 1,50 gün, p=0,031).

ÇYBÜ yatış oranları da her iki grupta ikişer hastada (%7,7 ve %2,0) olup benzerlik göstermektedir (p=0,144). ÇYBÜ'de yatan ikişer hastanın yatış süresi İnfluenza pozitif hastalarda biraz daha uzun olsa da (12,33 ± 6,03 vs. 7,0 ± 3,60) gruplar arasındaki fark anlamlı düzeyde değildir (p=0,259). RSV pozitif olup ÇYBÜ'ne yatırılan iki hastanın ikisi de entübe edilmiş ve ortalama 7,50 ± 2,12 gün invaziv MV almışlardır. Bu iki hasta ayrıca ortalama 3,50 ± 2,12 gün de noninvaziv MV almışlardır. Buna karşın influenza pozitif olup ÇYBÜ'ne yatırılan 2 hastanın ise biri entübe edilmiş ve 4 gün invaziv MV almıştır, bir hasta ise noninvaziv MV ile 5 gün süreyle tedavi edilmiştir. RSV ve influenza pozitif olan gruplar arasında invaziv ve noninvaziv MV alma süreleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Ayrıntılar **Tablo 7'**de gösterilmektedir.

Tablo 8. İnfluenza A ve İnfluenza B Pozitif Hastaların Yatış Özelliklerinin Değerlendirilmesi

| | İnfluenza A | İnfluenza B | P değeri |
|---|--------------------|--------------------|-----------------|
| Servise yatan hasta oranı, % (n) | %20,6 (14/68) | %25,8 (8/31) | 0,562 |
| Servis yatış süresi, ort ± SS | 7,87 ± 4,24 | 6,78 ± 3,49 | 0,524 |
| ÇYBÜ'ne yatan hasta oranı, % (n) | %1,5 (1/68) | %3,2 (1/31) | 0,565 |
| ÇYBÜ yatış süresi, (birek hasta) | 13,00 | 6,00 | – |
| İnvaziv MV alma süresi, (birek hasta) | 6,00 | 0,00 | – |
| Noninvaziv MV alma süresi, (birek hasta) | 5,00 | 2,00 | – |

Servis yatış oranlarına bakıldığında, İnfluenza A pozitif hastalarda %20,6 (14/68), İnfluenza B pozitif hastalarda ise %25,8 (8/31) olduğu görülmüştür. Bu oranlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış, her iki grup için de hastaneye yatış oranlarının benzer olduğu saptanmıştır (p=0,562). Servise yatış sürelerine bakıldığında da influenza A ve influenza B pozitif hastaların servis yatış süreleri benzerdir (p=0,524).

ÇYBÜ yatış oranları da her iki grupta birer hastada (%1,5 ve %3,5) olup benzerlik göstermektedir (p=0,565). ÇYBÜ’de yatan birer hastanın yatış süresi influenza A olan çocuk hasta için 13 gün iken, influenza B olan hasta için ise 6 gündür. İnfluenza A olan hasta 6 gün mekanik ventilasyon, 5 gün de noninvaziv mekanik ventilasyon alırken, influenza B olan hasta entübe edilmemiş ve 2 gün noninvaziv mekanik ventilasyon almıştır. ÇYBÜ yatış süresi, İMV ve NİMV alma süresi iki grupta da sadece birer hastada olduğundan istatistiksel açıdan karşılaştırılamamıştır. Ayrıntılar **Tablo 8**’da gösterilmektedir.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda akut solunum yolu enfeksiyonu semptom ve bulgusu ile getirilen 1-24 ay arasındaki hastaların 71/125’i (%56,8) erkekti ve ortalama yaşları $11,6 \pm 7,2$ aydı. Cinsiyet dağılımı açısından çalışmamızda RSV ve influenza grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,150). Ancak hem RSV’de (%69,2), hem de influenzada (%53,5) erkek cinsiyet oranı daha yüksek bulundu. Literatürde de erkek çocuklarda solunum yolu enfeksiyonları farklı oranlarda (%55,7- %67,1) bulunmuş olsa da bu oranlar kız hastalardan yüksektir (116-118). Solunum yolu hastalıklarını kapsayan çalışmalarda da RSV ve influenza erkeklerde daha yüksek oranda görülmüş (147-150). Çalışmamız, literatürle uyumlu olup, erkek cinsiyetin hem RSV ve hem de influenza enfeksiyonları açısından risk faktörü olduğuna işaret eden bulguları içermektedir. Bu durum yayınlarda utero ve doğum sonrası akciğer ve hava yolu

gelişiminde cinsiyet farklılıkları olabileceği şeklinde açıklanmaktadır (119,120). Utero olgunlaşma erkek fetüslerde kız fetüslere göre daha yavaş ilerler ve fetal akciğer erkeklerde kızlara göre daha geç sürfaktan sentezlemeye başlar (119). Bununla birlikte, kızların akciğerleri yapı olarak daha küçüktür, bunun sonucunda erkeklere kıyasla kızlarda daha az toplam alveol ve bronşiol sayısı, daha küçük alveolar yüzey alanı bulunmaktadır (121). Aynı zamanda cinsiyet steroid hormonlarından testosteron; genellikle immünosupresif özellikte iken (122,123); östrojenlerin ise hem doğrudan hem de dolaylı olarak çeşitli dokulardaki T hücreleri, B hücreleri, nötrofiller, makrofajlar ve dentritik hücrelerin işlevini düzenlediği görülmüştür (122). RSV duyarlılığında cinsiyetler arasında genetik yatkınlık açısından farklılıklar olup olmadığını değerlendiren bir çalışmada, şiddetli RSV bronşioliti nedeniyle hastaneye yatırılan erkek çocuklarda IL-9 genetik polimorfizminin kızlara kıyasla daha az yer aldığı gösterilmiştir (124).

Çalışmamızda RSV pozitif grup ile influenza pozitif grup demografik açıdan karşılaştırıldı. Buna göre RSV pozitif grubun ortanca yaşı 10 ay (IQR: 3-14) iken, influenza pozitif grupta ortanca yaş 12 ay (IQR: 6-18)dı ve yaş farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,069$). Papan ve ark. nın yaptığı bir çalışmada RSV pozitif hastaların yaş ortancası 4 ay (IQR: 2-8), influenza pozitif hastaların yaş ortancası 12 ay (IQR:5,5-18) olarak bulunmuş (125). Do ve ark. nın 2 yaş altı RSV pozitif vakalarla yaptığı çalışmada hastaların yaş ortancasını 6 ay (IQR:3-10) olarak saptamış ve yaşın ciddi solunum yolu enfeksiyonu için risk faktörü olduğunu belirtmiş (126). Bir meta analize göre her yıl dünya genelinde 5 yaş altındaki yaklaşık 870.000 ve 1 yaş altındaki yaklaşık 300.000 çocuğun influenzaya bağlı ÜSZE nedeniyle hastaneye yatırıldığı ve bu çocukların tıbbi bakıma ihtiyaç duyduğu bildirilmiş (127). Çalışmaların desteklediği gibi solunum yolu enfeksiyonları nedeniyle başvuran küçük yaş grubu çocuklarda RSV ve influenza'nın daha ağır klinik tablolara neden olabileceğine işaret edilmektedir.

Çalışmamızda tüm hastaların ay ve mevsime göre çoğunun kış ayları olan ocak (%32,0), aralık (%20,8) ve şubat (%9,6) aylarında başvurdukları belirlendi. Başvuru ayları RSV ve influenza arasında değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,085$). Ancak aralık ve ocak ayında başvuru oranı influenza pozitif grupta daha yüksekken (%37,4), RSV pozitif grupta aralık, mart (%19,2) aylarında

başvurular daha sıklı. Literatürde influenza virüsünün en sık kış aylarında görüldüğü ve hasta sayısının ocak ve hatta şubat aylarında da artmaya devam ettiğı gözlenmiş, özellikle ülkemizde yapılan çalışmalarda aralık ayının başından ocak ayının ortasına kadar hasta yoğunluğunun arttığı görülmüş (165,166). Ülkemizde Türkiye Halk Sağlığı Müdürlüğü tarafından yürütölen 2015- 2016 Mevsimsel Grip Benzeri Hastalık Sürveyansı'na göre, influenza hastalık aktivitesi 2015 yılının 50. haftasında (aralık ayı ortası) başlamış ve 2016 yılının 2. haftasında (ocak ayı ortası) maksimum seviyeye ulaştığı tespit edilmiş, bu dönemde influenza pozitifliği %60'a ulaşmış (167). Literatürde farklı aylar öne çıksa da hem RSV hem de influenza için kış aylarında başvurular daha sık görülmüş (125,133).

Çalışmamızda başvuran tüm hastaların RSV pozitifliği %20,8 (26/125) bulunurken, İnfluenza A pozitifliği %54,4 (68/125), İnfluenza B pozitifliği ise %24,8 (31/125) oranında saptandı. Literatür taramasında solunum yolu hastalıklarının viral etkenleri farklı sıklıklarda karşımıza çıkmış olup RSV pozitifliği (%20- %37,9), İnfluenza A pozitifliği (%52- %65), İnfluenza B pozitifliği (%23- %35) oranları arasında bulunmuş (15-21).

Çalışmamızdaki tüm hastaların hastaneye en sık başvuru şikayetlerini sırasıyla ateş, öksürük ve beslenmede azalma olarak bulduk. Literatüre baktığımızda viral solunum yolu enfeksiyonlarında en sık başvuru nedeni ateş olup sırasıyla öksürük, burun akıntısı, takipne görülmüş (135-139). Başvuru şikayetleri etkenlere göre karşılaştırıldığında ise ateş, burun akıntısı gibi ÜSYE bulguları influenza virüste daha sık ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,034$, $p=0,010$). Öksürük, takipne wheezing, hipoksemi gibi ASYE bulguları RSV pozitif hastalarda daha sık ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,021$, $p=0,009$, $p<0,001$, $p<0,001$). Literatür taramasında da özellikle RSV etkenli solunum yolları enfeksiyonlarında öksürük ve takipne, influenza etkenli solunum yolu enfeksiyonlarında ise ateş, iştahsızlık ve burun akıntısı temel şikayet ve bulgular olarak gösterilmiş (152-156).

