



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



COVID-19 PANDEMİ ÖNCESİ VE DÖNEMİNDE AKUT BRONŞİOLİT
ETKENLERİNİN MEVSİMSSEL DAĞILIMI VE HASTALIK CİDDİYETİ
ÜZERİNE ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Aysel MEHDİLİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Deniz TEKİN

ANKARA
2022

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

COVID-19 PANDEMİ ÖNCESİ VE DÖNEMİNDE AKUT BRONŞİOLİT
ETKENLERİNİN MEVSİMSEL DAĞILIMI VE HASTALIK CİDDİYETİ
ÜZERİNE ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Aysel MEHDİLİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Deniz TEKİN

ANKARA
2022

Ankara Üniversitesi

Tıp Fakóltesi Dekanlığına,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Ankara Üniversitesi Tıp Fakóltesi Çocuk Acil Bilim Dalında Covid-19 Pandemi Öncesi ve Döneminde Akut Bronşiolit Etkenlerinin Mevsimsel Dağılımı ve Hastalık Ciddiyeti Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımızca yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Ankara Üniversitesi Tıp Fakóltesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından, 28 Ağustos 2022 tarihinde İ5-285-20 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Tez; bilimsel ahlak ve değere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır.

ÖZGÜNLÜK RAPORU



Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen: Aysel Mehdili
Ödev başlığı: TEZ UZMANLIK
Gönderi Başlığı: TEZ UZMANLIK
Dosya adı: Aysel_Tez_Uzman.docx
Dosya boyutu: 283.55K
Sayfa sayısı: 51
Kelime sayısı: 13,017
Karakter sayısı: 88,182
Gönderim Tarihi: 20-Kas-2022 09:55ÖÖ (UTC+0300)
Gönderim Numarası: 1959039500

Turnitin Orijinallik Raporu

İşleme konu: 2022年11月20日 09:55 +03
NUMARA: 1959039500
Kelime Sayısı: 13017
Gönderildi: 1

TEZ UZMANLIK Aysel Mehdili tarafından

Benzerlik Endeksi		Kaynağa göre Benzerlik	
%10		Internet Sources:	%9
		Yayınlar:	%2
		Öğrenci Ödevleri:	%3

KABUL ONAY SAYFASI

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı: Dr. Aysel Mehdili	Sınav tarihi: .28 / 11/ 2022
Anabilim/Bilim Dalı: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	
Tez Danışmanı: Prof. Dr. Deniz TEKİN	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER
Tezin Başlığı: COVID-19 PANDEMİ ÖNCESİ VE DÖNEMİNDE AKUT BRONŞİOLİT ETKENLERİNİN MEVSİMSEL DAĞILIMI VE HASTALIK CİDDİYETİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ
Tezin Niteliği: ☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu: ☒ 1 ☐ 2 ☐ 3

III. KARAR
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin “Tıpta Uzmanlık Tezi” olarak ☒ Kabulüne ☐ Reddine ☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine ☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız.

Jüri Başkanı

Unvan, Adı, Soyadı

Prof. Dr. Deniz TEKİN

Jüri Üyesi

Unvan, Adı, Soyadı

Prof. Dr. Ergin ÇİFTÇİ

Jüri Üyesi

Unvan, Adı, Soyadı

Doç. Dr. Engin KÖSE

ÖNSÖZ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda asistanlık eğitimim süresince emeklerini esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerini bizimle paylaşan, destek ve yakınlığını gördüğüm tüm hocalarıma teşekkür ediyorum.

Uzmanlık eğitimim ve tezimin yazım sürecinde ihtiyaç duyduğum her zaman bilgi, beceri ve tecrübesiyle yol gösteren, bana rehber olan tez danışmanım Prof. Dr. Deniz TEKİN'e;

Tez çalışması sürecinde takıldığım noktalarda yardımlarını esirgemeyen, bilgi ve deneyimleriyle katkı sağlayan değerleri hocalarım Prof. Dr. Ergin ÇİFTÇİ ve Doç.Dr.Halil ÖZDEMİR'e;

Asistanlık sürecindeki zorlukları varlıklarıyla daha kolay aşmamı sağlayan, desteğini, sevgisi ve paylaşımını bir an esirgemeyen, her daim omuz olan yakın dostlarım Dr. Havva RAHİMOVA ve Dr. Lale AHMADOVA'a;

Asistanlık süresince pek çok paylaşımlarımız ve anılarımız olan tüm asistan arkadaşlarıma; Hepsiyle tanışmak ve çalışmaktan mutluluk duyduğum Çocuk Kliniği ve Çocuk acil hemşirelerine, sekreterlerine ve diğer personellerine;

Tüm eğitim hayatım ve asistanlık sürecim boyunca, maddi manevi desteklerini esirgemeyen aileme;

Sonsuz teşekkürlerimle...

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Özgünlük Raporu	iii
Kabul Onay Sayfası	iv
Önsöz	v
İçindekiler	vi
Simgeler ve Kısaltmalar	viii
Şekiller Dizini	ix
Tablolar Dizini	x
1. TÜRKÇE ÖZET	1
2. ABSTRACT	3
3. GİRİŞ VE AMAÇ	5
4. GENEL BİLGİLER	6
4.1. Tanım	6
4.2. Epidemiyoloji	7
4.3. Etiyoloji	8
4.4. Patofizyoloji	9
4.5. Klinik	10
4.6. Tanı	11
4.7. Tanıda Kullanılan Yardımcı Araçlar	12
4.8. Ayırıcı Tanı	14
4.9. Hastalığın Derecelendirilmesi	15
4.10. Hastaneye Sevk Ölçütleri	16
4.11. Tedavi	16
4.12. Korunma ve Profilaksi	18
4.13. Covid-19	19
	vi

4.13.1. Tanım, Epidemiyoloji ve Genel Bilgiler	19
5. GEREÇ VE YÖNTEM	26
5.1. Araştırma Türü	26
5.2. Hasta Seçimi	26
5.3. Etik Kurul Onayı ve Çalışma Bütçesi	26
5.4. Çalışma Yöntemi	27
5.5. İstatistiksel Analiz	27
6. BULGULAR	28
7. TARTIŞMA	39
8. SONUÇLAR	45
9. KAYNAKLAR	48

SİMGELER VE KISALTMALAR

ASYE	: Alt solunum yolu enfeksiyonu
AB	: Akut bronşiolit
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
APA	: Amerikan Pediatri Akademisi
CRP	: C-reaktif Protein
CPAP	: Continuous Positive Airway Pressure
HBoV	: İnsan bocavirüsü
İMV	: İnvaziv mekanik ventilasyon
HMPV	: İnsan metapnömovirüsü
NICE	: Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmelliği Enstitüsü'
NEH	: Nöroendokrin hücre hiperplazisi
NIMV	: Non invaziv mekanik ventilasyon
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyon
SaO ₂	: Oksijen saturasyonu
SYVP	: Solunum Yolu Viral Paneli
YANKO	: Yüksek akımlı nazal kanül oksijenizasyonu
RSV	: Respiratuar sinsityal virüs
RKÇ	: Randomize kontrollü çalışma
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.	Koronavirüsün şematik yapısı	20
Şekil 2.	Cinsiyet dağılımı	29
Şekil 2.	RSV ve Rinovirüs hasta gruplarının başvuru dönemlerine göre dağılımı	34
Şekil 3.	Covid-19 pandemi öncesi dönemde hastaneye yatan hastalarda saptanan viral etkenlerin yıl içerisinde aylara göre mevsimsel dağılımı	35
Şekil 4.	Covid-19 pandemi dönemin ilk yılında hastaneye yatan hastalarda saptanan viral etkenlerin yıl içerisinde aylara göre mevsimsel dağılımı	35
Şekil 5.	Covid-19 pandemi dönemin 2. yılında hastaneye yatan hastalarda saptanan viral etkenlerin yıl içerisinde aylara göre mevsimsel dağılımı	36

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1.	Bronşiolitte klavuz önerileri	23
Tablo 2.	Bronşiolit için ulusal klinik uygulama kılavuzları	24
Tablo 3.	Akut bronşiolitte sınıflandırma	25
Tablo 4.	Çocuk Acil İzlemine Alınan Hastaların Tanımlayıcı Özelliklerinin Dağılımı	28
Tablo 5.	Çalışmamıza dahil edilme kriterlerini karşılayan ve servise yatan hastaların demografik özellikleri	29
Tablo 6.	Solunum yolu PCR sonuçları	30
Tablo 7.	RSV ve Rinovirüs hasta gruplarının demografik verilerinin karşılaştırılması	32
Tablo 8.	RSV ve Rinovirüs hasta gruplarının genel özelliklerinin karşılaştırılması	33
Tablo 9.	RSV ve Rinovirüs hasta gruplarının başvuru dönemlerine göre dağılımı	33
Tablo 10.	Akut bronşiolite neden olan viral etkenlerin solunum destek tedavi gereksinim ve yoğun bakım yatış ihtiyacı sıklığının karşılaştırılması	37
Tablo 11.	Hastaların başvuru dönemlerine göre solunum destek tedavi gereksinimi ve yoğun bakım yatış ihtiyacının karşılaştırılması	38

1. TÜRKÇE ÖZET

Amaç: İlk olarak Çin'in Wuhan eyaletinde tespit edilen Koronavirüs hastalığının kısa sürede dünyaya yayılması üzerine 11 Mart 2020 tarihinde 'Dünya Sağlık Örgütü' (WHO) tarafından pandemi olarak ilan edildi. Çalışmamızın birincil amacı, Covid-19 pandemi öncesi ve dönemi solunum yolu viral panelinde Polimeraz Zincir Reaksiyon (PCR) yöntemi ile RSV ve Rinovirüs etkeni saptanan viral patojenlerin mevsimsel dağılımını, gecikmeli bir iletim dalgasının olup olmadığını ve sosyal mesafe önlemlerinin akut bronşiolit insidansı üzerindeki etkisini değerlendirmektir.

Çalışmamızın bir diğer amacı da, SYVP'de PCR yöntemi ile SARS CoV-2 dışı virüs tespit edilen hastaların hospitalizasyon özellikleri, çocuk yoğun bakım ünitelerine kabul ihtiyacı, viral etkenlerinin klinik hastalık ciddiyetine etkisini göstermektir.

Materyal ve Metot: Bu çalışmaya, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Acil Bilim Dalı'na 11 Mart 2019- 11 Mart 2022 yılları arasında (36 ay) akut bronşiolit tanısı ile başvuran, 1-24 ay aralığında olan, SYVP'de PCR incelemesi ile viral etken saptanan, çocuk enfeksiyon servisinde yatırılarak tedavi edilen, immun yetmezliği olmayan ya da immünsüpresif tedavi almayan hastalar dahil edilmiştir.

Bulgular: Çalışmamıza dahil edilme kriterlerini karşılayan 315 hastanın %40,6' sını (n=128) kız, %59,4 (n=187) erkektir. Hastaların ortalama yaşları $8,08 \pm 6,4$ aydır. Hastaların %52,1 (n=164) pandemi öncesi döneminde, %6,6 (n=21) pandemi döneminin ilk yılında, %41,3 (n=130) ise pandemi döneminin 2. yılında görülmüştür. SYVP'de birinci en sık 111/315 (%35,2) RSV, ikinci en sık ise 61/315 (%19,4) Rinovirüs etkeni saptanmıştır. RSV grubunda erkek/kız oranı 1,2:1, Rinovirüs grubunda ise 1,3:1 olarak görülmüştür.

RSV grubunda hastaların 65/111/ (%58,5)'i, Rinovirüs grubunda hastaların 11/61 (%18,0)'i 1-3 ay aralığında görülmüştür. Rinovirüs grubunda hastaların 23/65 (%35,4)'ü, RSV grubunda hastaların 17/111 (%15,3)'ünün tekrarlayan atak sıklıklarına sahip olduğu görülmüştür. Prematüre doğum oranı RSV grubunda olan hastalarda 21/111 (%18,9), Rinovirüs grubunda olan hastalarda ise 19/61 (%31,1) olarak görülmüştür. Eşlik eden kronik hastalık varlığı Rinovirüs grubunda 13/61 (%21,3) olup RSV grubundaki 9/111 (%8,1) oranından fazla bulunmuştur.

Pandemi dönemi öncesi ve pandemi döneminin 2. yılında en sık RSV ilişkili bronşiolit, pandemi döneminin ilk yılında ise Rinovirüs ilişkili bronşiolit görülmüştür. Mevsimler olarak

değerlendirdiğimizde Covid-19 pandemi döneminin 2. yılında RSV etkeninde gecikmeli iletim dalgası gözlemledik.

Toplamda 59/315 hastanın (%18,7) yoğun bakımda izlem ihtiyacı, 111/315 hastanın (%35,2) NIMV tedavi ihtiyacı, 4/315 hastanın (%1,7) ise IMV ihtiyacı olmuş.

RSV+ Rinovirüs birlikteliği olan hastaların 8/16 (%50)'sinde yoğun bakım izlem ihtiyacı ve NIMV tedavi gereksinimi görülmüştür. Covid-19 pandemi döneminin ilk yılında daha az hastanın yoğun bakım ünitesine yatışı olmuştur. Yoğun bakım ihtiyaç sıklığı her 3 dönemde benzer olarak saptanmıştır. NIMV tedavi sıklığı, pandemi öncesi dönemde 76/167 (%46,3) olup diğer dönemlerle kıyasladığımızda daha yüksek görülmüş ve anlamlı bulunmuştur.