Çalışmamızda oksijen ihtiyacı RSV'de %42,3 oranında olup, influenzadaki %12,1 oranına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,001$). Literatürde RSV pozitif hastaların oksijen ihtiyacı %66, influenza pozitif hastalarda %24,2 bulunmuş (125). Literatürle uyumlu olarak RSV pozitif hastaların oksijen desteğı ihtiyacının arttığına işaret edilmektedir.

Çalışmamızda taşikardi RSV pozitif hastalarda influenzaya göre daha sık saptandı (%30,8 e karşı %14,1, p=0,048). Şen ve ark. nın çalışmasında da RSV pozitif hastaların %23,1'inde diğer etkenlere kıyasla taşikardi daha fazla bulunmuş (2).

Çalışmamızda tüm hastaların başvuru anındaki akut enfeksiyon tanıları incelendiğinde %59,2'sinin ÜSVE, %31,2'sinin bronşiolit, %9,6'sının pnömoni tanısı aldığı görüldü. Literatürde akut ÜSVE tanısı alanlar (%29,8- %65,6); akut ASVE tanısı alanlar ise (%34,4- %67,8) arasında farklı oranlarda bildirilmiş (142-144).

Çalışmamızda akut hastalık tanılarında etkenlere baktığımızda ÜSVE tanısı alanların %23'ü RSV, %68,6'sı influenza pozitif. Bronşiolit tanısı alanlar %57,6'sı RSV pozitif, %24,2'si influenza pozitif görüldü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0,001) bulundu. Pnömoni insidansı ise RSV pozitif hastalarda %19,2, influenza pozitif hastalarda %7,1 olup aradaki fark anlamlılık sınırında (p=0,083) bulundu. Literatürde bronşiolit RSV'de %49,6, influenzada %6,3; pnömoni ise RSV'de %50,2, influenzada %22,1 oranında bulunmuş (125). Yine başka bir çalışmada bulgularımızla uyumlu şekilde RSV pozitif hastaların yarısından fazlasında bronşiolit gelişmiş (132). Çalışmalar RSV'nin influenzaya göre daha fazla ASVE kliniği ile seyrettiğini ve küçük yaş grubunda sıklıkla bronşiolite neden olduğu desteklenmektedir. Ancak literatürde RSV'nin pnömonide pozitifliği bizim çalışmamıza göre daha yüksek olarak görülmüştür. Bu farklılık çalışmamızdaki tüm hastaların yatan hastalar olmamasından kaynaklanabilir. Yine de pnömonide RSV influenza ile karşılaştırıldığında daha yüksek oranda bulundu ve iki etken arasındaki fark vurgulandı.

Çalışmamızda yer alan hastaların %18,4'ünde (23/125) eşlik kronik hastalıkların sırasıyla kardiyak, solunum, genetik, metabolik ve endokrin sistem hastalığı olduğu, bunların tümünde etken olarak influenza'nın daha sık pozitif olduğu saptandı. Literatürlere RSV'nin en sık kronik hematolojik ve kardiyak hastalıklarla birlikteliği görülmüş, influenza ise kronik kardiyak ve solunum sistemi hastalığı olanlarda daha sık görülmüş (9,132).

Çalışmamızda tüm hastaların laboratuvar sonuçlarına göre en sık trombositoz %19,2 görüldü ve sırasıyla nötrojeni %7,2, lenfopeni %4,8, trombositopeni %3,3 hastada gözlemlendi. Lökosit, nötrofil, lenfosit, monosit, trombosit ortanca değerleri RSV'de daha yüksek olmasına rağmen influenzaya kıyasla anlamlı değildi. Literatürde lenfosit, nötrofil, lökosit, monosit ortanca değerleri çalışmamızla benzer olup RSV ile

influenza arasında anlamlı fark bulunmamış (117,125).

Çalışmamızda CRP düzeyleri RSV pozitif hastalarda anlamlı derecede daha yüksek bulundu. Literatürde CRP düzeyleri açısından farklılıklar bulunmuş. Gülcan G ve ark. nın 2 yaş altı viral ASYE olan hastalarda CRP pozitifliği bakımından RSV pozitif olanlarla diğer etkenler arasında anlamlı fark saptanmamış (163). Yine Kayıran ve ark. nın çalışmasında RSV pozitif ve negatif hasta grupları arasında CRP değerleri açısından fark saptanmamış (130). Hatipoğlu ve ark. nın çalışmasında ise CRP yüksekliği RSV pozitif olgularda anlamlı derecede daha yüksek saptanmış (164). RSV ve influenza'nın karşılaştırıldığı başka bir çalışmada RSV pozitif hastalarda CRP düzeyleri influenzaya göre anlamlı yüksek bulunmuş (125). Literatürde farklılıklar olsa da RSV enfeksiyonunun daha belirgin bir inflamatuvar yanıt ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Prokalsitonin düzeyleri açısından ise gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0,355).

Çalışmamızda NLR, PLR açısından da gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Ayrıca SIRI düzeyleri influenza pozitif grupta daha yüksek saptansa da aradaki fark istatistiksel anlamlı düzeyde değildi. SII değeri ise influenzada RSV'ye kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p=0,049). PIV değeri ise RSV ve influenzada benzer düzeylerde saptandı.

Çalışmamızda PAAG bulgusu olmayan hastaların oranı %51,2 iken, %42,4 hastada parakardiyak/peribronşiyal belirginleşme, %6,4 hastada lobar tutulum vardı ve anlamlı bulgu olanlardan %31,1'i RSV, %67,2'si influenza pozitif hastalardı. Literatürde PAAG'de anlamlı bulgu olanlar tüm hastalar için %55,5 bulunmuş. RSV olanlarda 72/135 (%53,3), influenza olanlarda 13/18 (%72,2) olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış (125). Başka bir çalışmada viral ASYE olan %30,1 hastada PAAG'de anlamlı bulguya rastlanmış, bunlardan %56,8'i RSV pozitif bulunmuş (117).

Çalışmamızda tüm hastaların %28,8'i (36/125) çocuk servisine, %3,2'si (4/125) ÇYBÜ'ye yatırıldı. RSV pozitif olanların servise yatış oranı (%53,8) influenzaya (%22,2) kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p=0,002). ÇYBÜ yatış oranları ise RSV ve influenza ikişer hastada (%7,7 ve %2,0) pozitif olup benzerdi (p=0,144). Literatürde çok merkezli bir çalışmada 2 yaş altında viral ASYE tanımlı çocukların %54,8'i çocuk servisinde, %17,2 si ÇYBÜ'de takip edilmiş, yatan

hastaların %72'sinde RSV, %28'inde diğer etkenler pozitif bulunmuş (146). Başka bir çalışmada 2 yaş altı viral ASYE nedeniyle yatırılan çocukların %97,1'i çocuk servisine, %2,9'u ÇYBÜ'ye yatırılmış, bunlardan %83,3'ü RSV, %16,7'si influenza pozitif olup hem servis hem ÇYBÜ yatanlarda RSV anlamlı daha yüksek bulunmuş (125). Hastaneye yatış oranları açısından bakıldığında RSV pozitif hastaların daha sık yatırıldığı literatürle uyumlu bulundu.

Çalışmamızda yatan hastalarda İMV ihtiyacı oranı %2,4 (3/125) iken, NİMV uygulananlar %0,8 (1/125), YANKO'da takip edilenler %4,8 (6/125) olarak bulundu. RSV pozitif olup ÇYBÜ'de takip edilen iki hastanın ikisi de entübe edildi. İnfluenza pozitif olup ÇYBÜ'de yatan iki hastadan biri entübe edildi, diğeri NİMV ile takip edildi. Literatürde bir çalışmada RSV nedeniyle ÇYBÜ'de yatan hastaların %7,5'inin İMV/NİMV ihtiyacı olmuş (9). Başka bir çalışmada ise İMV oranı %5,1 bulunmuştur (146). Üzüm ve ark. larının yaptığı bir çalışmada ise RSV bronşiolitli hastaların %48,6'sına YANKO desteği verilmiş (168). Rao ve ark. larının yaptığı çalışmada ise RSV pozitif hastaların diğer viral enfeksiyonlara göre solunum desteğine daha fazla ihtiyaç duyduğu saptanmış ve etkenlerden RSV pozitif olanların %42,6'sına solunum desteği verilmiş, %22,9'unun YANKO desteği ihtiyacı olmuş (169). Piccirilli ve ark. nın RSV bronşiolitli hastalarda yaptığı çalışmada ise hastalardan %63,1'inin solunum desteği ihtiyacı olmuş ve bu hastaların %20,8'ine ise YANKO ile solunum desteği verilmiş (170). Ayrıca, yapılan araştırmalarda ciddi RSV enfeksiyonlu hastalarda YANKO desteği ihtiyacının, hafif vakalarda ise düşük akımlı oksijen tedavilerinin daha fazla gerektiği üzerinde durulmuş (171).

Çalışmamızda hastaların yatış süreleri açısından bakıldığında influenza pozitif hastaların serviste yatış süresi, RSV pozitif olanlara kıyasla biraz daha yüksek bulundu ($7,46 \pm 3,93$ 'e karşı $5,43 \pm 1,50$ gün, $p=0,031$). ÇYBÜ'de yatan ikişer hastanın yatış süresi influenza pozitif hastalarda biraz daha uzun olsa da ($12,33 \pm 6,03$ e karşı $7,0 \pm 3,60$) gruplar arasındaki fark anlamlı düzeyde bulunmadı ($p=0,259$).

Çalışmamızda influenza alt tiplerine göre yapılan değerlendirmede İnfluenza A, İnfluenza B ye göre daha fazla pozitif. Literatürde benzer şekilde %65 İnfluenza A, %35 İnfluenza B bulunmuş (133). Başka bir çalışmada 2 yaş altındaki influenza pozitif hastalardan %61,7'i İnfluenza A, %38,2'i İnfluenza B sonuçlanmış (161). Her iki çalışma da bizim çalışmamızla uyumlu sonuçlar içermekte olup İnfluenza A sıklığı

daha yüksektir.

Çalışmamızda İnfluenza A ile İnfluenza B arasında yaş ve çeşitli klinik parametreler açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Her iki grupta da erkek hastaların oranı kız hastalara göre hafifçe daha yüksek çıksa da anlamlı değildi. Literatürde ise İnfluenza B pozitif olanların ortanca yaşı, İnfluenza A pozitif gruptan anlamlı derecede yüksek bulunmuş ($p=0,002$), cinsiyet dağılımlarında ise erkeklerin oranı her iki grupta da yüksek olmakla birlikte gruplar arası oran benzer bulunmuş (161).

Çalışmamızda influenza alt tipleri için başvuru ayları incelendiğinde, İnfluenza A pozitif hastaların çoğunluğu ocak ayında başvurdu, İnfluenza B pozitif hastaların ocak ayında düşük olduğu ve daha çok şubat, mart ve nisan aylarında yoğunlaştığı görüldü ($p<0,001$). Bu bulgu, iki grup arasındaki başvuru aylarının dağılımında anlamlı bir farklılık olduğunu ortaya koydu. Literatürde benzer çalışmada yıllara göre hasta dağılımı ve influenza alt tipleri farklılık göstermekle birlikte, genel olarak hasta yoğunluğu en sık ocak-mart aylarında olmuş (133).

Çalışmamızda İnfluenza A pozitif hastalarda %27,9 oranı ile febril nöbet ($p=0,034$) daha sıktı. İnfluenza B pozitif hastalarda ise bronşiolit sıklığında %38,7 oranı ile istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar ($p=0,024$) gözlemlendi. Bu bulgular, İnfluenza B olanlarda bronşiolit gelişme riskinin daha yüksek olduğunu; İnfluenza A olanlarda nöbet gelişiminin daha sık olduğunu gösterdi. Literatürdeki çalışmalarda influenza altı tipleri ile febril nöbet ilişkisi birkaç çalışmada incelenmiş (133,161). Acar ve ark. nın çalışmasında bronşiolit görülme oranı İnfluenza B pozitif olanlarda %25,7 olup istatistiksel anlamlılık bulunmamış (133). Kılıç ve ark. nın çalışmasında febril nöbet İnfluenza B olanlarda daha yüksek oranda bulunmuş ancak anlamlı düzeyde değilmiş. Çalışmalarda febril nöbet ve bronşiolit görülme oranlarında iki grup arasında anlamlı farklar görülmemiş olup, influenza alt tipleri arasında febril nöbet sıklığını artırdığı veya bronşiolite yatkınlık oluşturduğuna dair daha detaylı araştırmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda İnfluenza A ve İnfluenza B açısından diğer klinik semptomlar ve fizik muayene bulguları ve akut tanılar değerlendirildiğinde, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Her iki grupta da ateş yüksek oranlarda gözlemlendi (%97,0). Her iki alt tipte de en sık görülen başvurudaki akut tanı ÜSYE oldu (%82,8).

6. SONUÇLAR

Çalışmamıza 01 Temmuz 2022 – 01 Temmuz 2024 tarihleri arasında Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne solunum yolu enfeksiyonu semptomlarıyla başvuran ve nazofarengeal sürüntü örneğinde RSV veya influenza pozitif olan 1 ay-24 ay arası 125 hasta dahil edildi.

1. Hastaların 71'i erkek (%56,8), 54'ü (%43,2%) kadın olmak üzere yaşları 1ay ile 24 ay arasında olan toplam 125 çocuk hastanın ortalama yaşları $11.6 \pm 7,2$ ay bulundu.
2. Hastaların %20,8'inde (26/125) RSV pozitif, %79,2'sinde ise (99/125) İnfluenza pozitifliği saptandı. İnfluenza tiplerine göre, tüm hastaların %54,4'ünde (68/125) İnfluenza A, %24,8'inde (31/125) İnfluenza B pozitif bulundu.
3. Hastaların semptom ve bulgularına göre %94,4'ünde (118/125) ateş, %80,0'inde (100/125) öksürük, %65,6'sında (82/125) beslenmede azalma, %32,8'inde (41/125) burun akıntısı, %23,2'sinde (29/125) takipne, %20,8'inde (26/125) wheezing, %18,4'ünde (23/125) oksijen ihtiyacı, %17,6'sında (22/125) taşikardi, %13,6'sında (17/125) kusma, %11,2'sinde (14/125) ishal, %4,0'ında (5/125) stridor mevcuttu.
4. Hastaların akut tanıları %79,2'sinde (99/125) üst solunum yolu enfeksiyonu, %31,2'sinde (39/125) bronşiolit, %19,2'sinde (24/125) nöbet, %11,2'sinde (14/125) gastroenterit, %9,6'sında (12/125) pnömoni, %3,2'sinde (4/125) otit, %3,2'sinde (4/125) idrar yolu enfeksiyonu, %1,6'sında (2/125) miyokardit ve %0,8'inde (1/125) konjonktivit idi.
5. Hastaların kronik sistem hastalıkları kardiyak sistem %7,2 (9/125), solunum sistemi %3,2 (4/125), metabolik sistem %1,6 (2/125), endokrin sistem %2,4 (3/125), genetik bozukluklar %4,0 (5/125) ile ilgiliydi.
6. Hastalarda nötropeni %7,2 (9/125), lenfopeni %4,8 (6/125), trombositopeni %3,3 (4/125), trombositoz %19,2 (24/125) bulundu. PAAG (posteroanterior akciğer grafisi) bulgusu olmayan hastaların oranı %51,2 (64/125) iken, %42,4 (53/125) hastada

parakardiyak belirginleşme vardı.

7. Servise yatış %28,8 (36/125) oranında olup, %3,2'si (4/125) Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi'ne (ÇYBÜ) yatırıldı. İnvaziv mekanik ventilasyon %2,4 (3/125), non-invaziv mekanik ventilasyon uygulanan hastalar da %2,4 (3/125) oranında bulundu. Yüksek Akışlı Nazal Kanül Oksijenasyon (YANKO) yapılan hasta oranı %4,8 (6/125) idi.
8. Komplikasyon açısından hastaların hiçbirinde menenjit gelişmedi (0/125). Pnömoni %6,4 (8/125), sepsis %3,2 (4/125) idrar yolu enfeksiyonu (İYE) %1,6 (2/125), multipl organ yetmezliği %1,6 (2/125), kan transfüzyonu yapılan hasta oranı %1,6 (2/125) olup, şok %0,8 (1/125) hastada gelişti.
9. RSV grubun ortanca yaşı 10 ay (IQR: 3-14) iken, RSV negatif grupta ortanca yaş 12 ay (IQR: 6-18) bulundu. Gruplar arasındaki yaş farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,069).
10. Hastalar en sık Ocak (%32,0) ayında hastaneye başvurdu. Kış ayları olan Aralık-Ocak ve şubat aylarında başvurular daha sıklı. RSV ve İnfluenza arasında aylar açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,085). Ancak ocak ayında influenza daha yüksekken (mayıs), RSV mart ve mayıs aylarında daha sıklı (sırasıyla %19,2 ve %15,4).
11. Ateş, RSV'de %84,6 görülürken, influenzada %97,0 olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,034).
12. Öksürük RSV'de %96,2 ile influenzadan (%75,8) daha sıklı görüldü (p=0,021). Wheezing RSV'de belirgin şekilde daha fazla oranda saptandı (%46,2 vs. %14,1, p<0,001). Burun akıntısı RSV'de %53,8, influenzada %27,3 görüldü ve bu fark anlamlı bulundu (p=0,010). Benzer şekilde takipne RSV'de daha sıklı izlendi (%42,3 vs. %18,2, p=0,009).
13. RSV'de oksijen ihtiyacı %42,3 ile influenzaya %12,1 kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterdi (p<0,001). Taşikardi de RSV pozitif hastalarda daha sıklı saptandı (%30,8 vs. %14,1, p=0,048).
14. Alt solunum yolu enfeksiyonları arasında bronşiolit RSV pozitif grupta %57,7,

influenzada %24,2 oranında görüldü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,001$). Pnömoni insidansı RSV pozitif hastalarda %19,3, influenza pozitif hastalarda %7,1, aradaki fark anlamlılık sınırında bulundu ($p=0,083$).