Sonuç: Tüm dünyada ve ülkemiz’de Covid-19 pandemi döneminde çocuk acil servis ziyaretlerinin ve hastaneye yatış insidansının azaldığını gözlemledik. Bu azalmanın nedeni hastaların ciddi şekilde kendilerini izole etmeleri, acil birimine gereksiz başvuruların azalması, insanların kapalı alanlarda bulunmaması ve maske kullanımına bağlı mevsimsel viral enfeksiyonların azalmasına bağladık. Özellikle RSV etkenine göre Rinovirüs etkeninde daha az olan değişikliği el dezenfektanlarına nispeten dirençli olması ve günlerce canlılığını koruyabilmesine bağladık. Viral etkenlerin klinik hastalık ciddiyetine etkisini incelediğimizde ise RSV+ Rinovirüs birlikteliği olan hastalarda yoğun bakım izlem ihtiyacı ve NIMV tedavi gereksinim sıklığı tekli virüslere göre daha yüksek oranda görülmüştür. Kronik hastalığı olan veya tekrarlayan bronşiolit atakları ile gelen olgularda Rinovirüs daha yüksek oranda izole edilmiştir. Rinovirüs etkenin de klinik olarak ağır seyredebileceği, ilerleyen dönemlerde tekrarlayan hışıltı açısından yakın takip edilmesi gerektiği unutulmamalıdır.

Anahtar Kelimeler: Covid-19, Karantina, Bronşiolit, RSV, Rinovirüs.

2. ABSTRACT

Objective: Coronavirus disease, which was first detected in Wuhan, China, was declared a pandemic by the 'World Health Organization' (WHO) on March 11, 2020, upon its spread to the world in a short time. The primary aim of our study is to evaluate the seasonal distribution of viral pathogens with RSV and Rhinovirus reproduction in the respiratory tract virus panel before and during the Covid-19 pandemic, whether there is a delayed transmission wave, and the effect of social distancing measures on the incidence of acute bronchiolitis.

Another aim of our study is to show the hospitalization characteristics, the need for admission to pediatric intensive care units, and the effect of viral agents on clinical disease severity of patients with virus detected in the respiratory viral panel.

Material and method: This study was carried out between 11 March 2019 and 11 March 2022 (36 months) in the Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Ankara University, Department of Pediatric Emergency. Patients who applied with the diagnosis of acute bronchiolitis, were aged 1-24 months, had a viral agent by PCR examination in the respiratory viral panel, were hospitalized in the pediatric infection service, had no immune deficiency or did not receive immunosuppressive therapy were included in this study.

Results: Of the 315 patients who met the inclusion criteria in our study, 40.6% (n=128) were female and 59.4% (n=187) were male. The mean age of the patients was 8.08 ± 6.4 months. It was seen in 52.1% (n=164) of the patients in the pre-pandemic period, 6.6% (n=21) in the first year of the pandemic period, and 41.3% (n=130) in the second year of the pandemic period. In the respiratory tract viral panel, the first most common 111/315 (%35.2) RSV, the second most common 61/315 (%19.4) Rhinovirus agent was detected. The male/female ratio was 1.2:1 in the RSV group and 1.3:1 in the Rhinovirus group. 65/111 (85.5%) of the patients in the RSV group and 11/61 (14.5%) of the patients in the Rhinovirus group were seen between 1-3 months. It was observed that the frequency of recurrent attacks was 23/65 (37.7%) of the patients in the rhinovirus group and 17/111 (15.3%) of the patients in the RSV group. The rate of premature birth was 21/111 (18.9%) in patients in the RSV group, and 19/61 (31.1%) in patients in the Rhinovirus group. The presence of concomitant chronic disease was higher than 13/61 (21.3%) in the Rhinovirus group and 9/111 (8.1%) in the RSV group. RSV-associated bronchiolitis patients were most frequently seen before the Pandemic period and in the 2nd year of the Pandemic period, while Rhinovirus-associated bronchiolitis patients were seen in the first year of the Pandemic period. Considering the seasons, we observed a delayed transmission wave in the RSV agent in the second year of the Covid-19 pandemic period. In total, 59/315

patients (18.7%) needed follow-up in the intensive care unit, 111/315 patients (35.2%) needed NIMV treatment, and 4/315 patients (1.7%) needed IMV.

In 8/16 (50%) of the patients with RSV + Rhinovirus association, the need for intensive care follow-up and NIMV treatment was observed. In the first year of the Covid-19 pandemic period, fewer patients were admitted to the intensive care unit. The frequency of intensive care need was similar in all 3 periods. The frequency of NIMV treatment was found to be higher in the pre-pandemic period compared to 76/167 (46.3%) and found to be significant.

Conclusion: We observed that the incidence of pediatric emergency visits and hospitalizations decreased during the Covid-19 pandemic period all over the world and in our country. We attributed this decrease to the decrease in seasonal viral infections due to the severe isolation of patients, the decrease in unnecessary applications to the emergency unit, the absence of people in closed areas and the use of masks. We attributed the less change in the Rhinovirus agent, especially compared to the RSV agent, to its relatively resistance to hand disinfectants and to its ability to maintain its vitality for days. Rhinovirus was isolated at a higher rate in cases with chronic disease or recurrent bronchiolitis attacks. When we examine the effect of viral agents on clinical disease severity, it should not be forgotten that Rhinovirus agents can have a severe clinical course as well as RSV and should be followed closely in terms of recurrent wheezing in the following periods.

Keywords: Covid-19, Quarantine, Bronchiolitis, RSV, Rhinovirus.

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Bu çalışmada, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Acil Bilim Dalı'na 11 Mart 2019-11 Mart 2022 yılları arasında (36 ay) akut bronşiolit tanısı ile başvuran 1-24 ay yaş aralığındaki hastalar dahil edilmiştir. Ayrıca çalışmaya dahil edilen hastalar Covid-19 pandemi öncesi (11.03.2019 – 11.03.2020), Covid-19 pandemi döneminin ilk yılı (12.03.2020-11.03.2021) ve Covid-19 pandemi döneminin 2. yılı (12.03.2021-11.03.2022) olacak şekilde 3 döneme ayrılmıştır.

Çalışmamız tek merkezli retrospektif tanımlayıcı çalışma olarak tasarlanmıştır.

Çalışmamızın birincil amacı, Covid-19 pandemi öncesi ve dönemi SYVP'de RSV ve Rinovirüs etkeni saptanan viral patojenlerin mevsimsel dağılımını, gecikmeli bir iletim dalgasının olup olmadığını ve sosyal mesafe önlemlerinin akut bronşiolit insidansı üzerindeki etkisini değerlendirmektir.

Çalışmamızın bir diğer amacı da, SYVP'de SARS CoV-2 dışı virüs tespit edilen hastaların hospitalizasyon özellikleri, çocuk yoğun bakım ünitelerine kabul ihtiyacı, viral etkenlerinin klinik hastalık ciddiyetine etkisini göstermektir.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Tanım

Akut bronşiolit (AB) genellikle iki yaşından küçük çocuklarda görülen alt solunum yollarının iltihabıdır. Bebeklerde ve küçük çocuklarda yaygın bir hastalık ve hastaneye yatış nedenidir. 1973 yılında Court aynı ülke dahilinde bile klinisyenler tarafından bronşiolit tanımlamasının farklı ve yetersiz olduğunu gösterdi. Court AB'nin klinik semptomlarına göre bronşiolit küçük bebeklerde (özellikle 6 aydan küçük) hızlı solunum, dispne, hırıltı, göğüste çekilme, öksürük, ral, ronkus, göğüste distansiyon olması, burun akıntısında artış, farenkste hiperemi ve ateş olarak tanımlandı. Bu tanımlamada yaş sınırı yoktu ve radyografik bulgu da tanımlamaya dahil edilmişti. 10 yıl sonra 1983 yılında McConnocie bronşiolitin klinik tanımlamasını 24 aylıktan küçük bebeklerde ilk hışıltı epizodu, burun akıntısı, otit, ateş gibi üst solunum yolu enfeksiyonu belirtilerinin eşlik etmesi olarak tanımladı. Bu tanımlamada respiratuar distres, pnömoni, atopi gibi bulgular olabilir veya olmayabilir, aynı zamanda hışıltı yeterli bir oskültasyon bulgusudur ve ral olması gereken bir bulgu değildir.[1]. 2006'da Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) bronşiolit için bir klinik uygulama kılavuzu yayınladı ve 2014'te güncellendi [2, 3]. AAP'e göre, oskültasyonda olası bronşiyolit belirtileri arasında raller vardır. Bununla birlikte, Avrupa ve Avustralya'da, yakın zamana kadar, tanının ayırt edici özelliğinin oskültasyonda ince raller olduğu ve hırıltılı solunumun tanı için bir ön koşul olmadığı düşünülüyordu [2, 4, 5]. Birleşik Krallık'tan alınan en son kılavuzlar, oskültasyonda ince inspiratuar hırıltıların veya ekspiratuar hırıltıların varlığının, iki yaşın altındaki çocuklar için bronşiolit teşhisinde kullanıldığını belirtmektedir [6]. Bronşiolit tanısı için ayırt edici oskültatuar bulgu ile ilgili bu tanımların tutarsızlığı diğer incelemelerde vurgulanmıştır ve sonuç olarak araştırmacılar tarafından kullanılacak farklı tanımlar yapılmıştır. Bazı araştırmacılar, çalışmalarına bronşiolit yerine erken başlangıçlı virüs kaynaklı hırıltılı solunumu olan çocukları dahil etme olasılığını en aza indirmek amacıyla popülasyonlarını bazen 12 aylıkla sınırlandırır [7]. Bronşiolit tanısı öykü ve klinik bulgulara dayanır. Rinit, tıkanıklık, öksürük semptomları ile başlasa da ilerledikçe taşipne, hırıltılı solunum, yardımcı solunum kaslarının kullanılması gibi solunum sıkıntısı bulguları görülür. Tipik olarak viral bir etkenle ortaya çıkar. Olguların %80-90'da etken Respiratuar sinsityal virüsüdür (RSV) [8]. Klinik araştırmalar için, bronşiolit tipik olarak, 12 - 24 aylıktan küçük bir çocukta viral bir alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE) sonrasında başka bir nedenle açıklanamayan ilk hırıltı epizodu olarak tanımlanır [9]. Bronşiolit, bol mukuslu öksürüğe neden olan ve her yaştan insanı etkileyebilen bronşitten farklıdır.

4.2. Epidemiyoloji

Bronşiolit, çocuklarda en sık görülen alt solunum yolu enfeksiyonu olarak tanımlanmaktadır. AB, viral pnömoni ve viral kaynaklı hırıltıyı içeren viral ASYE spektrumunun bir parçasını oluşturur. Özellikle yaşamın ilk yılında her beş çocuktan birinde klinik olarak bronşiolit görülmektedir ve tüm bebeklerin %2-3'ünde hospitalizasyon gerekebilir [10]. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) iki yaş altı çocuklarda RSV'e bağlı yıllık yatış oranı 5.2/1000 olarak saptanmıştır [11]. Kuzey ülkelerinde, RSV'nin neden olduğu bronşiolit salgınları, kış ve ilkbaharın başlarında ortaya çıkmakta ve ocak ayında zirveye ulaşmaktadır. Tropik iklimlerde hastalık yağışlı aylarla ilişkilendirilir ve mevsimsel olarak daha fazla dağılır. İklim ve çevrenin hem bronşiolit mevsimini hem de bronşiolit şiddetini etkilediği görülmektedir [12]. RSV ilişkili bronşiolitin şiddetini artıran risk faktörleri arasında erken doğum, 3 ay altı olan bebekler, konjenital kalp hastalığı (KKH), kronik akciğer hastalığı (KAH), immun yetmezlik ve altta yatan diğer kronik hastalıklar sayılabilir. Ayrıca annenin sigara dumanına maruz kalması ile bebeklerde RSV bronşiolitinin şiddeti arasında bir ilişki vardır. Hatta bazı araştırmalar, çocuklarda dumana maruz kalma ile artan hastaneye yatış riski arasında bir bağlantı olduğunu bildirmişlerdir. [13]. Ek olarak, siliyer fonksiyonu bozabilecek soğuk ve kuru havanın solunması, hava yolu mukozası ve sıcaklığa bağlı antiviral yanıtların inhibisyonu gibi hava ile ilgili faktörler, hem hastalık bulaşmasını hem de şiddetini etkileyebilir [14]. Diğer solunum yolu viral enfeksiyonlarında olduğu gibi, erkeklerde ciddi respiratuar sinsityal virüs bronşioliti riski kızlara göre daha fazla olabilir [11]. Bu farklılık akciğer ve hava yolu gelişimindeki farklılıklardan ve genetik faktörlerden kaynaklanmış olabilir [15]. Tüm solunum yolu virüsü enfeksiyonları ile ilişkili bronşiolit için popülasyon riski konusunda sınırlı veriler vardır, ancak bebeklerin yaklaşık %40'ı yaşamın ilk yılında bronşiolitten etkilenir [16]. Birleşik Krallık'ta, birinci basamak veri tabanları kullanılarak, spesifik bronşiolit tanısı konulan çocukların 1 yıllık insidansı 1000 çocukta 58 ile 65 arasında değişirken, potansiyel vakaları yakalamak için daha tanım kullanıldığında 1000 çocukta 204'e yükselmiştir [17]. Kodlanmış hastane verileri kullanıldığında, Amerika Birleşik Devletleri'nde yüksek riskli durumları olmayan çocukların bronşiolit nedeniyle hastaneye başvuru oranı %1.9'dur ve önceki yıllara göre düşüş göstermektedir [18]. Buna karşılık, Birleşik Krallık verileri, başvuru oranlarının zaman içinde artmaya devam ettiğini (2011'de %4'a) göstermektedir [19]. ABD'de çocukların tahminen %20'si her yıl RSV bronşioliti ile birinci basamak sağlık kuruluşuna ve %7'ye kadar Acil Servise (AS) başvurur [20]. RSV bronşioliti ile hastaneye başvuru oranı tüm bebeklerin yaklaşık %2,4'üdür, ancak daha önce sağlıklı olan ve zamanında doğan bebeklerde RSV bronşioliti ile hastaneye başvuru oranı %0,7 kadar düşük olabilir [21]. Ülkemiz'de yapılan bir çalışmada iki yaş ve altındaki çocuklarda alt solunum yolu enfeksiyonuna (ASYE) bağlı