15. Kronik hastalığı olan hastalarda RSV'nin farklı organ sistemlerini etkileme potansiyelinin, influenza pozitif hastalarla kıyaslandığında belirgin bir fark yaratmadığı gösterildi.
16. RSV'de servis yatış oranı %53,8 (14/26) iken, influenzada %22,2 (22/99) bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,002$). RSV olan hastaların daha sık hastaneye yatırıldığını, ancak influenza pozitif hastalara kıyasla yoğun bakım ihtiyacının benzer olduğunu göstermekteydi. Çünkü Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi (ÇYBÜ) yatış oranları açısından iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,144$).
17. İnvaziv mekanik ventilasyon (IMV), noninvaziv mekanik ventilasyon (NIMV) ve yüksek akımlı nazal kanülle oksijenasyon (YANKO) oranları RSV ve influenzada benzer bulunmuş, bu destek tedavilerinin kullanımında belirgin bir fark gözlenmedi.
18. RSV pozitif hastalarda komplikasyon olarak pnömoni gelişim oranı %15,4 (4/26) iken, influenzada %4,0 (4/99) olarak saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,035$). Diğer komplikasyon gelişimleri açısından anlamlı fark yoktu.
19. RSV'de wheezing, burun akıntısı, takipne, taşikardi ve oksijen ihtiyacı gibi solunum sistemi ile ilişkili semptomlar ve bulgular influenzaya göre daha yüksek oranda izlendi. İnfluenzada ise başvuru şikayetlerinden ateşin daha sık olduğu görüldü.
20. Beyaz küre sayısı, RSV'de daha yüksekti ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,162$). Nötrofil ve lenfosit sayıları da sırasıyla $p=0,608$ ve $p=0,147$ anlamlı bir fark göstermedi. RSV'de nötrofil ve lenfosit daha yüksek bulursa da anlamlı değildi. Monosit sayısında gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,271$). Trombosit sayıları RSV'de daha yüksek olmasına karşın bu fark da istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı ($p=0,085$).
21. CRP düzeyleri RSV'de anlamlı derecede daha yüksek bulundu 10,35 [IQR: 2-16,16] vs. 3,61 [IQR: 0,98-10,45], $p=0,012$), bu da RSV enfeksiyonunun daha belirgin bir

inflamatuvar yanıt ile ilişkili olduğunu düşündürdü. Prokalsitonin düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,355$).

22. Nötrofil-lenfosit oranı (NLR) ve trombosit-lenfosit oranı (PLR) açısından da anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,613$ ve $p=0,861$). Ayrıca, Sistemik inflamatuvar yanıt indeksi (SIRI) düzeyleri influenzada daha yüksek saptansa da aradaki fark istatistiksel anlamlı düzeyde değildi ($p=0,112$) Sistemik immün inflamasyon indeksi (SII) değeri ise influenzada (172,8) RSV'ye kıyasla (132,1) anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0,049$). Son olarak, Pan-immün inflamasyon değeri (PIV) ise RSV ve influenzada benzer düzeylerde saptandı ($p=0,224$).
23. İnfluenza tiplerine göre ise, tüm hastaların %54,4'ünde (68/125) İnfluenza A, %24,8'inde ise (31/125) İnfluenza B pozitifliği saptandı.
24. İnfluenza A ve İnfluenza B'de medyan yaş 12 aydı ve her ikisinde de erkek cinsiyette daha fazlaydı.
25. İnfluenza A çoğu ocak ayında (ocak), influenza B başvuruların ocak ayında düşük (%9,7) daha çok Şubat (%16,1), Mart (%16,1) ve Nisan (%16,1) aylarında yoğunlaştığı görüldü ($p<0,001$). Bu bulgu, iki grup arasındaki başvuru aylarının dağılımında anlamlı bir farklılık olduğunu ortaya koydu.
26. İnfluenza A'nın %27,9'unda febril nöbet görülürken, influenza B'de %9,7 olarak bulunmuştur ($p=0,034$). Bronşiolit oranı influenza A'da %17,6 iken, influenza B 'de %38,7'ye yükselmiştir ($p=0,024$). Bu bulgular, influenza B'de bronşiolit gelişme riskinin daha yüksek olduğunu ve nöbet insidansının influenza A'da daha sık olduğunu gösterdi.
27. İnfluenza A ve İnfluenza B'de ateş yüksek oranlarda gözlenmiş olup (%97,0), en sık görülen akut tanı ÜSYYE idi (%82,8).
28. Kronik hastalığı etkilenme oranı İnfluenza A ve İnfluenza B için benzerdi. Solunum desteği ihtiyacı açısından da anlamlı fark yoktu.
29. İnfluenza A ve İnfluenza B pozitif hastalar arasında tam kan sayımı laboratuvar parametreleri açısından anlamlı bir fark gözlenmedi.

7. KAYNAKLAR

1. Özkaya-Parlakay A, Gülhan B, Bedir-Demirdağ T, Kanık-Yüksek S. Viral Etiology of Bronchiolitis Among Pediatric Patients. *Pediatr Infect Dis J*. 2019 Sep;38(9):e233. doi: 10.1097/INF.0000000000002382. PMID: 31408060.
2. GBD 2017 Lower Respiratory Infections Collaborators. Quantifying risks and interventions that have affected the burden of lower respiratory infections among children younger than 5 years: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Infect Dis*. 2020 Jan;20(1):60-79. doi:10.1016/S1473-3099(19)30410-4. Epub 2019 Oct 31. PMID: 31678026; PMCID: PMC7185492.
3. Zhu G, Xu D, Zhang Y, Wang T, Zhang L, Gu W et al. Epidemiological characteristics of four common respiratory viral infections in children. *Virology*. 2021 Jan 6;18(1):10. doi: 10.1186/s12985-020-01475-y. PMCID: PMC7787583.
4. Lukšić I, Kearns PK, Scott F, Rudan I, Campbell H, Nair H. Viral etiology of hospitalized acute lower respiratory infections in children under 5 years of age—a systematic review and meta-analysis. *Croat Med J*. 2013;54(2):122–134. doi: 10.3325/cmj.2013.54.122. PMID: 23630140; PMCID: PMC3641872.
5. Pneumonia Etiology Research for Child Health (PERCH) Study Group. Causes of severe pneumonia requiring hospital admission in children without HIV infection from Africa and Asia: the PERCH multi-country case control study. *Lancet*. 2019 Aug 31;394(10200):757-779. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30721-4. Epub 2019 Jun 27. Erratum in: *Lancet*. 2019 Aug 31;394(10200):736. PMID: 31257127; PMCID: PMC6727070.
6. Arriola CS, Kim L, Langley G, Anderson EJ, Openo K, Martin AM, Lynfield R, Bye E, Como-Sabetti K, Reingold A, Chai S, Daily P, Thomas A, Crawford C, Reed C, Garg S, Chaves SS. Estimated Burden of Community-Onset Respiratory Syncytial Virus-Associated Hospitalizations Among Children Aged <2 Years in the United States, 2014-15. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2020 Nov 10;9(5):587-595. doi: 10.1093/jpids/piz087. PMID: 31868913; PMCID: PMC7107566.
7. Hall CB, Geiman JM, Douglas RG, Meagher MP. Control of nosocomial respiratory syncytial viral infections. *Pediatrics*. 1978; 62:728–32. PMID:724317.
8. Kaler J, Hussain A, Patel K, Hernandez T, Ray S. Respiratory Syncytial Virus: A Comprehensive Review of Transmission, Pathophysiology, and Manifestation. *Cureus*. 2023 Mar 18;15(3):e36342. doi: 10.7759/cureus.36342. PMID: 37082497; PMCID: PMC10111061.
9. Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, et al. RSV Global Epidemiology Network. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet*. 2017; 390: 946-58.
10. The World Health Organization. Available at: [https://cdn.who.int/media/docs/defaultsource/biologicals/vaccinestandardization/respiratory-syncytial-virus_\(rsv\)\(vaccines/annex_2_rsv_vaccines_trs_1024.pdfsfvrsn=5d7aefa\)](https://cdn.who.int/media/docs/defaultsource/biologicals/vaccinestandardization/respiratory-syncytial-virus_(rsv)(vaccines/annex_2_rsv_vaccines_trs_1024.pdfsfvrsn=5d7aefa)) (Accessed date: October 5, 2021).
11. Antonova EN, Rycroft CE, Ambrose CS, Heikkinen T, Principi N. Burden of paediatric influenza in Western Europe: A systematic review. *BMC Public Health [Internet]*. 2012;12(1):1. Available from: BMC

Public Health

12. Kondrich J, Rosenthal M. Influenza in children. *Curr Opin Pediatr*. 2017;29(3):297–302.
13. Putri WCWS, Muscatello DJ, Stockwell MS, Newall AT. Economic burden of seasonal influenza in the United States. *Vaccine* [Internet]. 2018;36(27):3960–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.05.057>
14. Coller RJ, Webber S. COVID-19 and the well-being of children and families. *Pediatrics*. 2020;146(4):2020–1.
15. Kamath KR, Feldman RA, Rao PS, Webb JK. Infection and disease in a group of South India families. II. General morbidity patterns in families and family members. *American journal of epidemiology*. 1969;89(4):375-83. Epub1969/04/01. PubMed PMID: 5778926
16. Black RE, Morris SS, Bryce J. Where and why are 10 million children dying every year? *Lancet*. 2003;361(9376):2226-34. Epub 2003/07/05. doi: 10.1016/S0140- 6736(03)13779-8. PubMed PMID: 12842379.
17. Williams BG, Gouws E, Boschi-Pinto C, Bryce J, Dye C. Estimates of world-wide distribution of child deaths from acute respiratory infections. *The Lancet Infectious diseases*. 2002;2(1):25-32. Epub 2002/03/15. PubMed PMID: 11892493.
18. Bryce J, Boschi-Pinto C, Shibuya K, Black RE. WHO estimates of the causes of death in children. *Lancet*. 2005;365(9465):1147-52. Epub 2005/03/30. doi:10.1016/S0140 6736(05)71877-8. PubMed PMID: 15794969.
19. Denny FW, Jr. The clinical impact of human respiratory virus infections. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1995;152(4 Pt 2):S4-12. Epub 1995/10/01. doi: 10.1164/ajrcm/152.4_Pt_2.S4. PubMed PMID: 7551411.
20. Berman S. Otitis media in children. *The New England journal of medicine*. 1995;332(23):1560-5. Epub 1995/06/08. doi: 10.1056/NEJM199506083322307. PubMed PMID: 7739711.
21. Heikkinen T, Jarvinen A. The common cold. *Lancet*. 2003;361(9351):51-9. Epub 2003/01/09. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12162-9. PubMed PMID: 12517470.
22. Akşit S. Akut Solunum Yolu Enfeksiyonları- 1. *Türk Tabipleri Birliği Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi* 2002;11(4):134.<http://www.ttb.org.tr/STED/sted0402/akut.pdf#82>
23. Cots JM, Alos JI, Barcena M, Boleda X, Canada JL, Gomez N, et al. Recommendations for management of acute pharyngitis in adults. *Acta otorrinolaringologica espanola*. 2015;66(3):159-70. Epub 2015/03/17. doi: 10.1016/j.otorri.2015.01.001. PubMed PMID: 25772389.
24. Pfoh E, Wessels MR, Goldmann D, Lee GM. Burden and economic cost of group A streptococcal pharyngitis. *Pediatrics*. 2008;121(2):229-34. Epub 2008/02/05. doi: 10.1542/peds.2007-0484. PubMed PMID: 18245412.
25. <http://pediatrics.aappublications.org/content/113/5/1451.long>, pubmed/15121972
26. Helenius KK, Laine MK, Tahtinen PA, Lahti E, Ruohola A. Tympanometry in discrimination of otoscopic diagnoses in young ambulatory children. *The Pediatric infectious disease journal*. 2012;31(10):1003-6. Epub 2012/05/18. doi:10.1097/INF.0b013e31825cac94. PubMed PMID: 22592519.
27. Wald ER. Microbiology of acute and chronic sinusitis in children and adults. *The American journal of the medical sciences*. 1998;316(1):13-20. Epub 1998/07/22. PubMed PMID: 9671039.

28. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/en/>.: World Health Organization. Factsheet: Pneumonia. Secondary Factsheet: Pneumonia.; 2013. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/en/>.
29. Walker CL, Rudan I, Liu L, Nair H, Theodoratou E, Bhutta ZA, et al. Global burden of childhood pneumonia and diarrhoea. *Lancet*. 2013;381(9875):1405-16. Epub 2013/04/16. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60222-6. PubMed PMID:23582727.
30. Rudan I, O'Brien KL, Nair H, Liu L, Theodoratou E, Qazi S, et al. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia in 2010: estimates of incidence, severe morbidity, mortality, underlying risk factors and causative pathogens for 192 countries. *Journal of global health*. 2013;3(1):010401. Epub 2013/07/05. doi: 10.7189/jogh.03.010401. PubMed PMID: 23826505; PubMed Central PMCID: PMC3700032.
31. Liu L, Oza S, Hogan D, Perin J, Rudan I, Lawn JE, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000-13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis. *Lancet*. 2015;385(9966):430-40. Epub 2014/10/05. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61698-6. PubMed PMID: 25280870.
32. Waters D, Theodoratou E, Campbell H, Rudan I, Chopra M. Optimizing community case management strategies to achieve equitable reduction of childhood pneumonia mortality: An application of Equitable Impact Sensitive Tool (EQUIST) in five low- and middle-income countries. *Journal of global health*. 2012;2(2):020402. Epub 2013/01/05. doi: 10.7189/jogh.02.020402. PubMed PMID: 23289077; PubMed Central PMCID: PMC3529311.
33. van den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J, Kuiken T, de Groot R, Fouchier RA, et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nature medicine*. 2001;7(6):719-24. Epub 2001/06/01. doi: 10.1038/89098. PubMed PMID: 11385510.
34. Pavia AT. Viral infections of the lower respiratory tract: old viruses, new viruses, and the role of diagnosis. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2011;52 Suppl 4:S284-9. Epub 2011/04/06. doi: 10.1093/cid/cir043. PubMed PMID: 21460286; PubMed Central PMCID: PMC3106235.
35. Ruuskanen O, Lahti E, Jennings LC, Murdoch DR. Viral pneumonia. *Lancet*. 2011;377(9773):1264-75. Epub 2011/03/26. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61459. PubMed PMID: 21435708.
36. Bordley WC, Viswanathan M, King VJ, Sutton SF, Jackman AM, Sterling L, et al. Diagnosis and testing in bronchiolitis: a systematic review. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2004;158(2):119-26. Epub 2004/02/06. doi: 10.1001/archpedi.158.2.119. PubMed PMID: 14757603.
37. Korppi M. Community-acquired pneumonia in children: issues in optimizing antibacterial treatment. *Paediatric drugs*. 2003;5(12):821-32. Epub 2003/12/09. PubMed PMID: 14658923.
38. File TM, Jr., Marrie TJ. Burden of community-acquired pneumonia in North American adults. *Postgraduate medicine*. 2010;122(2):130-41. Epub 2010/03/06. doi: 10.3810/pgm.2010.03.2130. PubMed PMID: 20203464.
39. De Wals P, Robin E, Fortin E, Thibeault R, Ouakki M, Douville-Fradet M. Pneumonia after implementation of the pneumococcal conjugate vaccine program in the province of Quebec, Canada. *The Pediatric infectious disease journal*. 2008;27(11):963-8. Epub 2008/10/11. doi: 10.1097/INF.0b013e31817cf76f. PubMed PMID: 18845982.
40. Simoes EAF, Cherian T, Chow J, Shahid-Salles SA, Laxminarayan R, John TJ. Acute Respiratory Infections in Children. In: nd, Jamison DT, Breman JG, Measham AR, Alleyne G, Claeson M, et al., editors. *Disease Control Priorities in Developing Countries*. Washington (DC)2006.

41. Madhi SA, Petersen K, Madhi A, Khoosal M, Klugman KP. Increased disease burden and antibiotic resistance of bacteria causing severe community-acquired lower respiratory tract infections in human immunodeficiency virus type 1-infected children. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2000;31(1):170-6. Epub 2000/07/29. doi: 10.1086/313925. PubMed PMID: 10913417.
42. John TJ, Cherian T, Steinhoff MC, Simoes EA, John M. Etiology of acute respiratory infections in children in tropical southern India. *Reviews of infectious diseases*. 1991;13 Suppl 6:S463-9. Epub 1991/05/01. PubMed PMID: 1862277.
43. Ghafoor A, Nomani NK, Ishaq Z, Zaidi SZ, Anwar F, Burney MI, et al. Diagnoses of acute lower respiratory tract infections in children in Rawalpindi and Islamabad, Pakistan. *Reviews of infectious diseases*. 1990;12 Suppl 8:S907-14. Epub 1990/11/01. PubMed PMID: 2270413.
44. Stensballe LG, Devasundaram JK, Simoes EA. Respiratory syncytial virus epidemics: the ups and downs of a seasonal virus. *The Pediatric infectious disease journal*. 2003;22(2Suppl):S21-32. Epub 2003/04/03. doi:10.1097/01.inf.0000053882.70365.c9. PubMed PMID: 12671449.
45. Kocabaş E, Ersöz DD, Karakoç F, Tanır G, Cengiz AB, D. G, et al. *Çocuklarda Toplumda Gelişen Pnömoni Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu Cep Kitabı*2010.
46. Stein RT, Marostica PJ. Community-acquired pneumonia. *Paediatric respiratory reviews*. 2006;7 Suppl 1:S136-7. Epub 2006/06/27. doi: 10.1016/j.prrv.2006.04.221. PubMed PMID: 16798540.
47. van den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J, Kuiken T, de Groot R, Fouchier RA, et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nature medicine*. 2001;7(6):719-24. Epub 2001/06/01. doi: 10.1038/89098. PubMed PMID: 11385510.
48. Sieminska A, Kuziemski K. Respiratory bronchiolitis-interstitial lung disease. *Orphanet journal of rare diseases*. 2014;9:106. Epub 2014/07/12. doi:84 10.1186/s13023-014-0106-8. PubMed PMID: 25011486; PubMed Central PMCID: PMC4227129.
49. Schroeder AR, Mansbach JM. Recent evidence on the management of bronchiolitis. *Current opinion in pediatrics*. 2014;26(3):328-33. Epub 2014/04/18. doi: 10.1097/MOP.0000000000000090. PubMed PMID: 24739493; PubMed Central PMCID: PMC4552182.
50. Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics*. 2006;118(4):1774-93. Epub 2006/10/04. doi: 10.1542/peds.2006-2223. PubMed PMID: 17015575.
51. Mansbach JM, Piedra PA, Teach SJ, Sullivan AF, Forgey T, Clark S, et al. Prospective multicenter study of viral etiology and hospital length of stay in children with severe bronchiolitis. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2012;166(8):700-6. Epub 2012/04/05. doi: 10.1001/archpediatrics.2011.1669. PubMed PMID: 22473882; PubMed Central PMCID: PMC3394902.
52. Kanık A, Eliaçık K, Koyun B, İnce OT, Derici YK, Yılmaz NÖ, Çiftdoğan DY. Viral etiology of acute bronchiolitis in hospitalized infants and the effect on clinical course. *Cocuk Enfeksiyon Derg*. 2016;10(3):93-98.
53. Morris JA, Blount RE, Savage RE. Recovery of Cytopathogenic Agent from Chimpanzees with Goryza. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med*. 1956;92(3):544-549.
54. 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(3):281-290.