hastaneye yatan hastaların yıllık yatış hızının 20,5/1000 oranında olduğu ve bunun yarından fazlasının (yıllık 11,2/1000 çocuk) ise AB tanısı aldığı, yatan AB'li hastaların da %41'inin RSV ilişkili bronşiolit olduğu bildirilmiştir [22]. Bu çerçevede ülkemizde 2 yaş altı çocuklarda AB'e bağlı hastaneye yatan hasta sayısı tahmini olarak yılda 18,000 ve bunların da yaklaşık 7,350'sinin RSV ilişkili AB olduğu varsayılabilir. Bazı risk faktörleri bronşiolitin klinik seyrini etkileyerek hastaneye yatış olasılığını da yükseltebilir. Risk faktörleri olarak erkek cinsiyet, yenidoğan döneminde surfaktan kullanımı, erken doğum haftası (< 28 hafta), bronkopulmoner displazi (BPD), konjenital kalp hastalığı (KKH), immün yetmezlik, nöromusküler hastalıklar sayılabilir. Özellikle iki yaş altında geçirilen RSV ilişkili bronşiolit hastaları, ilerleyen zamanlarda astım ve atopik hastalıklara eğilim oluşturmaktadır [23].

4.3. Etiyoloji

AB'in esas nedeni virüslerdir. Tüm vakaların %43-75'ine RSV'nin neden olduğu gösterilmiştir [24]. RSV ve rinovirüs (en sık görülen etkenler), parainfluenza, insan metapnömovirüsü, influenza, adenovirüs, koronavirüs, insan bokavirüsü, ayrıca bazen Mycoplasma pneumonia ve diğer viral etkenler AB'ye neden olabilirler. Hastaneye yatan hastaların yaklaşık 1/3'ünde iki veya daha fazla viral koenfeksiyon saptanabilir [25]. RSV, bebeklerde ve küçük çocuklarda bronşiolitin en sık nedeni olarak bilinmekte ve ABD'de her yıl yaklaşık 125.000 hastane yatışına ve 250 bebek ölümüne neden olmaktadır. 'Dünya Sağlık Örgütü'nün küresel tahminleri, RSV'nin çocuklarda akut solunum yolu enfeksiyonlarının %60'ından fazlasını oluşturduğunu göstermektedir. Ayrıca, 1 yaşından küçük hastalarda ve viral mevsimin zirvesinde ASYE olgularının %80'inden fazlasında RSV sorumludur. Özetle, RSV etkeni bronşiolit ve pnömoninin açık ara en sık nedenlerinden sayılır. RSV'nin ilk olarak 1955'te şempanzede burun akıntısına neden olduğu gösterildi ve bir yıl sonra ABD'de solunum yolu hastalığı olan bebeklerde saptandı [26]. RSV çocuklarda tüm yaş gruplarında solunum yolu enfeksiyonuna yol açabilir. Geniş kapsamlı bir şekilde yapılmış çalışmaların birinde hastaneye yatan erişkin hastalarda yıllık RSV insidansı %5,5 olarak saptanmıştır. Bu, influenza A'nın yaklaşık 2 katını oluşturuyor. Erişkinler özellikle kronik hastalığı olanlar hastalığı çocuklara bulaştırmak açısından risk kaynağı oluşturlar [27].

Soğuk algınlığı virüsü olarak da bilinen ve ilk kez 1956 yılında izole edilen rinovirüsün bronşiolitli bebeklerin %8-29'unda bronşiolit vakalarında viral bir patojen olarak rol oynadığı bulunmuştur. Rinovirüsün neden olduğu bronşiolit öyküsü olan çocukların tekrarlayan hışıltı geliştirme riskinin yüksek olması ilgi çekicidir [28].

Parainflueza virüsü ilk olarak 1956'da solunum yolu hastalığı olan hastalarda izole edildi. Farklı bronşiolit kohortlarında, çocukların %2,6-6'sında birincil veya ortak patojen olarak tanımlandı [25].

Modern moleküler tekniklerin mevcudiyeti ve insan metapnömovirüsü (hMPV) ve insan bocavirüsü (HBoV) gibi yeni virüslerin tanımlanması, RSV olmayan bronşiolitin yaklaşık üçte birinde viral suçlu ajanın karakterizasyonunu mümkün kılmıştır. hMPV ilk kez 2001 yılında Hollanda'da tanımlanmıştır. Bronşiolitli bebeklerde saptanma sıklığı %1,7 ile %16,8 arasında değişmektedir [29]. hMPV enfeksiyonlarının, RSV ile çakışan veya daha geç dönemde, kış sonundan ilkbahar başlarına kadar görüldüğü bildirilmiştir. HBoV ilk olarak 2005 yılında Allander ve ark. tarafından solunum yolu enfeksiyonu olan çocuklarda tanımlanmıştır. HBoV tek başına alt solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan bir ajan gibi değil de daha çok koenfeksiyona neden olan bir virüs olarak tanımlanmıştır. Bronşiolitli bebeklerin %0,6-27'sinde izole edilmiştir [30, 31].

Bronşiolit tanısı alan ve tam olarak aşılanmamış bebeklerin %8-16'sında RSV veya diğer virüslerle birlikte bordetella pertussis izole edilmiştir, bu da klinik olarak küçük bebeklerde boğmaca olasılığının dikkate alınması gerektiğini gösterir. Ayrıca, Tayland'dan bir kohortta viral bronşiolitli bebeklerde Mycoplasma pneumoniae, Chlamydomphila pneumoniae ve Chlamydomphila trachomatis gibi atipik bakteriler izole edilmiştir [32, 33].

4.4. Patofizyoloji

Bronşiolite neden olan virüsler terminal bronşiolaların epitelyal hücrelerine tutunarak onları enfekte eder. Küçük bronş ve bronşiyollerin duvarında hücre nekrozu, siliyer hasar, mukus sekresyonunda artış, bronşiyol duvarında ödem ve peribronşiyal lenfositik enflamasyon oluşturur. Yapılan biyopsi veya otopsi sonuçları hayvan çalışmalarında patolojik değişikliklerin enfeksiyondan 18-24 saat sonra başladığını gösterilmiştir [34]. Küçük havayollarında olan inflamasyon, ödem, artmış mukus, epitelyum hücre debrisleri, obstruksiyona, hava hapsine, havalanma artışı ve bazen de tam obstrüksiyon sonucu atelektazilere neden olabilir. RSV tarafından tetiklenen bağışıklık yanıtı hem koruyucu hem de patojenik olabilir ve seronegatif bir bebekte ilk enfeksiyon ile yaş olarak daha büyük bir bebekte yeniden enfeksiyon arasında işlevsel farklılıklar olduğu düşünülmektedir. Birincil enfeksiyondan sonra hem antikor hem de T-hücre yanıtlarının indüklenmesine ve RSV yüzey glikoproteinlerinde saptanabilir bir antijenik değişikliğin olmamasına rağmen, RSV reenfeksiyonları yaşam boyunca meydana gelir. RSV'nin konak savunmasını nasıl atlattığı veya engellediği tam olarak anlaşılmamıştır. 1960'larda formalin ile inaktive edilmiş RSV aşısının kontrollü bir klinik denemesinden elde

edilen sonuçlar, aşı alıcılarında koruyucu bir bağışıklık yanıtının gelişmediğini gösterdi. Daha sonra doğal RSV enfeksiyonu geçiren aşıli bireyler, kontrol grubuna göre hastalığı daha şiddetli geçirdi [35]. Viral yüzey glikoproteinlerine karşı nötralize edici antikorlar, RSV enfeksiyonunun önlenmesi için önemli olsa da, enfeksiyon sırasında viral klirens için T-hücresi aracılı yanıtlar çok daha önemli görünmektedir [36]. RSV enfeksiyonundan ölen bebeklerden elde edilen akciğer dokusunun postmortem çalışmaları, düşük konsantrasyonlarda klasik T-lenfosit türevli sitokinler (CD4+ ve CD8+ T hücreleri tarafından salınan) ile birlikte makrofajların ve nötrofillerin ve göreceli olarak sitotoksik T hücrelerinin yokluğunu ortaya koymaktadır. Bu bulgular patolojik bir inflamatuvar yanıtla uyumlu değildir. Bunun yerine, bol miktarda viral antijenin varlığı, aktif RSV replikasyonunu ve doğrudan viral olarak indüklenen sitotoksisiteyi düşündürür [37]. Bebeklerde daha etkili, adaptif sitotoksik T-hücre yanıtının gelişmediği gerçeği, bronşiyolit nedeniyle hastaneye yatırılan çocuklardan alınan nazofaringeal aspiratlarda ölçülen RSV yükü ile daha şiddetli hastalık arasında(daha yüksek apne riski, daha uzun hastanede kalış süresi ve daha fazla yoğun bakım ihtiyacı) doğrudan bir ilişki olduğuna dair raporlarla desteklenmektedir [38].

4.5. Klinik

Klinik olarak burun akıntısı, nezle ve öksürük gibi üst solunum yolu bulguları bronşiolitin ilerleyen sürecinde gelişebilir. Bronşiolitin ana semptomları/belirtileri, oskültasyonda hırıltı ve/veya raller, takipne ve/veya göğüs duvarında ve burun kanadında çekilme ile karakterize artan solunum çabasıdır. Etkilenen bebeğe ayaktan veya yatarak uygun bakımın verilmesi için klinisyenlerin hastalığın klinik şiddetini belirlemesi önemlidir. Hastalığın teşhisi ve hastalık şiddetinin değerlendirilmesi klinik olmasına rağmen, evrensel olarak kullanılan, hastalık şiddeti klinik skorları geçerli değildir. Amerika Pediatri Akademisi (AAP) tanımına göre hışıltı, bronşiolitin karakterizasyonu için bir ön koşuldur [2]. Bu bulgu ‘Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmelliği Enstitüsü’ (NICE) kılavuzlarına göre zorunlu olarak kabul edilmeyen bir bulgudur [1]. Hışıltı, ekspirasyon sonunda veya boyunca veya inspirasyon sırasında da mevcut olabilir. Ancak hışıltı duyulmadığında bile şiddetli obstrüksiyon nedeniyle hipoventilasyon meydana gelebilir. Bir veya daha fazla akciğer alanında hırıltı duyulabilir ve bunların varlığı, oksijen gereksinimi ve hastalığın ciddiyeti ile ilişkilendirilmiştir [39]. NICE yönergelerine göre, 60 /dakika üzerindeki solunum sayısı, hastaneye sevk için bir gösterge olarak kabul edilir. Marlais ve arkadaşları, bronşiolitli bebeklerde, kalp hızının yanı sıra solunum hızının da hastaneye yatışın klinik belirleyicileri arasında olduğunu öne sürmüşlerdir [40]. Ayrıca göğüs duvarında çekilmeler de NICE yönergelerine göre hastaneye yatış kriterlerindendir [1]. Bronşiolitin oldukça nadir fakat endişe verici bir semptomu apnedir. Son çalışmalar, bronşiolit

tanısıyla hastaneye yatırılan bebeklerde apne oranının yaklaşık %5 olduğunu bildirilmektedir [41]. Herhangi bir viral patojen ile apne arasında ciddi bir ilişki gösterilememiştir. Prematürite ve altta yatan ciddi hastalıklar gibi risk faktörleri ile ilişkilendirilmiştir. RSV bronşioliti nedeniyle hospitalize edilen bebeklerde apnenin %1,2 ile %23,8 arasında olduğu gösterildi [42]. Ancak çalışmaların çoğu retrospektiftir ve altta yatan risk faktörleri olan bebekleri içeriyordu. Bronşiolitli bebeklerde hipoksemi de olabilir ve SaO₂, hastalık şiddetinin bir göstergesi olarak kabul edilir [43]. Etkilenen bebeğin genel durumu da değerlendirilmelidir. Davranış, hafif hastalıkta normal olabilir veya orta veya şiddetli hastalık durumlarında bebek sinirli-ajite veya letarjik olabilir. Genel görünüm toksik ise, durumu açıklayabilecek diğer nedenler için bebek dikkatle değerlendirilmelidir. Bronşiolitli bebeklerin ateşi olabileceği veya ateş öyküsü olabileceği unutulmamalıdır, ancak çok yüksek sıcaklık oldukça nadirdir. Bronşiolit tanısı alan 90 bebeğin katıldığı bir çalışmada, bebeklerin yaklaşık 1/3'ünde ateş tespit edildi, ancak sadece 2 çocukta vücut ısısı >40°C kaydedildi [44]. Çalışma ateşli bebeklerin daha ağır seyrettiğini, 3 aylıktan küçük bebeklerde ateşli olsa bile sepsis riskinin düşük olduğunu gösterdi. Bronşiolitin klinik özelliklerini karşılaştıran çalışmalarda, izole edilen virüs türü ile ateşin varlığı ve süresi arasında ilişki bulunmamıştır [45]. Bebeğin genel durumunun bir başka göstergesi, beslenme yeteneği ve hidrasyon derecesidir. Yetersiz oral sıvı alımı, nefes darlığı nedeniyle yemek yiyememe veya halsizlik, orta veya şiddetli hastalığın göstergeleridir ve etkilenen bebek hastaneye sevk edilmelidir. Klinisyen, hastaya ayakta veya yatarak tedavi kararı verebilmek için anamnez ve fizik muayene bulguları ile bronşiolit tanısını koymalı ve hastalığın klinik şiddetini değerlendirmelidir. Klinik olarak ağır vakalarda eşlik eden dispne, siyanoz, perfüzyon bozukluğu olabilir. Hava yolu ileri derecede tıkanmış veya ciddi solunum yetmezliği durumlarında ronküsler duyulmayabilir.

4.6. Tanı

Genelde AB tanısı klinik olarak konulur. Genel durumu iyi olan iki yaş altı hastalarda 1-3 gün süren non –spesifik üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) bulgularını takiben öksürük, takipne, dispne, hışıltı, auskültasyonda siblan ronküs ve bazen kreptan rallerin duyulması ile teşhis konulabilir. Altı haftanın altında olan bebekler diğer klinik bulgular ortaya çıkmadan önce apne nedeni ile başvurabilir. Özellikle RSV'nin mevsim aylarında apne ile gelen çocuklarda AB akla gelmelidir. Bronşiolitli çocukların yaklaşık olarak % 30'unda ateş olabilir ve genellikle 39°C'nin altında saptanır. Yaş sınırlarının ileri yaşlara doğru kaydığı, semptomların hastadan hastaya ve zamandan zamana değiştiği bir durumda belirti ve semptomların klinik olarak yorumlanması zordur. Bu da doğal olarak tanı ve ayırıcı tanıda farklılıklara yol açar. Bir yaşın altındakilerde daha net bir teşhisin mümkün olduğu konusunda

yaygın bir görüş vardır ve çoğu kılavuz bunu yansıtmaktadır. Bununla birlikte, bronşiyolit tanısının bir yaşımdan küçüklerle sınırlandırılması, potansiyel müdahalelerden fayda görebilecek bronşiyolitli çocuk popülasyonunu belirlemede zorluklara neden olabilir. Genel olarak, Kuzey Amerika ve Asya'da, Rinovirüsün baskın enfeksiyon etkeni olduğu ve daha büyük çocukların daha çok etkilendiği bronşiyolit tanımı kullanılır [46]. Bu tür çocuklara diğer ülkelerde viral kaynaklı hırıltı teşhisi konabilir. Viral alt solunum yolu enfeksiyonları, viral bronşiyolit'den viral pnömoniye veya viral kaynaklı hırıltılı bronşite doğru değişen bir yelpazede gözlenebilir [47]. Farklı kılavuzlarda bronşiyolit tanısı ile uyumlu klinik özellikler Tablo 1'de sunulmaktadır. Bronşiyolit, 3 ila 4 gün devam eden tipik bir viral solunum yolu prodromuna sahiptir. Güney Afrika kılavuzu (2010), hiperinflasyonu bronşiyolitte en güvenilir klinik işaret olarak kabul eder. Birleşik Krallık yönergesi (2015) daha açıklayıcı bir tanım sağlıyor. Nazal akıntıdan alınan örnekler teşhis konulmasında yardımcı olabilir. Bu amaçla solunum yolu viral paneli kullanılır, bazen daha az virüsü kapsayan (çoğunlukla RSV) PCR testleri daha az maliyetli ve daha sık kullanılır. RSV testi (bronşiyolitte en yaygın enfeksiyon etkeni olarak) genellikle hastanelerde hastaların gruplandırılmasına yardımcı olmak için yapılır. Akut bronşiyolitli hastalarda birden fazla virüsün tanımlanabileceğine dair artan farkındalık, RSV durumuna dayalı kohortlamanın yararını sorgulamaktadır. PCR testleri bazen enfeksiyon sonrası virüs parçalarının tespitine aşırı duyarlılık olarak kabul edilebilir ve çoklu virüs izole edilen PCR sonuçları için gözönünde bulundurulmalıdır. [48].

4.7. Tanıda Kullanılan Yardımcı Araçlar

Nabız oksimetre

Bronşiyolit tanısı, öykü ve fizik muayene bulgularına dayansa da tanıda ve hasta izleminde bazı yardımcı araçlar kullanılır. Hasta bebeklerde hastane başvurusu veya hastane yatış sürecinde nabız oksimetre kullanılmaktadır. Kanada'da yapılan bir çalışma düşük nabız oksimetre değerlerinin hastane başvurularını artırabileceğini gösterdi. İngiltere'de yapılan bir çalışmada saturasyon eşik değerinin %94'ten %90'a düşürülmesinin herhangi bir olumsuzluğa neden olmadığı ve erken taburculukla sonuçlandığını gösterdi [49]. Hastanelerde hipoksemik olmayan bebeklerde aralıklı ve sürekli nabız oksimetresini karşılaştıran bir ABD araştırması, gruplar arasında benzer sonuçlar bulmuştur. ABD çalışması ve diğer kanıtlar, ABD uygulama kılavuzlarındaki klinisyenlerin oksijenin başlatılması için %90'lık bir eşik değer kullanırken, Birleşik Krallık kılavuzları oksijen saturasyonunun %92 düzeylerinde yeterli olduğunu gösterdi [3]. Yalın tarihli bir çalışmada ise, genel durumu iyi olan bronşiyolitli bebeklerin önemli bir bölümünün, özellikle uyku sırasında oksijen desatürasyonlarının %90'dan daha az olduğunu ayrıca hastaneye yatışlar ve oksijenin başlatılması için saturasyon eşiklerinin tartışmaya

yol açtığını gösterdi [50]. Söz konusu çalışma, çocukların sürekli nabız oksimetri monitorizasyonunu azaltmak gerektiğini düşündürmektedir.

Görüntüleme

Bronşiolitli çocukların çoğunda normal radyografiler ya da peribronşiyal kalınlaşma, hiperinflasyon ve atelektazi dahil basit bronşiolit ile uyumlu radyografik bulgular vardır. Acil serviste bronşiolit değerlendirmesinin bir parçası olarak rutin radyografi çekilen prospektif bir çalışmada, 246 hastanın 17'sinde (%7) akciğer hastalığı bildirilmiştir [51]. Radyografik pnömoni prevalansının düşük olmasına rağmen, mevcut çalışmalar, klinisyenlerin kararlarını etkileyen spesifik olmayan bulgular nedeniyle radyografi sonrası antibiyotik yazılmasında artış olduğunu bildirmiştir [51, 52]. Pnömoni ile uyumlu kesin fokal infiltrasyonla ilişkili faktörler arasında hipoksi (oksijen saturasyonu $<92\%$), fokal raller ve ateş (özellikle $>39^{\circ}\text{C}$) bulunur. Akciğer grafileri, sadece bronşiolit için klasik bir tablo olmayan hastalarda çekilmelidir. Hastada yabancı cisim aspirasyonu veya solunum yetmezliği gibi ciddi hastalık bulgularında grafi çekilmelidir. Tanısal olarak bronşiolit hastalarında akciğer ultrasonunun kullanımını araştıran birkaç çalışma vardır. Çalışmalar, bronşiolitli bebeklerde ultrason bulgularının klinik bulgularla paralel olduğunu ve göğüs radyografisinden daha özgül olabileceğini göstermektedir, ancak ultrasonun tanıya veya hastalığın ciddiyetinin değerlendirmesinde bir rolü olup olmadığını belirlemek için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır [53, 54].

Viral testler

Nazofarenkste solunum yolu virüslerini saptamak için PCR'nin geliştirilmesiyle, viral testlerin kullanımına olan ilgi artmıştır. Bununla birlikte, virolojik testler genellikle hastalığın yönetimine yardımcı olmaz ve sonuçları tahmin etmek için yetersizdir [25]. Bu nedenle birçok ulusal kılavuz, bronşiolitte rutin virolojik testlerin kullanılmamasını tavsiye ediyor (tablo2). Son çalışmalar, kantitatif PCR kullanılarak ölçülen daha yüksek RSV genomik yükünün, daha düşük viral yüklere kıyasla, tekrarlayan hışıltıya ek olarak, artan kalış süresi, solunum desteği kullanımı ve yoğun bakım ihtiyacı ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir [55, 56]. Bu ilişkiyi doğrulamak ve viral yük ölçümünün hastalık patofizyolojisi ve şiddetinin anlaşılmasını iyileştirip iyileştirmediğini netleştirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Birkaç kılavuz, hastaların gruplandırılmasına rehberlik etmek için respiratuar sinsityal virüs testinin kullanılmasını önermektedir [57]. Enfeksiyon kontrolü, virüslerin tanımlanmasına bağlı olmayabilir, bunun yerine el hijyeni, bebekleri ortak hastane odalarında 1 m'den fazla ayırma ve diğer enfeksiyon kontrol prosedürleri gibi sıkı önlemler alınmalıdır [58]. Ek olarak, PCR testinin duyarlılığı göz önüne alındığında, sonuçlar dikkatle yorumlanmalıdır. Rinovirüs gibi belirli virüsler, başka bir hastalıktan veya kolonizasyondan viral bulaşma nedeniyle tespit

edilebilir. Respiratuar sinsityal virüs ve metapnömovirüs gibi bazı diğer virüsler hemen hemen her zaman akut enfeksiyonla ilişkilidir.

Kan ve idrar testleri

Bronşiolitin tanısal incelemesinde standart uygulamanın bir parçası olarak kan ve idrar testi rutin olarak önerilmemektedir (tablo2). Bronşiolitli bebeklerde, solunum yetmezliği veya şiddetli solunum sıkıntısı belirtileri olmadıkça rutin kan gazı ölçümü yapılmamalıdır. Bronşiolitli bebeklerde bakteriyemi ve menenjit başta olmak üzere ciddi bakteriyel enfeksiyonların oranları çok düşüktür [59]. Anormal beyaz kan hücresi sayısı, solunum sinsityal virüsü ile enfekte olan çocuklarda ciddi bakteriyel enfeksiyonları tahmin etmede nadiren faydalıdır [60]. Kılavuzlar, 1-2 aylıktan küçük bebeklerde ateş olmadıkça, bronşiolitli bebeklerde tam kan sayımını rutin olarak önermez. Benzer şekilde, bakteriyeminin son derece nadir olduğu göz önüne alındığında (pnömokok aşısı sonrası dönemde belirtilen oranlar <%1'dir), 1-2 aylıktan küçük bebeklerin septik muayenesi dışında rutin kan kültürleri yapılmamalıdır [61].

4.8. Ayırıcı Tanı

Bronşiolitin ayırıcı tanısı, çeşitli enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan nedenlerin değerlendirilmesini içerir. Bir akciğer bölgesinde kalıcı hırıltı (krepitasyon), fokal hırıltı, kalıcı ateş (>39°C) veya sürekli artan solunum işi başka bir tanıyı akla getirmelidir. Göğüs radyografisi ayırt edici olmayabilir. Daha şiddetli hastalığı olan, entübe ve ventile edilen şiddetli bronşiolitli çocuklarda lavaj numunelerinin %33 ile %44'ünde bakteri izole edildiğinden bazen antibiyotiklerin faydası olabilir [63]. Üst solunum yolu semptomlarının olmaması durumunda küçük bebeklerde kalp hastalığı, vasküler ring gibi konjenital hava yolu anormallikleri veya yabancı cisim aspirasyonu olmak üzere diğer solunum sıkıntısı nedenleri göz önünde bulundurulmalıdır. Diğer enfeksiyonlar bronşiolite benzeyebilir veya komplike olabilir. Şiddetli veya paroksizmal öksürüğü olan bebeklerde boğmaca düşünülmelidir. Orta kulak iltihabı veya pnömoni dahil diğer bakteriyel enfeksiyonlar, hastalığın ilerleyen dönemlerinde yeni bir ateş veya hastanın genel durumunun kötüleşmesi olarak ortaya çıkabilir. Konjenital (veya daha az sıklıkla edinilmiş) pulmoner malformasyonları olan çocuklarda ayırıcı tanı daha zordur. Sabit fokal hırıltı, trakeomalazi, bronkomalazi, stenoz, lobar amfizem veya bronkojenik kistten kaynaklanan kompresyon belirtisi olabilir. Kalıcı göğüs belirtileri olan ve yavaş bir iyileşme süreci gösteren olgularda, enfekte konjenital pulmoner malformasyon (konjenital kistik adenomatoid malformasyon veya sekestrasyon gibi) olabilir. Kalıcı ince raller, takipne ve düşük (genellikle sınırda) oksijen saturasyonu olan çocuklarda interstisyel