55. Glezen WP, Taber LH, Frank AL, Kasel JA. Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. *Am J Dis Child*. 1986;140(6):543–546.
56. Shang Z, Tan S, Ma D. Respiratory syncytial virus: from pathogenesis to potential therapeutic strategies. *Int J Biol Sci*. 2021 Sep 27;17(14):40734091.
57. Chatterjee A, Mavunda K, Krilov LR. Current State of Respiratory Syncytial Virus Disease and Management. *Infect Dis Ther*. 2021 Mar;10(Suppl 1):5-16.
58. Hall CB, Walsh EE, Schnabel KC, Long CE, McConnochie KM, Hildreth SW, Anderson LJ. Occurrence of groups A and B of respiratory syncytial virus over 15 years: associated epidemiologic and clinical characteristics in hospitalized and ambulatory children. *J Infect Dis*. 1990 Dec;162(6):1283-90.
59. Ke Z, Dillard RS, Chirkova T, Leon F, Stobart CC, Hampton CM, Strauss JD, Rajan D, Rostad CA, Taylor JV, Yi H, Shah R, Jin M, Hartert TV, Peebles RS Jr, Graham BS, Moore ML, Anderson LJ, Wright ER. The Morphology and Assembly of Respiratory Syncytial Virus Revealed by Cryo-Electron Tomography. *Viruses*. 2018. 10(8).
60. Chatterjee S, Luthra P, Esaulova E, Agapov E, Yen BC, Borek DM, Edwards MR, Mittal A, Jordan DS, Ramanan P, Moore ML, Pappu RV, Holtzman MJ, Artyomov MN, Basler CF, Amarasinghe GK, Leung DW. Structural basis for human respiratory syncytial virus NS1-mediated modulation of host responses. *Nat Microbiol*. 2017;2:17101.
61. Tressler RJ, Updyke TV, Yeatman T, Nicolson GL. Extracellular annexin II is associated with divalent cation-dependent tumor cell-endothelial cell adhesion of metastatic RAW117 large-cell lymphoma cells. *J Cell Biochem*. 1993;53(3):265-276.
62. Malhotra R, Ward M, Bright H, Priest R, Foster Martyn R, Hurlle M, Blair E, Bird M. Isolation and characterisation of potential respiratory syncytial virus receptor(s) on epithelial cells. *Microbes Infect*. 2003;5(2):123–133.
63. Techaarpornkul S, Barretto N, Peebles ME. Functional analysis of recombinant respiratory syncytial virus deletion mutants lacking the small hydrophobic and/or attachment glycoprotein gene. *J Virol*. 2001;75(15):6825–6834.
64. Molteni M, Gemma S, Rossetti C. The Role of Toll-Like Receptor 4 in Infectious and Noninfectious Inflammation. *Mediators Inflamm*. 2016;2016:6978936.
65. Behera AK, Matsuse H, Kumar M, Kong X, Lockey RF, Mohapatra SS. Blocking intercellular adhesion molecule-1 on human epithelial cells decreases respiratory syncytial virus infection. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001;280(1):188–195.
66. Currier MG, Lee S, Stobart CC, Hotard AL, Villenave R, Meng J, Pretto CD, Shields MD, Nguyen MT, Todd SO, Chi MH, Hammonds J, Krumm SA, Spearman P, Plemper RK, Sakamoto K, Peebles RS Jr, Power UF, Moore ML. EGFR Interacts with the Fusion Protein of Respiratory Syncytial Virus Strain 2-20 and Mediates Infection and Mucin Expression. *PLoS Pathog*. 2016;12(5):e1005622.
67. Piedimonte G, Perez MK. Respiratory syncytial virus infection and bronchiolitis Pediatrics in review. 2014;35(12):519-30. Epub 2014/12/03. doi: 10.1542/pir.35-12-519. PubMed PMID: 25452661; PubMed Central PMCID: PMC5029757.
68. Villenave R, Shields MD, Power UF. Respiratory syncytial virus interaction with human airway epithelium. *Trends in microbiology*. 2013;21(5):238-44. Epub 2013/03/26. doi: 10.1016/j.tim.2013.02.004. PubMed PMID: 23523320.
69. Chu HY, Kuypers J, Renaud C, Wald A, Martin E, Fairchok M, et al. Molecular epidemiology of respiratory syncytial virus transmission in childcare. *Journal of clinical virology : the official*

- publication of the Pan American Society for Clinical Virology. 2013;57(4):343-50. Epub 2013/05/21. doi: 10.1016/j.jcv.2013.04.011. PubMed PMID: 23684816; PubMed Central PMCID: PMC3800193.
70. Kim TH, Lee HK. Innate immune recognition of respiratory syncytial virus infection. *BMB reports*. 2014;47(4):184-91. Epub 2014/02/27. PubMed PMID: 24568879; PubMed Central PMCID: PMC4163887.
 71. Melero JA, Moore ML. Influence of respiratory syncytial virus strain differences on pathogenesis and immunity. *Current topics in microbiology and immunology*. 2013;372:59-82. Epub 2013/12/24. doi: 10.1007/978-3-642-38919-1_3. PubMed PMID: 24362684; PubMed Central PMCID: PMC4880365.
 72. Borchers AT, Chang C, Gershwin ME, Gershwin LJ. Respiratory syncytial virus—a comprehensive review. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2013;45(3):331 Epub 2013/04/12. doi: 10.1007/s12016-013-8368-9. PubMed PMID: 23575961.
 73. Zhang J, Weng K, Mei X, Zhang B, Zheng Y, Ke Z, et al. [Correlation between the numbers of peripheral blood dendritic cells and the clinical manifestations in children with respiratory syncytial virus bronchiolitis]. *Xi bao yu fen zi mian yi xue za zhi = Chinese journal of cellular and molecular immunology*. 2013;29(7):748- 50. Epub 2013/07/11. PubMed PMID: 23837988.
 74. Oshansky CM, Thomas PG. The human side of influenza. *Journal of leukocyte biology*. 2012;92(1):83-96. Epub 2012/03/01. doi: 10.1189/jlb.1011506. PubMed PMID: 22362872; PubMed Central PMCID: PMC3382310.
 75. World Health Organization. Influenza (seasonal)—Fact sheet No 211 2014. Available from: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/.85
 76. Salomon R, Webster RG. The influenza virus enigma. *Cell*. 2009;136(3):402-10. Epub 2009/02/11. doi: 10.1016/j.cell.2009.01.029. PubMed PMID: 19203576; PubMed Central PMCID: PMC2971533.
 77. Morens DM, Taubenberger JK. Understanding influenza backward. *Jama*. 2009;302(6):679-80. Epub 2009/08/13. doi: 10.1001/jama.2009.1127. PubMed PMID: 19671909; PubMed Central PMCID: PMC2778482.
 78. Kandun IN, Wibisono H, Sedyaningsih ER, Yusharmen, Hadisoedarsuno W, Purba W, et al. Three Indonesian clusters of H5N1 virus infection in 2005. *The New England journal of medicine*. 2006;355(21):2186-94. Epub 2006/11/25. doi: 10.1056/NEJMoa060930. PubMed PMID: 17124016.
 79. Ghebrehewet S, MacPherson P, Ho A. Influenza. *BMJ*. 2016;355:i6258. Epub 2016/12/09. doi: 10.1136/bmj.i6258. PubMed PMID: 27927672; PubMed Central PMCID: PMC5141587 that we have no competing interests.
 80. Kreijtz JH, de Mutsert G, van Baalen CA, Fouchier RA, Osterhaus AD, Rimmelzwaan GF. Cross-recognition of avian H5N1 influenza virus by human cytotoxic T-lymphocyte populations directed to human influenza A virus. *Journal of virology*. 2008;82(11):5161-6. Epub 2008/03/21. doi: 10.1128/JVI.02694-07. PubMed PMID: 18353950; PubMed Central PMCID: PMC2395172.
 81. Ralston S, et al. Klinik Uygulama Kılavuzu: Bronşiolitin Teşhisi, Yönetimi ve Önlenmesi. *Pediatrici*, 2014; 134 (5): e1474-e1502. Erişim tarihi: 28 Ekim 2014, <http://pediatrics.aapublications.org/content/134/5/e1474.full> [PubMed]

82. Ralston S, et al. Klinik Uygulama Kılavuzu: Bronşiolitin Teşhisi, Yönetimi ve Önlenmesi. *Pediatric*, 2014; 134 (5): e1474-e1502. Erişim tarihi: 28 Ekim 2014, <http://pediatrics.aappublications.org/content/134/5/e1474.full> [PubMed]
83. Ventre K, Randolph A. Ribavirin for respiratory syncytial virus infection of the lower respiratory tract in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev* 2004: CD 000181.
84. World Health Organization, Influenza vaccine viruses and reagents <https://www.who.int/teams/global-influenza-programme/vaccines> 20.02.2024
85. Yu-Chia Hsieh, Tsung-Zu Wu ^a, Ding-Ping Liu ^b, Pei-Lan Shao ^c, Luan-Yin Chang^d, Chun- Yi Lu ^d, Influenza Pandemics: Past, Present and Future <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16440064/>
86. Morens, David M. MD; Taubenberger, Jeffery K. MD, PhD; Harvey, Hillery A. PhD; Memoli, Matthew J. MD, MS. The 1918 influenza pandemic: Lessons for 2009 and the future. *Critical Care Medicine* 38():p e10-e20, April 2010. | DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181ceb25b
87. ŞANLI, Kamuran. "İnfluenza virüsü ve domuz gribi." *Jinekoloji obstretrik pediatri dergisi* 2.1 (2010): 4-12.
88. Francis, M.E.; King, M.L.; Kelvin, A.A. Back to the Future for Influenza Preimmunity- Looking Back at Influenza Virus History to Infer the Outcome of Future Infections. *Viruses* **2019**, *11*, 122. <https://doi.org/10.3390/v11020122>
89. T.C Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Available from: <https://grip.gov.tr/tr/influenza-vaka-yonetim-algoritmasi>.
90. ÜNER, Sarp; OKYAY, Pınar. TÜRKİYE SAĞLIK RAPORU-2020.Bakanlık LIK, Ba D. Haftalık İnfluenza (Grip) Sürveyans Raporu. 2020;
91. Fitzner J, Qasmieh S, Mounts AW, Alexander B, Besselaar T, Briand S, et al. Revision of clinical case definitions: influenza-like illness and severe acute respiratory infection. *Bull World Health Organ*. 2018;96(2):122-8.
92. World Health Organization. *GISRS sentinel surveillance for COVID-19: frequently asked questions (FAQ)*, 31 July 2020. No. WHO/2019-nCoV/influenza/FAQ/2020.1. World Health Organization, 2020.
93. Havers FP, Campbell AJP. Chapter 285-Influenza Viruses. In: *Nelson Textbook of Pediatrics*. Twenty-first ed: Elsevier Inc.; 2020. p. 1727-32.
94. McGeer A, Green KA, Plevneshi A, Shigayeva A, Siddiqi N, Raboud J et al. Toronto Invasive Bacterial Diseases Network. Antiviral therapy and outcomes of influenza requiring hospitalization in Ontario, Canada. *Clin Infect Dis*. 2007 Dec 15;45(12):1568-75. doi: 10.1086/523584. PMID: 18190317.
95. Lee N, Cockram CS, Chan PK, Hui DS, Choi KW, Sung JJ. Antiviral treatment for patients hospitalized with severe influenza infection may affect clinical outcomes. *Clin Infect Dis*. 2008 Apr 15;46(8):1323-4. doi: 10.1086/533477. PMID: 18444878.
96. Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, Englund JA, File TM, Fry AM, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2019;68(6):e1-e47

97. CDC. Seasonal Influenza (Flu)> Health Professionals > Information for Clinicians on Influenza Virus Testing 2019. Available from: <https://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/consider-influenza-testing.htm>.
98. Dawood FS, Bresee J. Chapter 229-Influenza Viruses. In: Long SS, Prober CG, Fischer M, editors. Principles And Practice Of Pediatric Infectious Diseases Fifth ed. Philadelphia: Elsevier; 2018. p. 6213-73.
99. Lahti E, Peltola V, Virkki R, Ruuskanen O. Influenza pneumonia. The Pediatric infectious disease journal. 2006;25(2):160-4.
100. Takeoka H, Horibata K, Hiyoshi T, Noge I, Sakihara E, Sechi Y et al. Useful clinical findings and simple laboratory data for the diagnosis of seasonal influenza. J Gen Fam Med. 2021 Feb 28;22(5):231-236. doi: 10.1002/jgf2.431. PMID: 34484991; PMCID: PMC8411397.
101. Division I, Diseases R, Genetic SH, Foundation G, Foundation MG, Seika M, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment. 2019;68(6):1–99.
102. CDC. Influenza Antiviral Medications: Summary for Clinicians 2019. Available from: <https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm>.
103. Coffin SE, Leckerman K, Keren R, Hall M, Localio R, Zaoutis TE. Oseltamivir shortens hospital stays of critically ill children hospitalized with seasonal influenza: a retrospective cohort study. The Pediatric infectious disease journal. 2011;30(11):962-6.
104. Muthuri SG, Myles PR, Venkatesan S, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam JS. Impact of neuraminidase inhibitor treatment on outcomes of public health importance during the 2009- 2010 influenza A(H1N1) pandemic: a systematic review and meta-analysis in hospitalized patients. The Journal of infectious diseases. 2013;207(4):553-63.
105. American Academy of Pediatrics. Influenza. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases. 31st ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2018:[476-490].
106. Hayden FG, Sugaya N, Hirotsu N, Lee N, de Jong MD, Hurt AC, et al. Baloxavir Marboxil for Uncomplicated Influenza in Adults and Adolescents. New England Journal of Medicine. 2018;379(10):913-23.
107. CDC. Preventive Steps. Available from:<https://www.cdc.gov/flu/prevent/prevention.htm>.
108. CDC. Prevention Strategies for Seasonal Influenza in Healthcare Settings. Available from: <https://www.cdc.gov/flu/professionals/infectioncontrol/healthcaresettings.htm>.
109. Kaygusuz S, Gül S. Grip Ve Aşı. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg. 2018;20(3):329–44.
110. Hannoun C. The evolving history of influenza viruses and influenza vaccines. Expert Rev Vaccines. 2013;12(9):1085–94.
111. Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, Walter EB, Bresee JS, Fry AM, et al. Prevention and Control of Seasonal Influenza With Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices—United States, 2017–18 Influenza Season. Am J Transplant. 2017;17(11):2970–82.
112. Carr S. Seasonal and pandemic influenza: an overview with pediatric focus. Advances in pediatrics. 2012;59(1):75-93

113. WHO Human infection with pandemic A(H1N1) 2009 influenza virus: clinical observations in hospitalized patients, Americas, July 2009-update *Wkly Epidemiol Rec* 2009; 84(30): 305-8. PMID: 19630187
114. Lamb YN. Cell-Based Quadrivalent Inactivated Influenza Virus Vaccine (Flucelvax® Tetra/Flucelvax Quadrivalent®): A Review in the Prevention of Influenza. *Drugs* [Internet]. 2019;79(12):1337–48. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01176->
115. Buttarello M, Plebani M. Automated blood cell counts: state of the art. *Am J Clin Pathol* 2008; 130: 104–16.
116. Meissner HC. Viral bronchiolitis in children. *N. Engl. J. Med.* 2016;374(1):62–72.
117. Savaş Şen Z, Vezir E, Ertürk P. Akut alt solunum yolu enfeksiyonu tanısı ile hastaneye yatırılan çocuklarda viral etkenler ve klinik ile ilişkisi. *J Pediatr Inf* 2022;16(1):13-19.
118. Yılmaz BZ, Energin VM, Pekcan S. Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu Geçiren Altı-yirmi dört Aylık Çocuklarda D Vitamini Düzeyi ve Demir Eksikliğinin Değerlendirilmesi. *J Cur Pediatr.* 2023 Aug;21(2):145-154. doi:10.4274/jcp.2023.73549.
119. Boezen HM, Jansen DF, Postma DS. Sex and gender differences in lung development and their clinical significance. *Clin Chest Med* 2004;25:237–245.
120. Cohen J, Douma WR, Ten Hacken NH, Oudkerk M, Postma DS. Physiology of the small airways: a gender difference? *Respir Med* 2008;102:1264–1271.
121. Thurlbeck WM. Postnatal human lung growth. *Thorax* 1982;37:564–571.
122. Klein SL. The effects of hormones on sex differences in infection: from genes to behavior. *Neurosci Biobehav Rev* 2000;24:627–638.
123. Forest MG, De Peretti E, Bertrand J. Hypothalamic-pituitary- gonadal relationships in man from birth to puberty. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1976;5:551–569
124. Schuurhof A, Bont L, Siezen CLE, et al. Interleukin-9 polymorphisms in infants with respiratory syncytial virus infection: an opposite effect in boys and girls. *Pediatric Pulmonology* 2010; 45: 608 13.
125. Papan C, Willersinn M, Weiß C, Karremann M, Schrotten H, Tenenbaum T. Antibiotic utilization in hospitalized children under 2 years of age with influenza or respiratory syncytial virus infection - a comparative, retrospective analysis. *BMC Infect Dis.* 2020 Aug17;20(1):606.
126. Do LA, Bryant JE, Tran AT, Nguyen BH, Tran TT, Tran QH, Vo QB, Tran Dac NA, Trinh HN, Nguyen TT, Le Binh BT, Le K, Nguyen MT, Thai QT, Vo TV, Ngo NQ, Dang TK, Cao NH, Tran TV, Ho LV, Farrar J, de Jong M, van Doorn HR. Respiratory Syncytial Virus and Other Viral Infections among Children under Two Years Old in Southern Vietnam 2009-2010: Clinical Characteristics and Disease Severity. *PLoS One.* 2016 Aug 8;11(8):e0160606.
127. Wang X, Li Y, O'Brien KL, Madhi SA, Widdowson MA, Byass P, et al. Global burden of respiratory infections associated with seasonal influenza in children under 5 years in 2018: a systematic review and modelling study. *Lancet Glob Heal.* 2020;8(4):e497–510
128. Dereli D, Ertem E, Serter D, Şadımant M, Çoker M, Tanaç R. Detection of respiratory syncytial virus in children in 1993-1994 winter season in İzmir, Turkey, by two diagnostic methods. *APMIS,* 1994;102:877-80.
129. Kanra G, Tezcan S, Yılmaz G and Turkish National Respiratory Syncytial Virus (RSV) Team. Respiratory syncytial virus epidemiology in Turkey. *Turk J Pediatr,* 2005;47(4):303-8.