akciğer hastalığı ve özellikle nöroendokrin hücre hiperplazisi (NEHI) tekrarlayan "bronşiolit" olarak karşımıza çıkabilir. Adenovirüs enfeksiyonu sonrası kalıcı, bazen fokal, ralleri olan küçük çocuklar (ancak diğer solunum yolu virüsleri ve mikoplazma pnömonisi de olabilir) postenfeksiyöz bronşiolit obliterans için değerlendirilmelidir. Bazen viral enfeksiyonların veya viral enfeksiyonlar olmadan allerjenlerin tetiklediği astım atakları görülebilir. Büyük bebek ve çocuklarda özellikle tekrarlayan hışıltı varlığında virüsün tetiklediği hışıltıyı, bronşiolitin ayırıcı tanısında dikkate almak önemlidir. Daha önceden tekrarlayan hışıltı ataklarının olması, çocuk veya ailesinde astım, egzema ve diğer atopik bulgularının (klinik ve laboratuvar) olması zeminde yer alan alerjik astımı destekleyebilir. Öyküsünde daha önceden benzer atakların varlığı, ayırıcı tanıyı kolaylaştırır da ilk atak sırasında tanı zor olabilir. Reflü hastalığı olan bebeklerde tekrarlayan solunum yolu bulgularının olması da bronşiolite benzer tabloya neden olabilir. Yutma bozukluğu olan bebeklerde aspirasyon pnömonisi ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır. Şiddetli bronşiolite ilerleme ile çeşitli risk faktörleri ilişkilendirilmiştir. İmmün yetmezlik, nöromusküler bozukluklarla birlikte prematürelilik, kronik akciğer hastalığı ve hemodinamik olarak önemli doğuştan kalp hastalığı yüksek risk faktörleridir [10]. Küçük bebekler (<2-3 aylık) ve erken doğum öyküsü olanlar (özellikle <32. gebelik haftası) da progresyon açısından yüksek risk altındadır ve başka klinik bulgular olmaksızın apne ile başvurabilirler. Hastanede yatan hastalarda apne riskini değerlendiren çalışmalar, zamanında doğan bebekler göre 1 aydan küçük bebeklerde, veya hastane başvurusundan önce apnesi görülenlerde daha fazla olduğunu gösterdi [64].

4.9. Hastalığın Derecelendirilmesi

Hastalığın şiddeti ile ilgili bazı skora veya sınıflandırma kriterleri geliştirilse de dünyada standart kabul görmüş bir skora yoktur. Hastaların semptom ve bulguları ilk 3 gün bazen de saatler içinde çok değişkenlik gösterdiğinden skora ve sınıflama kriterleri pratik olmayabilir. Ülkemizde Türk Toraks Derneği'nin yaptığı sınıflama tablosu Tablo 3'te verilmiştir [65]. Ağır veya hafif dereceli bronşiolitin tanımlanması ile ilgili genel kabul görmüş bir uzlaşma tanımlaması yoktur. Bazı yazarlar aşağıdaki klinik bulguların herhangi birinin varlığı durumunda hastayı ciddi AB olarak kabul ederler.

- Giderek artan solunum eforu (takipne, burun kanadı, interkostal, subkostal, suprasternal kaslar gibi yardımcı solunum kaslarının çekilmesi) varlığı
- Hipoksemi (transkutan oksijen saturasyonu <%90-95)
- Apne
- Akut solunum yetmezliği

Bu bulguların hiçbirisi yoksa hafif/ orta bronşiolit olarak düşünülür

4.10. Hastaneye Sevk Ölçütleri

AB olan hastanın risk faktörleri varlığında hospitalizasyonu düşünülmelidir [66]. Tıbbi risk faktörleri aşağıdakilerdir:

- Konjenital kalp hastalığı varlığı
- Kronik akciğer hastalığı varlığı
- İmmün yetmezliği/baskılanması olan hastalar
- Prematüre doğan bebekler (özellikle <32 hafta)
- Eşlik eden nöromusküler hastalıklar

Sosyal risk faktörleri bebeğin bakımını üstlenecek kişilerin (anne, baba gibi) yeterli bakım verememelerini içerir.

Belirgin takipnesi (>60/dak), beslenme yetersizliği, yetersiz sıvı alımı, klinik olarak orta/ağır dehidratasyonu olan bebekler de hastaneye yatırılmalıdır.

Bunlar dışında genel durumu kötü, apne, santral siyanozun olması, oda havasında oksijen saturasyonu <%92 olması da hastaneye yatış kriterlerini oluşturmaktadır.

Hastaneye sevk edilen ciddi bronşioliti olan bebekler yakın gözlem altında tutulmalı, detaylı öykü alınmalı ve vital bulguları değerlendirilmelidir. Hastaların dehidratasyon durumu, sıvı ihtiyacı, beslenme durumu, oksijen gereksinimi, solunum sıkıntısı göz önünde bulundurulmalıdır. Üst solunum yolları obstrüksiyonu, nefes almayı engellediği için burun serum fizyolojikle açılmalı, gerekirse aspire edilmeli ve uygun pozisyon verilmelidir.

4.11. Tedavi

Hafif olgular tedavi gerektirmez, prognozu iyidir. Çoğu hasta ayaktan takip edilir ve hastaneye yatış gerektirmiyor. Solunum hızının artması, belirgin nazal sekresyonların olması ağızdan beslenmeyi zorlaştırır ve ciddi hastalığı olan hastalar enteral veya parenteral yollarla beslenme gereksinimi duyar. Bebeğin normal alımı %50-75 civarına düşerse hidrasyon başlanmalıdır. Beslenme desteği gereksinimi, çocuğun durumuna bağlıdır: prematüre doğmuş bir bebek hastalığın 3. gününde %75 oranında ihtiyaç gösterirken, 8 aylık sağlıklı term bebek hastalık iyileşene kadar birkaç gün boyunca %50 oranında beslenme desteği gerektirebilir. Nazogastrik beslenme, intravenöz sıvılarla beslenmeden daha kolaydır, ancak akut hastalıktan iyileşmede hiçbir avantajı yoktur [67].

Hipoksemiye tedavi etmek için oksijen kullanılabilir. Ek oksijenin kullanılacağı eşik oksijen doygunluğu, yönergelerle göre değişir ve tipik olarak oda havasında %90 ile %94 arasında değişmektedir. AB ile hastaneye başvuran çocuklarda, %90 SpO₂ değerleri tolere edilebilir ve klinik olarak %94 hedefi kadar etkilidir [49]. Bazı çalışmalar , hastaneye kabul için eşik oksijen saturasyon değerini %92 kabul etmektedirler [68]. Bununla birlikte, oksijen desaturasyonunun çocukları hastaneye kabul etme kararları üzerinde orantısız bir etkisi olabilir [69]. Hastanede yatan çocuklar arasındaki tedavi yoğunluğunun, hastalığın ciddiyeti ile çok az ilişkisi olduğu gösterilmiştir [70]. Tedavide destek tedavisi ve komplikasyonların önlenmesi önerilir. Hastalarda hidrasyon, beslenme ve solunum takibi yapılır gerekirse diğer destek tedavileri verilir.

Son yıllarda akut bronşiolitte yüksek akımlı oksijen tedavisi (HFNC) kullanımının arttığı görülmüştür [71]. Klinik çalışmalarda henüz önemli klinik veya fizyolojik yararlar gösterilmemiş olsa da, çalışmalar devam etmektedir. Devamlı pozitif hava yolu basıncı (CPAP) tedavisinin bronşiolitte bir miktar faydası vardır ve erken kullanıldığında kötüleşmeyi önleyebilir [72]. Bronşiolitte tüm tedavilerde olduğu gibi, HFNC oksijen, CPAP ve entübasyonun kullanımı, hastalığın şiddetinden bağımsız olarak bölgeler arasında değişiklik gösterir ve bu müdahalelerin risk ve yararlarının daha iyi anlaşılması gerekir.

RSV için mevcut etkili farmakolojik tedaviler yoktur. Ribavirin daha önce RSV için bir antiviral tedavi olarak kullanılırken, artık etkisiz olarak kabul edilmektedir [73]. Akut enfeksiyon için antiviraller ve nebulize immünoglobulin gibi yeni tedaviler geliştirilmektedir [74]. Antiviraller ALS-8176 ve GS-5806 ile tedavi edilen RSV'nin yetişkin modellerinde viral yükte azalma gösterilmiştir [75, 76].

Akut bronşiolit tedavisinde genellikle antibiyotikler önerilmez. Antibiyotik kullanımı; ateşin varlığı, etkilenen hastaların küçük yaşta olması, göğüs radyografisinde atelektaziye enfeksiyöz konsolidasyondan ayırmanın zorluğu ve saptanamayan sekonder bakteriyel enfeksiyon endişesi nedeniyle oluşur. Bununla birlikte, bronşiolitin bir viral nedeni vardır ve sekonder bakteriyel enfeksiyonların sıklığı düşüktür, bakteriyemi veya menenjit riski %1'den azdır [77]. Yapılan randomize kontrollü çalışmalar antibiotik kullanımının semptomları, hastanede yatış süresi ve oksijen ihtiyacını azaltmadığını göstermiştir [10].

Bebekler zorunlu burun solunumu yaptıklarından, burun deliklerini temizlemeye, nefes alma işini iyileştirmeye ve beslenmeyi iyileştirmeye yardımcı olmak için nazal aspirasyon önerilse de aspirasyon işlemi burun mukozasını tahriş eder ve ödem ile sonuçlanabilir. Bronşiolitte nazal aspirasyonun rolünü inceleyen hiçbir randomize kontrollü çalışma (RKÇ)

yoktur. 740 bebeğin dahil olduğu retrospektif bir kohort çalışması ve 40 bebeğin dahil olduğu gözlemsel çalışmada nazal aspirasyonun etkili olmadığı gösterildi [78, 79].

AB tedavisinde bronkodilatatör kullanımı tartışmalıdır. Bronkodilatatörlerin hastanede yatış ve iyileşme süresini azaltmadığı gösterilmiş, ayrıca taşikardi, titreme gibi yan etkilere neden olduğu gösterilmiştir [80]. Rasemik epinefrin bronş duvarında mukus ve ödem oluşumunu azaltır. Ayrıca bronkodilatör etkisi de vardır. Yapılan RKÇ’de acil serviste epinefrin uygulandığında plaseboya göre ilk 2 saatte klinik skorlarda iyileşme olduğu ve yatışı azalttığı görülmüştür. Hastanede yatan hastalarda epinefrin ile salbutamol tedavisi karşılaştırıldığında, epinefrin ile tedavi edilen olgularda hastanede yatış süresinde kısalma ve oksijen saturasyonunda artış gözlemlenmiştir [81].

%3 salin (%3NaCl) nebulizasyonu, mukosiliyer klirensi iyileştirir ve mukus tıkanmasını içeren hava yolu hastalıklarında (örn., kistik fibroz) daha fazla kullanılmaktadır. Ayrıca bronşiolitli hastalarda hastanede kalış süresini kısalttığı ve semptomatik rahatlama sağladığı bildirilmiştir, ancak kullanımı tartışmalıdır. Özellikle acil durumlarda kullanıldığında hastaneye yatışları azaltmada etkili değildir. Bu nedenle, mevcut kanıtlar temelinde, bronşiolit için hipertonic salin uygulaması hastanede yatan bebek ve çocuklarla sınırlandırılmalıdır [82].

Rutin tedavide bronkodilatörler, kortikosteroidler, montelukast, ribavirin, helioks, magnezyum-sulfat, N-asetilsistein gibi ilaçların yeri yoktur.