130. Kayıran SM, Paloğlu E, Gürakan B. The frequency, clinical and laboratory features of RSV in small children with bronchiolitis. *Turk Arch Pediatrics*, 2010;45(3):252-6.
131. Hacımustafaoğlu M, Çelebi S, Bozdemir ŞE, Özgür T, Özcan İ, Güray A, Çakır D. RSV frequency in children below 2 years hospitalized for lower respiratory tract infections. *The Turk J Pediatr*, 2013;55: 130-9.
132. Gümüş, H. H., & Yarkin, F. (2022). Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu Olan Çocuklarda Respiratory Syncytial Virus (RSV) Enfeksiyon İnsidansının Araştırılması. *Dicle Tıp Dergisi*, 49(1), 176-186. <https://doi.org/10.5798/dicletip.1086358>
133. Acar M., Sütçü M., Aktürk H., Törün S. H., Uysalol M., Meşe S., Salman, N. & Somer, A. (2017). Clinical differences of influenza subspecies among hospitalized children. *Turk pediatri arsivi*, 52(1), 15–22. <https://doi.org/10.5152/TurkPediatriArs.2017.4695>
134. Li Y, Wang J, Wang C, Yang Q, Xu Y, Xu J et al. Characteristics of respiratory virus infection during the outbreak of 2019 novel coronavirus in Beijing. *Int J Infect Dis*. 2020 Jul;96:266-269. doi: 10.1016/j.ijid.2020.05.008. Epub 2020 May 7. PMID: 32389850; PMCID: PMC7204690.
135. Ramagopal G, Brow E, Mannu A, Vasudevan J, Umadevi L. Demographic, Clinical and Hematological Profile of Children with Bronchiolitis: A Comparative Study between Respiratory Syncytial Virus [RSV] and [Non RSV] Groups. *J Clin Diagn Res*. 2016 Aug;10(8):SC05-8. doi: 10.7860/JCDR/2016/20331.8262. Epub 2016 Aug 1. PMID: 27656520; PMCID: PMC5028508.
136. Fitzgerald DA, Kilham HA. Bronchiolitis: assessment and evidence- based management. *Med J Aust*. 2004;180(8):399-404.
137. World Health Organization. Programme of Acute Respiratory Infections. Acute respiratory infections in children: case management in small hospitals in developing countries. A manual for doctors and other senior health workers. Geneva: World Health Organization, 1990.
138. Court SD. The definition of acute respiratory illnesses in children. *Postgrad Med J*. 1973;49(577):771-76.
139. Meissner HC, Hall CB. Respiratory syncytial virus. In: Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, Steinbach WJ, Hotez PJ, eds. Feigin and Cherry's textbook of pediatric infectious diseases. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2014:2407-34
140. Verma N, Lodha R, Kabra SK. Recent advances in management of bronchiolitis. *Indian Paediatr*. 2013;50(10):939-49
141. Walsh EE, Englund JA. Respiratory Syncytial Virus. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (eds). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, Updated Edition. 9th ed. Philadelphia: Elsevier Inc, 2020:2093-2103.e5.
142. Bicer S, Giray T, Col D, Erdag GC, Vitrinel A, Gurol Y, et al. Virological and clinical characterizations of respiratory infections in hospitalized children. *Italian95 journal of pediatrics*. 2013;39:22. Epub 2013/03/30. doi: 10.1186/1824-7288-39-22. PubMed PMID: 23536956; PubMed Central PMCID: PMC3621398.
143. Akçalı S, Yılmaz N, Güler Ö, Şanlıdağ T, Anıl M. Alt solunum yolu enfeksiyonu olan çocuklarda solunum yolu viral etkenlerinin sıklığı. *Türk Ped Arşivi*. 2013;48:215-20.
144. Torun SH, Somer A, Kanturvardar M, Badur S, Salman N, E. Y. Respiratory viruses; today's troubled agents, candidates for marker of diagnosis and prognosis. *Indian J Applied Research*. 2013;3(10):1-6.
145. Miller EK, Gebretsadik T, Carroll KN, Dupont WD, Mohamed YA, Morin LL, et al. Viral etiologies of infant bronchiolitis, croup and upper respiratory illness during 4 consecutive years. *The Pediatric*

- infectious disease journal. 2013;32(9):950-5. Epub 2013/05/23. doi: 10.1097/INF.0b013e31829b7e43. PubMed PMID: 23694832; PubMed Central PMCID: PMC3880140.
146. 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; 166:700–706.
 147. Selvaggi C, Pierangeli A, Fabiani M, Spano L, Nicolai A, Papoff P, Moretti C, Midulla F, Antonelli G, Scagnolari C. Interferon lambda 1-3 expression in infants hospitalized for RSV or HRV associated bronchiolitis. *J Infect*. 2014 May;68(5):467-77.
 148. Cai W, Buda S, Schuler E, Hirve S, Zhang W, Haas W. Risk factors for hospitalized respiratory syncytial virus disease and its severe outcomes [published online ahead of print, 2020 Feb 16]. *Influenza Other Respir Viruses*. 2020;10.1111/irv.12729.
 149. Keren R, Zaoutis TE, Bridges CB, Herrera G, Watson BM, Wheeler AB, et al. Neurological and neuromuscular disease as a risk factor for respiratory failure in children hospitalized with influenza infection. *J Am Med Assoc*. 2005;294(17):2188–94.
 150. Ko JH, Kim JH, Kang JH, Kim JH, Eun BW, Kim KH, et al. Characteristics of hospitalized children with 2009 pandemic influenza a (H1N1): A multicenter study in Korea. *J Korean Med Sci*. 2012;27(4):408–15.
 151. Ng KF, Tan KK, Sam ZH, Ting GS, Gan WY. Epidemiology, clinical characteristics, laboratory findings and severity of respiratory syncytial virus acute lower respiratory infection in Malaysian children, 2008-2013. *J Paediatr Child Health*. 2017 Apr;53(4):399-407.
 152. Baraldi E, Lanari M, Manzoni P, Rossi GA, Vandini S, Rimini A, et al. Inter-society consensus document on treatment and prevention of bronchiolitis in newborns and infants. *Italian journal of pediatrics*. 2014;40:65. Epub 2014/10/26. doi: 10.1186/1824-7288-40-65. PubMed PMID: 25344148; PubMed Central PMCID: PMC4364570.
 153. Dawson-Caswell M, Muncie HL, Jr. Respiratory syncytial virus infection in children. *American family physician*. 2011;83(2):141-6. Epub 2011/01/20. PubMed PMID: 21243988.
 154. Ebell MH, Afonso A. A systematic review of clinical decision rules for the diagnosis of influenza. *Annals of family medicine*. 2011;9(1):69-77. Epub 2011/01/19. doi: 10.1370/afm.1192. PubMed PMID: 21242564; PubMed Central PMCID: PMC3022049.
 155. Temte JL, Prunuske JP. Seasonal influenza in primary care settings: review for primary care physicians. *WMJ: official publication of the State Medical Society of Wisconsin*. 2010;109(4):193-200. Epub 2010/10/16. PubMed PMID: 20945720.
 156. Babcock HM, Merz LR, Dubberke ER, Fraser VJ. Case-control study of clinical features of influenza in hospitalized patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29(10): 921-6. doi: 10.1086/590663
 157. Ahmad SA, Mujawar Q, Al Othman M, Salleh HB, Alsarfandi MA. Clinical profile of bronchiolitis in infants younger than 90 days in Saudi Arabia. *J Emerg Trauma Shock*. 2014;7(1):49-52.
 158. Al-Muhsen SZ. Clinical profile of respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis in the intensive care unit at a tertiary care hospital. *Curr Paediatr Res*. 2010;14(2): 75-80.
 159. Daley AJ, Nallusamy R, Isaacs D. Comparison of influenza A and influenza B virus infection in hospitalized children. *J Paediatr Child Health* 2000; 36: 332-5. doi:10.1046/j.1440.1754.2000.00533
 160. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and control of seasonal influenza with vaccines. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices-United States, 2013-2014. *MMWR Recomm Rep* 2013; 62: 1-4

161. Kılıç AO, Gençeli M, Akçay M, Aydın O, Akın F, Yazar A, Metin O, Güner Ş, Pekcan S, Çaksen H, Reisli İ. Clinical And Laboratory Findings In Children With Influenza Infections. J Contemp Med. January 2022;12(1):98-103. doi:10.16899/jcm.998881
162. Sağlık İ, Mutlu D, Öngüt G, Velipaşaoğlu G S, Ögünç D, Çolak D. Çocuklarda Respiratuvar Sinsityal Virüs (RSV) Enfeksiyonlarının Tanısında Hücre Kültürü ve Direkt Floresan Antikor Testi Yöntemlerinin Karşılaştırılması *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 45(1):22-29, 2015 doi:10.5222/TMCD.2015.022
163. Gülcan, G., Turan, Ö., Türkmenoğlu, Y., Türkkın, E., vd. (2015). Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu Tanısıyla Yatırılan Hastalarda Respiratuvar Sinsityal Virüs Enfeksiyonu Sıklığı ve Klinik Özellikleri. *Güncel Pediatri*, 13(2), 97-103. <https://doi.org/10.4274/jcp.52244>
164. Hatipoğlu S, Arıca S, Çelik Y, Öztora S, Şevketoğlu E, Erkum T. Alt solunum yolu enfeksiyonu tanısıyla hastanemize yatırılan olgularda RSV enfeksiyonu sıklığı ve klinik özellikleri. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi* 2009;11:38-44.
165. Basaranoglu ST, Aykac , K, Gozmen O, et al. Duration of viral analysis in labortatory in the seasonal influenza period. *J Pediatr Inf* 2017;11:143–7.
166. Schrag SJ, Shay DK, Gershman K, et al. Multistate surveillance for laboratory-confirmed, influenza-associated hospitalizations in children: 2003. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:395–400.
167. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Bulaşıcı Hastalıklar Daire Başkanlığı Haftalık İnfluenza Sürveyans Raporu. (Date of access: 16.5.2017). Available from: <http://www.thsk.gov.tr/dokumanlar/70-bulasici-hastaliklar-daire-baskanligi-dokumanlar.html>
168. Üzüm Ö, Kanık A, Eliaçık K, Hortu HÖ, Demirçelik Y, Yan M, Helvacı M, Demir BK. Comparison of clinically related factors and treatment approaches in patients with acute bronchiolitis. *Turk Pediatri Ars.* 2020 Dec 16;55(4):376-385.
169. Rao S, Armistead I, Tyler A, Lensing M, Dominguez SR, Alden NB. Respiratory Syncytial Virus, Influenza, and Coronavirus Disease 2019 Hospitalizations in Children in Colorado During the 2021-2022 Respiratory Virus Season. *J Pediatr.* 2023 Sep;260:113491.
170. Piccirilli G, Rocca A, Borgatti EC, Gabrielli L, Zama D, Pierantoni L, Leone M, Totaro C, Pavoni M, Lazzarotto T, Lanari M. Respiratory Syncytial Virus-Load Kinetics and Clinical Course of Acute Bronchiolitis in Hospitalized Infants: Interim Results and Review of the Literature. *Pathogens.* 2023 Apr 27;12(5):645.
171. Aikphaibul P, Theerawit T, Sophonphan J, Wacharachaisurapol N, 117. 118. 119. 120. 121. 122. Jitrungruengnij N, Puthanakit T. Risk factors of severe hospitalized respiratory syncytial virus infection in tertiary care center in Thailand. *Influenza Other Respir Viruses.* 2021 Jan;15(1):64-71.