4.12. Korunma ve Profilaksi

AB daha çok viral enfeksiyon sebebiyle olduğu için viral enfeksiyonlardan korunmada etkili olan genel hijyen kuralları koruma sağlar. Damlacık enfeksiyonundan korunma, temas, ellerin yıkanması gibi genel önlemler doğrudan etkilidir. Viral enfeksiyonlar içerisinde RSV daha sık rastlandığı için bu etkene karşı koruma çok önemlidir. Genel koruma tedbirleri spesifik (immunoprofilaksi) ve nonspesifik (damlacık ve temas izolasyon önlemleri, el hijyeni, hasta kişilerle temasın önlenmesi, anne sütüne devam edilmesi, pasif sigara içiminin önlenmesi, hastaneye yatırılan olgularda gerekli önlemlerin alınması) olmakla iki gruba ayrılır. RSV nedeni ile AB gelişen bir bebek hastaneye yatırıldığında tek kişilik odaya alınmalıdır. Ayrıca damlacık ve temas izolasyonu uygulanmalıdır. RSV enfeksiyonu için etkili bir aşı henüz yoktur. 1960'larda Amerika Birleşik Devletleri'nde pazarlanan formalin ile inaktive edilmiş bir aşı geri çekilmek zorunda kaldı, çünkü zayıf immünojenik olmasının yanı sıra, çocukları anormal TH2 tipi bağışıklık yanıtına ve vahşi tip virüse maruz kaldıklarında yaşamı tehdit eden hastalığa yatkınlığa neden oldu. Son zamanlarda, son derece koruyucu, antikoru bağlayan ve hayvanlara enjekte edildiğinde güçlü bir RSV'ye özgü nötralize edici cevabı tetikleyen RSV

yüzey F proteininin (immünojen) kullanılmasıyla yeni umut verici yöntemler geliştirilmeye başlandı. Son zamanlarda palvizumab immunoprofilaksiste daha sık kullanılmaktadır. Palvizumab monoklonal bir antikor olup RSV F glukoproteinine karşı geliştirilmiştir. RSV' ye karşı nötrofizan ve fizyon inhibitör aktivite gösterir. Böylece klinik laboratuvar çalışmalarında RSV replikasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir [83]. Palvizumab, RSV enfeksiyonunda yüksek riskli bebeklerde ABD'de haziran 1998'de Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından ruhsatlandırılmıştır. 2013'te yayınlanan 2831 yüksek riskli bebeğin değerlendirildiği bir metaanalizde Palvizumab 'ın prematüreler, BPD, konjenital kalp hastalığı gibi risk gruplarında RSV ilişkili hastaneye yatış hızını (101/1000'den 50/1000'e) ve yoğun bakım yatış hızını azalttığı (34/1000'den 17/1000'e) ve anlamlı bir yan etki profili göstermediği bildirilmiştir [84]. Palvizumab profilaksisi, maksimum 5 aylık dozlarla artık sadece doğumdan sonraki ilk yılda, 29. gebelik haftasından önce doğan sağlıklı bebekler ve 32. gebelik haftasından önce doğan kronik akciğer hastalığı olan bebekler için önerilmektedir. Doğumdan sonra en az 28 gün oksijen, kortikosteroid veya diüretik gerektiren kronik akciğer hastalığı olan bebekler dışında, doğumdan sonraki ikinci yılda profilaksi artık önerilmemektedir. Palvizumab, hemodinamik olarak önemli konjenital kalp hastalıkları, ağır immün yetmezliği ve hava yolu klirensini bozan pulmoner veya nöromusküler hastalıkları olan çocuklar için de düşünülmelidir, ancak yetersiz veri nedeniyle Down sendromlu veya kistik fibrozlu hastalar için resmi bir öneri yapılmamıştır. Genel olarak intramusküler tercihen uyluğun anterolateral kısmına uygulanır. Uygulamalar genel olarak RSV mevsiminde (genellikle kasım-mart aylarında toplam 5 ay) ayda bir (maksimum 5 doz) kez 15mg/kg/doz olacak şekilde uygulanır. Palvizumab 2-8 derecede soğukta saklanmalı, dondurulmamalıdır. Yarılanma ömrü 2 yaş altında 21 gün kadardır. Enjeksiyon sonrası 48 saatte yeterli serum düzeylerine ulaşır. Genellikle yan etki açısından güvenli bir ilaç olarak kabul edilir. Palvizumab herhangi bir canlı viral aşıyla etkileşime girmiyor, birlikte veya süre kısıtlaması olmaksızın uygulanabilir. Pamuk sıçanlarında yapılan prelinik çalışmalarda palvizumab, 40 mg/mL'nin üzerindeki kan seviyelerinde optimum koruma sağlar. Önerilen doz kullanıldığında hastaların yarısından fazlasında ilk aylık enjeksiyondan sonraki ilaç konsantrasyonu koruyucu seviyenin altına düşmektedir [82].

4.13. Covid-19

4.13.1. Tanım, Epidemiyoloji ve Genel Bilgiler

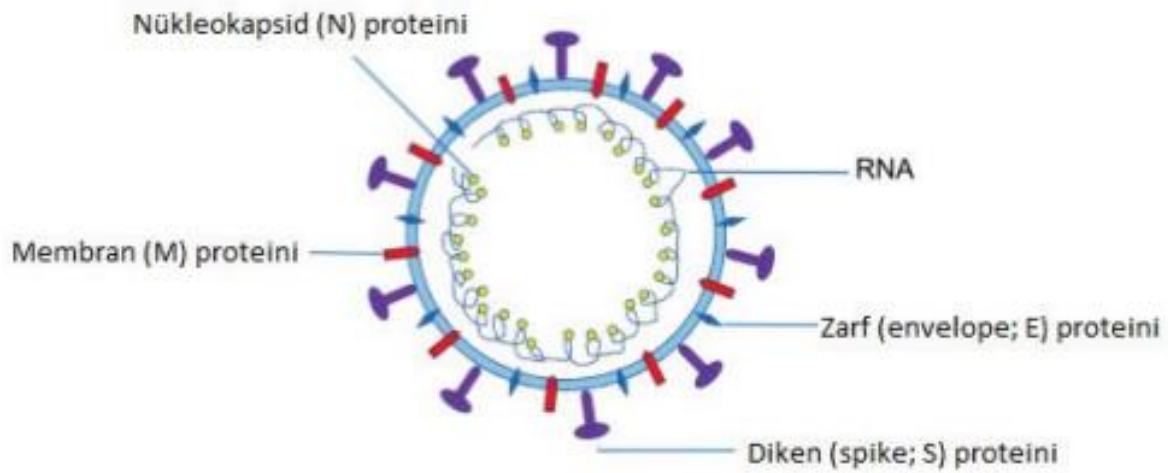
Koronavirüs hastalığı SARS-Cov-2 enfeksiyonunun neden olduğu, şiddetli akut solunum yolu sendromuna yol açan bir hastalık olarak tanımlanıyor.

İlk kez Aralık 2019 yılında Çin'in Wuhan eyaletinde tespit edildi. Kısa sürede tüm dünyaya yayılması üzerine, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) COVID-19'u 11 Mart 2020' tarihinde pandemi olarak ilan etti [85].

Ülkemizde COVID-19 ile ilgili çalışmalar 10 Ocak 2020 tarihinde başlamış ve 22 Ocak 2020'de T.C. Sağlık Bakanlığı Bilimsel Danışma Kurulu ilk toplantısını gerçekleştirmiştir. Alınan önlemler ile ilk COVID-19 vakası 11 Mart 2020'de görülmüştür. Türkiye'de COVID-19 nedeni ilk ölüm bildirimi 17 Mart 2020 tarihinde bildirildi [86].

Coronaviridae ailesi içinde yer alan koronavirüsler zarflı ve tek sarmallı RNA virüs olup alfa, beta, gama ve delta koronavirüs olmak üzere dört gruba ayrılmaktadır. Hayvanları ve insanları enfekte etme becerilerine sahip olan koronavirüslerin başta solunum sistemi olmak üzere, hematolojik, nörolojik, kardiyolojik, tromboembolik komplikasyonlara ve sekonder bakteriyel enfeksiyonlara neden olduğu bilinmektedir [87].

Çoğunlukla pleomorfik bir forma sahip Covid-19 virüsü 60-140 nanometre çapında olup diğer koronavirüsler gibi, ultraviyole ışını ve ısıyla etkisini kaybetmektedir [88]. Ayrıca bu virüsler, eter (%75), etanol, klor içeren dezenfektanlarla hızlıca inaktif hale gelebilmektedir. Gen analizleri, SARS-CoV-2'nin muhtemelen yarasalarda bulunan bir suştan evrimleştiğini göstermektedir [86].



Kaynak: Sağlık Bakanlığı rehberi

Şekil 1. Koronavirüsün şematik yapısı

Salgının erken evrelerinde, hastalığın erişkinler arasında daha yaygın olduğu biliniyordu ve çocuklar hastalığa daha az duyarlıydı. Daha sonra, çocuk enfeksiyon vakalarının sayısı önemli ölçüde arttı [89].

Çeşitli ülkelerden yapılan surveyans çalışmalarında çocuklar, COVID-19 pandemisinin erken aşamalarında, laboratuvar tarafından doğrulanmış SARS-CoV-2 ile enfekte vakaların %2'sini oluşturuyordu. Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi tarafından laboratuvarca doğrulanmış veya şüphelenilen (maruziyet geçmişine göre), semptomatik veya asemptomatik SARS-CoV-2 ile enfekte olmuş 72,314 vakaya ilişkin bir raporda da, 19 yaşından küçük çocuklar vakaların %2'sini oluşturuyordu. Bu çalışmada, farklı yaşlardaki çocuklar arasında enfeksiyon oranında bir fark yoktu [90]. İngiltere'de, 16 Ocak ile 3 Mayıs 2020 arasında, çocuklar SARS-CoV-2 ile enfekte vakaların %1,1'ini, İtalya'da Mart 2020'ye kadar SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan 18 yaşından küçük çocuklar toplam hasta sayısının sadece %1'ini oluşturuyordu [91, 92]. Ülkemizde de Sağlık Bakanlığı verilerine göre çocuklar arasında COVID-19 insidansı %3 civarındadır

SARS-CoV-2 ile maruziyet sonrasında, iki ile dört gün arasında değişen kuluçka süresi görülür. Daha sonra semptomlar beş gün içinde ortaya çıkmaktadır [93]. Genellikle üst solunum yolu hastalıkları ile ilişkili olan COVID-19'un klinik semptomları asemptomatik ve hafif bir enfeksiyona neden olabildiği gibi, şiddetli viral pnömoniye, akut solunum sıkıntısı sendromuna ve çoklu organ disfonksiyonuna kadar uzanmaktadır [94]. COVID-19'dan etkilenen çocuklarda kliniğin genellikle asemptomatik veya hafif olduğu bilinmektedir, ancak yine de bazı enfekte çocuklarda multisistem inflamatuvar sendrom görülebildiği gösterilmiştir [95].

Çocukların hastalığı yetişkinlerden daha az sıklıkta ve daha hafif geçirmeleri; çocukların hipertansiyon, diyabet ve ciddi hastalıklarla ilişkilendirilen kronik akciğer hastalığı gibi komorbidite prevalansının daha düşük olması ile ilgili olabilir. Diğer bir görüş de çocukların genellikle kış aylarında koronavirüse maruz kalması ve koronavirüslere karşı yetişkinlerden daha yüksek antikor seviyelerine sahip olmalarıdır. Çocuklarda ve gençlerde mevsimsel koronavirüslere karşı antikorlar bir miktar koruma sağlayabilirken, yaşlı insanlarda kısmen çapraz reaktif mevsimsel koronavirüs antikorlarının azalması, onları daha yüksek risk altına sokabilir [96].

Pediyatrik hastalarda ateş ve öksürük gibi bulgular genelde daha fazladır. Bununla birlikte, dispne, boğaz ağrısı, burun akıntısı/tıkanıklığı, baş ağrısı, yorgunluk, döküntü, kas ağrısı, nefes darlığı, koku-tat alma bozuklukları, ishal gibi geniş bir yelpaze içerisinde semptomlar da görülebilir [93]. Anosmi/ageusia (koku yada tat alamama) çocuklarda sık görülmesine de hem çocuklarda hem de yetişkinlerde SARS-CoV-2 pozitifliği ile ciddi ilişkisi var [97]. Semptomatik çocuklar arasında koku veya tat değişikliği, mide bulantısı, kusma ve baş ağrısı, diğer semptomlardan daha güçlü SARS-CoV-2 ile ilişkilidir [98]. Ancak öksürük, burun tıkanıklığı, boğaz ağrısı ve ateş, COVID-19'lu çocuklarda ve diğer bulaşıcı hastalıklarda da

sıklıkla görüldüğü için spesifik olmayan semptomlardır. Klinik sendromlar açısından, çocuklar akut solunum yolu enfeksiyonu, grip benzeri hastalık, izole ateş, gastroenterit veya kusma ve astım alevlenmesi olarak karşımıza çıkmaktadır [99]. Türkiye’de Covid-19 enfeksiyonu tanısı alan 1156 çocuk üzerinde yapılan retrospektif bir çalışmada; ilk ziyarette en sık görülen semptom ateş (%50,4), ikinci semptom ise öksürük (%46,9) olurken boğaz ağrısı (%12,4), miyalji (%12,2), nefes darlığı (%10,2), ishal (%9,7), karın ağrısı (%6,1) ve burun akıntısı (%5,4) diğer sık görülen semptomlar olarak saptanmıştır [100].

COVID-19’lu çocuklardan oluşan bir pediatrik vaka serisinde ÇYBU’ne kabul edilen hastaların %0,9’unda Multisistem İnflamatuvar Sendrom (MIS-C) adı verilen organ disfonksiyonu geliştiği saptanmıştır [101]. Türkiye’de 8886 pediatrik vakanın dahil olduğu çok merkezli retrospektif bir çalışmada; vakaların 106’sı (%1,2) ÇYBB’ne kabul edilmiş, 87’si (%1,0) MIS-C tanısı almıştır [102]. MIS-C vakalarını değerlendiren raporlar çok çeşitli klinik belirtiler sunsa da, çoğu vakanın gastrointestinal semptomlar ve kardiyak disfonksiyon içerdiği bildirilmektedir. Gastrointestinal semptomlar, MIS-C’nin baskın ortaya çıkan özellikleri olarak görünmektedir [103]. Başka bir çalışmada hepatit ve akut böbrek hasarının hastalık şiddeti ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [103]. Şiddetli hastalık ile CRP, ferritin ve D-dimer dahil olmak üzere çeşitli inflamatuvar belirteçler arasında ciddi bir ilişki bildirilmiştir [104].

Covid-19 etkeni zoonotik kaynaklı virüstür ve insandan insana bulaşma şekli damlacık, temas ve bazı durumlarda aerosol yoluyla olmaktadır. Öksürük, hapşıрма, damlacık soluma, ağız, burun ve göz mukozaları ile temas virüsün yaygın yayılma şekilleridir. Bulaş, solunum yolu, tükürük, dışkı ve idrar ile olur. Bu nedenle Covid-19 şüpheli vakalarda hasta asemptomatik hale gelene kadar izolasyon önlemleri alınmalıdır [86]. SARS-CoV-2’nin asemptomatik bireylerden de bulaşması görülmüştür. Ancak bunun ne ölçüde gerçekleştiği henüz bilinmiyor. Kapalı alanlar bulaş riskini artırıyor. Özellikle çocuklar okul, kreş gibi kapalı alanlarda daha fazla vakit geçiriyor olması bulaş riskini artırdığı için tüm ülkelerde okulların kapanması bulaş riskini önemli ölçüde azalttı. Dünyanın birçok ülkesinde pandemi nedeniyle artan vaka sayılarını kontrol altında tutmak için halk sağlığı uygulamalarına dikkat edilmiştir. Bunlara örnek olarak: yüz yüze eğitime ara vermek, sokağa çıkma kısıtlamaları, toplu organizasyonların yasaklanması, sosyal izolasyon kuralları gibi uygulamalar verilebilir [105].

Türkiye’de ilk vakanın görülmesiyle birlikte belirli saat aralıklarında sokağa çıkma kısıtlama kararı uygulandı. Belirli yaş aralığında olanlar, belli kronik hastalığı olanlar, kamuda çalışan hamileler, süt izninde olanlar, engelliler bir süre idari izinli sayıldı.

Türkiye’de COVID-19 enfeksiyonunun görülmesinden bir ay sonra, halkın bilgi, tutum ve davranışlarını belirlemek için online anket platformu üzerinden katılımcılara standart bir

anket bağlantısı gönderilmiş. 503 kişinin katıldığı anket sonuçları değerlendirilmiş. COVID-19 pandemisi sırasında katılımcıların %81,2'si evde kaldığını, %79,1'i maske taktığını, %74'ü sosyal mesafe kurallarına uyduğunu, %54,1'i el dezenfektanı kullandığını ve %43,9'u dezenfektan kullanmadığını belirtmiş [106].

COVID-19 pandemisinin yayılmasını azaltmak için oluşturulan sosyal mesafe, el hijyeni ve maske kullanımı önlemlerinin oluşturulması ile Türkiye'de özellikle solunum yolu ile bulaşan ve çocuklarda sık görülen üst ve alt solunum yolu enfeksiyon sıklığında belirgin bir azalma görülmüştür. Bu azalmanın nedeni hastaların ciddi şekilde kendilerini izole etmeleri, acil birimine gereksiz başvuruların azalması, insanların kapalı alanlarda bulunmaması ve maske kullanımına bağlı mevsimsel viral enfeksiyonların azalmasıdır.

Hastalığın çocuklarda net bir tedavi protokolü yoktur. Çocuklarda tedavi genellikle destekleyici, semptomatik tedavi ve komplikasyonların tedavisidir. Seçilmiş vakalarda kortikosteroidler, antiviral tedaviler, biyolojik ajanlar kullanılabilir. Hastalıktan korunmada genel hijyen kuralları, maske, izolasyonun yanı sıra aşılama yapılır. Geçtiğimiz aylarda çocuklarda COVID-19 aşı denemeleri devam ediyor. Ön sonuçlar çok iyi etkinlik ve tolere edilebilirlik göstermektedir. ABD CDC ve diğer halk sağlığı yetkilileri, 12 yaş ve üzerindeki kişilerin Pfizer-BioNTech COVID-19 aşısı ile aşılanmalarını tavsiye etmektedir [107]. Çocukların ve ergenlerin aşılanması, hem COVID-19'a karşı koruma hem de tüm yaş gruplarında sürü bağışıklığının sağlanmasına katkıda bulunmak için önerilmektedir [108].

Tablo 1. Bronşiolitte klavuz önerileri

	İspanya (2010)	Güney Afrika (2010)	Kanada (2014)	ABD (2014)	Birleşmiş Krallık (2015)	Finlandiya (2016)
Yaş	<24ay	çocuklar	<2yaş	1-23ay	Çocuklar (<1yaş)	Çocuklar (<6ay)
Klinik tanım	Belirtilmemiş	Viral ÜSYE, yetersiz beslenme, düşük dereceli ateş,hiperenflasyon, hırıltı, takipne, alt göğüs duvarında çekilmeler	Viral ÜSYE, öksürük veya riniti,takip, kosta retraksiyonları, apne, hırıltı, burun kanadında çekilme, hipoksemi	Rinit ve öksürük, takipne hırıltı, raller, yardımcı kasların kullanımı ve/veya burun kanadında genişleme	Coryza ardından kalıcı Öksürük,takipne veya hırıltı, yukarıdakilerin yokluğunda apne	Oskültasyonda karakteristik olarak kabul edilen ince çıtırtılar
Tedaviler						
Oksijen desteği	<%92	<%92(1800m üzerinde <%90)	<%90	<%90	<%92	belirtilmemiş
Bronkodilatator	hayır	Hipoksik infantlarda	hayır	Hayır	hayır	hayır
Hipertonik salin	hayır	Hipoksik infantlarda	hayır	Hipoksik infantlarda	hayır	hayır
Kortikosteroid	hayır	hayır	hayır	Hayır	hayır	hayır
Epinefrin	hayır	hayır	hayır	Hayır	hayır	hayır
Antibiotik	hayır	Şiddetli olgularda	hayır	Hayır	hayır	hayır

Tablo 2. Bronşiolit için ulusal klinik uygulama kılavuzları

	NICE(UK) 2015	AAP(USA) 2014	CPS(Canada) 2014	SIGN(Scotland) 2006	İtalya 2014	Spain 2010	Australia 2008	France 2013
Puls oksimetri	Sürekli kullanımdan bahsedilmiyor; tüm çocuklarda aralıklı kontroller yapılmalıdır	Ek oksijen gerekli değilse veya oksihemoglobin saturasyonu >%90 ise önerilmez	Hastalığın akut fazında yüksek riskli hastalar olmadıkça önerilmez; aralıklı kontroller uygun	Hastaneye başvuran her çocuğa aralıklı nabız oksimetresi yapılmalıdır.	Bahs edilmiyor	Aralıklı nabız oksimetresi; sürekli izleme için net bir öneri yok	Bahs edilmiyor	Bahs edilmiyor
Göğüs radyografisi	Rutin olarak tavsiye edilmez; yoğun bakım önerildiğinde düşünün	Rutin olarak tavsiye edilmez; Yoğun bakım ünitesi bakımı gerektiren ciddi hastalıkta veya hava yolu komplikasyonu belirtilerinde (örn., pnömotoraks) düşünün	Rutin olarak tavsiye edilmez; Tanının net olmadığı, iyileşme hızının beklendiği gibi olmadığı veya hastalığın ciddiyetinin diğer tanıları gösterdiği durumları göz önünde bulundurun	Rutin olarak tavsiye edilmez; tanı belirsizliği veya atipik hastalık seyrinde düşünün	Rutin önerilmiyor	Rutin önerilmez tanı belirsizliği, atipik prezentasyon, şiddetli hastalık veya ilerleyici hastalık seyri olup olmadığını göz önünde bulundurun	Rutin önerilmez, tanı belirsizliği, şiddetli solunum sıkıntısı veya ciddi hastalık için yüksek risk varsa önerilir	Rutin önerilmez asimetrik nefes sesleri duyup duymadığını, tanı belirsizliğini, kalp hastalığını, kronik akciğer hastalığını ve bağışıklık yetmezliğini göz önünde bulundurun
Viral testler	Bahs edilmiyor	Rutin önerilmiyor	Rutin önerilmiyor	Hızlı respiratuar sinsityal virüs testi	Antibiyotik kullanımını gruplandırmak ve potansiyel olarak azaltmak için hastane ortamında önerilen solunum sinsityal virüs antijeni	Rutin olarak tavsiye edilmez; solunum sinsityal virüs testi kohortlamaya yardımcı olabilir	Rutin olarak önerilmiyor	Rutin olarak önerilmiyor
CBC	Rutin olarak önerilmiyor	Önerilmiyor	Önerilmiyor	Önerilmiyor	Rutin olarak önerilmiyor	Önerilmiyor	Bahs edilmiyor	Septik çalışma yapılıyorsa alın
Kan gazı	Rutin olarak tavsiye edilmez; sadece ciddi şekilde kötüleşen solunum sıkıntısı veya solunum yetmezliği varsa	Bahs edilmiyor	Rutin olarak tavsiye edilmez; sadece solunum yetmezliği varsa	Rutin olarak tavsiye edilmez; solunum yetmezliği varsa düşünün	Rutin olarak önerilmiyor	Rutin olarak tavsiye edilmez; şiddetli solunum yetmezliği için yararlı olabilir	Rutin olarak tavsiye edilmez; şiddetli veya orta derecede hastalıkta düşünün	Bahs edilmiyor
Kan kültürü	Rutin olarak önerilmiyor	Bahs edilmiyor	Rutin olarak önerilmiyor	Rutin olarak önerilmiyor	Rutin olarak önerilmiyor	Rutin olarak önerilmiyor	Rutin olarak önerilmiyor	Rutin olarak tavsiye edilmez; tam septik incelemenin bir parçası olarak <1 aylık bebekler için önerilir; 1-3 aylık bebekler için şiddetli sepsis belirtileri göstermedikçe gerekli değildir

Tablo 3. Akut bronşiolitte sınıflandırma

Değişken	Hafif	Orta	Ağır
Apne	yok	Yok	var
Solunum sayısı/dakika	<50	50-70	>70
Nabz/dakika	<140	140-160	>160
Retraksiyonlar	Hafif	Orta	ağır
SO ₂ (%)	>93	86-92	<85
Siyanoz	Yok	-	var
SaO ₂ > %93 için gerekli FiO ₂	-	0,21-0,4	>0,4

FiO₂: Solunan havadaki oksijen yüzdesi, SaO₂Transkutan oksijen satürasyonu * Hasta, saptanan en ağır kriterin uyduğu ağırlık derecesinde kabul edilmelidir. (Solunum sayısı 48/dk olan bir bebeğin apnesi de oluyorsa ağır bronşiolit, oksijen saturasyonu %90 ise orta dereceli bronşiolit olarak değerlendirilmelidir)

5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. Araştırma Türü

Bu araştırma, Covid-19 pandemi öncesi ve dönemi sosyal mesafe önlemlerinin akut bronşiolit insidansı üzerindeki etkisini, viral etkenlerinin klinik hastalık ciddiyetine etkisini ve SYVP’de RSV ve Rinovirüs etkeni saptanan viral patojenlerin mevsimsel dağılımını göstermek amacı ile yapılan retrospektif bir çalışmadır.

5.2. Hasta Seçimi

Bu çalışmaya, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Acil Bilim Dalı’na 11 Mart 2019- 11 Mart 2022 yılları arasında (36 ay) akut bronşiolit tanısı ile başvuran 1-24 ay aralığında hastalar dahil edilmiştir

Çalışmaya dahil edilme ölçütleri

- Akut bronşiolit tanısı ile hastanede yatırılarak tedavi edilmiş olmak
- SYVP testinde PCR yöntemi ile viral etken saptanması
- İmmüsupresif tedavi almamak
- İmmün yetmezlik hastalığı bulunmaması

Çalışmaya dahil edilmeme ölçütleri

- Yenidoğan ve 30 günden küçük hastalar
- İmmün yetmezlik hastalığı bulunması
- İmmünesif tedavi almak
- Hasta verilerine ulaşılamayan hastalar
- SYVP testinde PCR yöntemi ile viral etken saptanmaması

5.3. Etik Kurul Onayı ve Çalışma Bütçesi

Çalışmanın ‘etik kurul’ onayı, ‘Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi’ Etik Kurul Başkanlığı’nın 23.08.2022 tarihinde, İ5-285-20 karar ile alınmıştır.

Çalışmada herhangi bir kişi veya kuruluş tarafından maddi destek alınmamıştır.

5.4. Çalışma Yöntemi

Hastanemizin 11 Mart 2019-11 Mart 2022 tarihleri arasında Çocuk Acil Bilim Dalı'na başvurmuş olan hastalara ait bilgiler geriye dönük olarak hasta dosyalarından ve hastane bilgi sisteminden tarandı.

Hastaların yaş, cinsiyet, başvuru tarihi, taburculuk tarihi, doğum haftası, eşlik eden kronik hastalık varlığı, tekrarlayan bronşiolit öyküsü, viroloji sonuçları, Rinovirüs ve RSV virusün saptandığı aylar ve yıllar, çocuk yoğun bakım ünitelerine kabul ihtiyacı, mekanik ventilatör ile solunum desteği ihtiyacı (YANKO, nazal CPAP, BPAP, entübasyon) değerlendirildi.

5.5. İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistikler kısmında kategorik değişkenler sayı ve yüzde verilerek tablo veya grafik halinde, sürekli değişkenler ise ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca (en küçük- en büyük değerler) ile sunulmuştur. Kategorik değişkenlerin analizinde Ki-kare testi kullanılmıştır. Bu çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

1. Araştırmanın Bağımlı Değişkenleri

- Tespit edilen viral etken
- Başvuru dönemleri

2. Araştırmanın Bağımsız Değişkenleri

- Cinsiyet
- Doğum özelliği
- Kronik hastalık varlığı
- Tekrarlayan atak
- Yaş grupları
- Yoğun bakıma yatış ihtiyacı
- Noninvaziv mekanik ventilasyon destek ihtiyacı
- İnvaziv mekanik ventilasyon destek ihtiyacı

6. BULGULAR

Araştırmaya 11 Mart 2019 ile 11 Mart 2022 arasında, akut bronşiolit tanısıyla çocuk acil izlemine alınan 2080 hastadan, yaşı 1 ay üstü ve 24 ay altı olan, SYVP’de PCR incelemesi ile viral etken saptanan, serviste yatırılarak tedavi edilen, immun yetmezliği olmayan ya da immünsüpresif tedavi almayan 315 hasta dahil edilmiştir.

Tablo 4. Çocuk Acil İzlemine Alınan Hastaların Tanımlayıcı Özelliklerinin Dağılımı

	Sayı	%*
Cinsiyet (n=2080)		
Kız	792	38,1
Erkek	1288	61,9
Başvuru Tarihleri (n=2080)		
Covid-19 pandemi öncesi (11.03.2019-11.03.2020)	1258	60,5
Covid -19 pandemi dönemi ilk yılı (12.03.2020-11.03.2021)	199	9,6
Covid -19 pandemi dönemin 2. yılı (12.03.2021-11.03.2022)	623	30

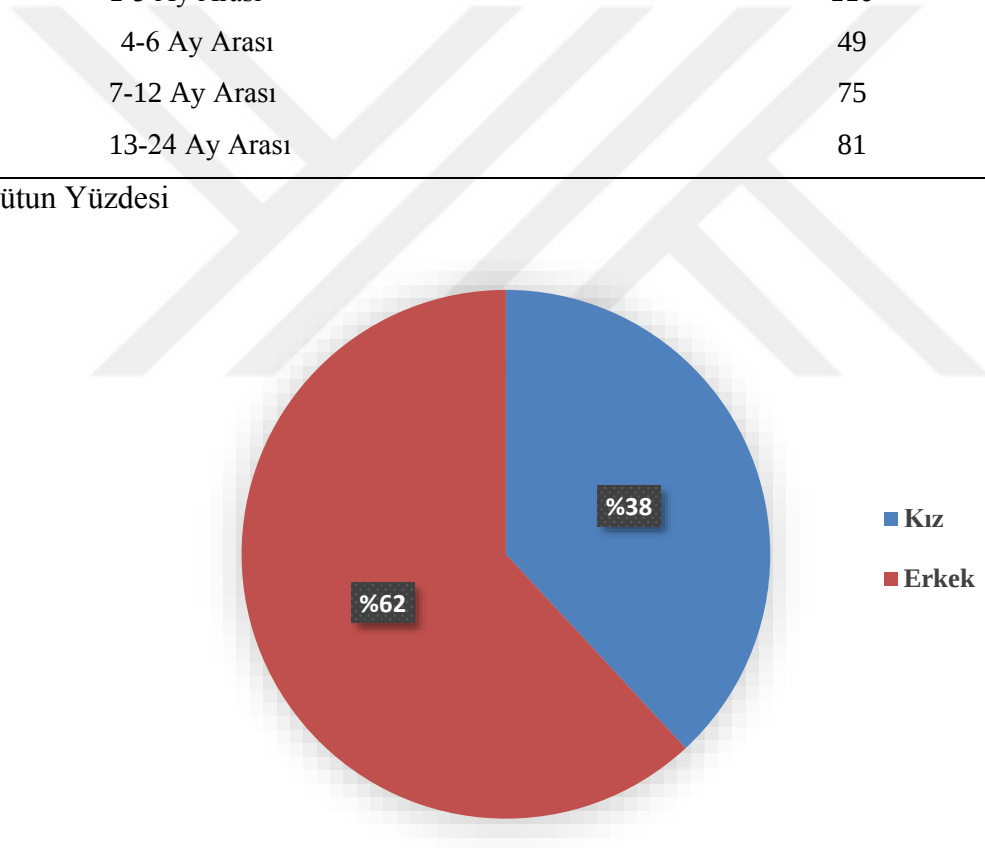
*Sütun yüzdesi

11.03.2019 -11.03.2022 tarihleri arasında akut bronşiolit tanısıyla 1 ay üstü ve 24 ay altı toplam 2080 hasta çocuk acil izlemine alınmıştır. Yıllara göre dağılımını incelediğimizde ise 2080 hastanın %60,5’i pandemi öncesi döneminde, %9,6’sı pandemi döneminin ilk yılında, %30’u ise pandemi döneminin 2. yılında görülmüştür (Tablo 4). Pandemi öncesi ile kıyasladığımızda pandemi döneminin ilk yılında akut bronşiolit nedeniyle çocuk acil izlemine alınan hasta sayısı %84,1 oranda azaldı. Pandemi döneminin 2. yılında ise bir önceki dönemle kıyasladığımızda %32 oranda yükseldi. Sonuç olarak pandemi öncesi dönemde akut bronşiolit nedeniyle çocuk acil izlemine alınan hasta sayısının pandeminin her iki dönemine göre daha fazla olduğu görüldü.

Tablo 5. Çalışmamıza dahil edilme kriterlerini karşılayan ve servise yatan hastaların demografik özellikleri

	Sayı	%*
Cinsiyet (n=315)		
Kız	128	40,6
Erkek	187	59,4
Başvuru Tarihleri (n=315)		
Covid-19 pandemi öncesi dönem	164	52,1
Covid-19 pandemi dönemin ilk yılı	21	6,6
Covid-19 pandemi dönemin 2. yılı	130	41,3
Yaş Grupları (n=315)		
1-3 Ay Arası	110	34,9
4-6 Ay Arası	49	15,6
7-12 Ay Arası	75	23,8
13-24 Ay Arası	81	25,7

*Sütun Yüzdesi



Şekil 2. Cinsiyet dağılımı

Akut bronşiolit tanısıyla çocuk acil izlemine alınan 2080 hastanın 463'ü tedavi devamı açısından servise yatırılarak izlenmiştir. Toplam 354/463 (%76,4) hastadan viral etiyolojiyi belirlemek amacıyla örnek gönderilmiş. SYVP'de pozitiflik saptanan 315 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Servise yatan hastaların 2/315'de SARS CoV-2 virüs sonucu pozitif olarak saptanmıştır.

Çalışmamıza dahil edilme kriterlerini karşılayan ve servise yatırılarak izlenen 315 hastanın cinsiyet dağılımını incelediğimizde %40,6'nın (n=128) kız , %59,4 (n=187) erkek ve ortalama yaşının $8,08 \pm 6,4$ ay olduğu görülmüştür. .

Tüm popülasyonda ise 2019-2022 yılları arasında en çok Covid-19 pandemi öncesi dönemi (%52,1) hastaların servise yatışı görülmüştür.

Tablo 6. Solunum yolu PCR sonuçları

	Sayı / %*
RSV*	111 (35,2)
Rinovirüs*	61 (19,4)
Bocavirus*	17 (5,4)
Parainfluenza Tip 3*	15(4,8)
Metapnömovirüs *	14 (4,4)
RSV, Rinovirüs*	15 (4,7)
RSV, Bocavirüs*	9 (2,9)
Adenovirüs*	6 (1,9)
Rinovirüs, Bocavirüs*	5 (1,6)
Adenovirüs, Metapnömovirüs*	4 (1,3)
Influenza B*,	3 (1)
Rinovirüs, Adenovirüs*	3 (1)
Rinovirüs, Metopnömovirüs*	3 (1)
Coronavirüs HKU1*	2 (0,6)
Enterovirüs*	2 (0,6)
RSV, Metapnömovirüs*	2 (0,6)
Rinovirüs, Bocavirüs, Adenovirüs*	2 (0,6),
Rinovirüs, Coronavirüs, HKU1*	2 (0,6)
Rinovirüs, Enterovirüs*	2(0,6)
RSV, Adenovirüs*	2 (0,6)
RSV, Coronavirüs 043*	2 (0,6)
RSV, Coronavirüs NL 063*	2 (0,6)
RSV, Influenza A*	2 (0,6)
Adenovirüs, Influenza A*	1 (0,3)
Adenovirüs, Parainfluenza tip 3*	1 (0,3)
Adenovirüs, RSV*	1 (0,3)
Bocavirüs, Adenovirüs*	1 (0,3)
Bocavirüs, Parainfluenza tip 4*	1 (0,3)
Bocavirüs, RSV*	1 (0,3)

*Sütun Yüzdesi

Tablo 6. (devamı)

	Sayı
Coronavirüs 229e*	1 (0,3)
Coronavirüs NL 043*	1 (0,3)
Enterovirüs, Influenza A, Influenza A H1N1*	1 (0,3)
Influenza A, Influenza A H1N1*	1 (0,3)
Influenza A H1N1*	1 (0,3)
İnfluenza C*	1 (0,3)
Parainfluenza tip 3, İnfluenza B*	1 (0,3)
Rinovirüs, Adenovirüs, Parainfluenza tip 3*	1 (0,3)
Rinovirüs, Bocavirüs, Enterovirüs*	1 (0,3)
Rinovirüs, Bocavirüs, Enterovirüs, Adenovirüs, Parainfluenza tip 3*	1 (0,3)
Rinovirüs, İnfluenza B*	1 (0,3)
Rinovirüs Parainfluenza tip 3*	1 (0,3)
Rinovirüs, Parainfluenza tip 4*	1 (0,3)
Rinovirüs, Parainfluenza Tip2*	1 (0,3)
Rinovirüs, Parechovirus*	1 (0,3)
RSV, Bocavirüs, Enterovirüs, Coronavirüs 229e*	1 (0,3)
RSV, Coronavirüs HKU1*	1 (0,3)
RSV, Metapneumovirüs*	1 (0,3)
RSV, Parainfluenza tip 3*	1 (0,3)
RSV, Parainfluenza tip 4*	1 (0,3)
Metapnömovirüs , SARS Cov-2	1 (0,3)
RSV, Rinovirüs, SARS Cov-2*	1 (0,3)

*Sütun Yüzdesi

Tablo 6’da SYVP’de pozitiflik saptanan 315 hastanın 235’den (%74,6) gönderilen örneklerde sadece tek virüs, 80 (%25,4) hastada ise iki ve daha fazla virüs tespit edilmiştir. Sonuç olarak çalışmaya dahil edilen 315 hastanın solunum yolu örneğinde toplam 407 virüs tespit edilmiştir.

Tablo 7. RSV ve Rinovirüs hasta gruplarının demografik verilerinin karşılaştırılması

		Viral Etken			
		RSV (n=111)		Rinovirüs (n=61)	
		Sayı	%*	Sayı	%*
Cinsiyet (n=172)					
	Kız	50	45	26	42,6
	Erkek	61	55	35	57,4
Yaş Grupları (n=172)					
	1-3 Ay Arası	65	85,5	11	14,5
	4-24 Ay Arası	46	47,9	50	52,1
$\chi^2 = 34,904$ $p < 0,001^{**}$					
		Viral Etken			
		RSV (n=111)		Rinovirüs (n=61)	
		Sayı	%*	Sayı	%*
Kaçıncı Atak Olduğu (n=172)					
	Tekrarlayan Atak	17	15,3	23	37,7
	İlk Atak	94	84,7	38	62,3
$\chi^2 = 9,838$ $p = 0,002^{**}$					

*Sütun yüzdesi, **Ki-Kare Testi

SYVP sonucuna göre etkenlerin dağılımı incelediğimizde birinci en sık 111/315 (%35,2) RSV, ikinci en sık ise 61/315 (%19,4) Rinovirüs etkeni saptanmıştır.

RSV etkeni saptanan 111 hastanın %45'i kız, %55'i erkek, Rinovirüs etkeni saptana 61 hastanın %42,6'sı kız, %57,4'ü ise erkektir. RSV grubunda erkek/kız oranı 1,2:1, Rinovirüs grubunda ise 1,3:1 olarak görülmüştür. Çalışma gruplarına göre hastaların cinsiyet dağılımını benzer oranlarda tespit ettik ($p=0,760$) (Tablo 7).

Her iki çalışma grubunda hastaların yaş gruplarına göre dağılımı incelediğimizde ise RSV grubundaki hastaların tanı yaşlarının Rinovirüs grubunda olan hastalara göre daha küçük olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. ($p < 0,001^{**}$)(Tablo 7).

Her iki çalışma grubundaki hastaları daha önce geçirmiş olduğu bronşiolit sayısına göre tekrarlayan atak açısından değerlendirdik. Rinovirüs grubunda hastaların %37,7'i, RSV grubunda hastaların %15'i tekrarlayan atak sıklıklarına sahip olduğu görüldü. Bu da gruplar arasında anlamlı farklılık saptamıştır ($p=0,002$) (Tablo 7).

Tablo 8. RSV ve Rinovirüs hasta gruplarının genel özelliklerinin karşılaştırılması

		Viral Etken			
		RSV (n=111)		Rinovirüs (n=61)	
		Sayı	%*	Sayı	%*
Doğum Özelliği (n=172)					
	Term	90	81,1	42	68,9
	Prematurite	21	18,9	19	31,1
$\chi^2 = 5,026$ $p=0,104^{**}$					
Kronik hastalık varlığı durumu (n=172)					
	Hastalık yok	102	91,9	48	78,7
	Hastalık var	9	8,1	13	21,3

$$\chi^2 = 5,026 \quad p=0,025^{**}$$

*Sütun yüzdesi, **Ki-Kare Testi

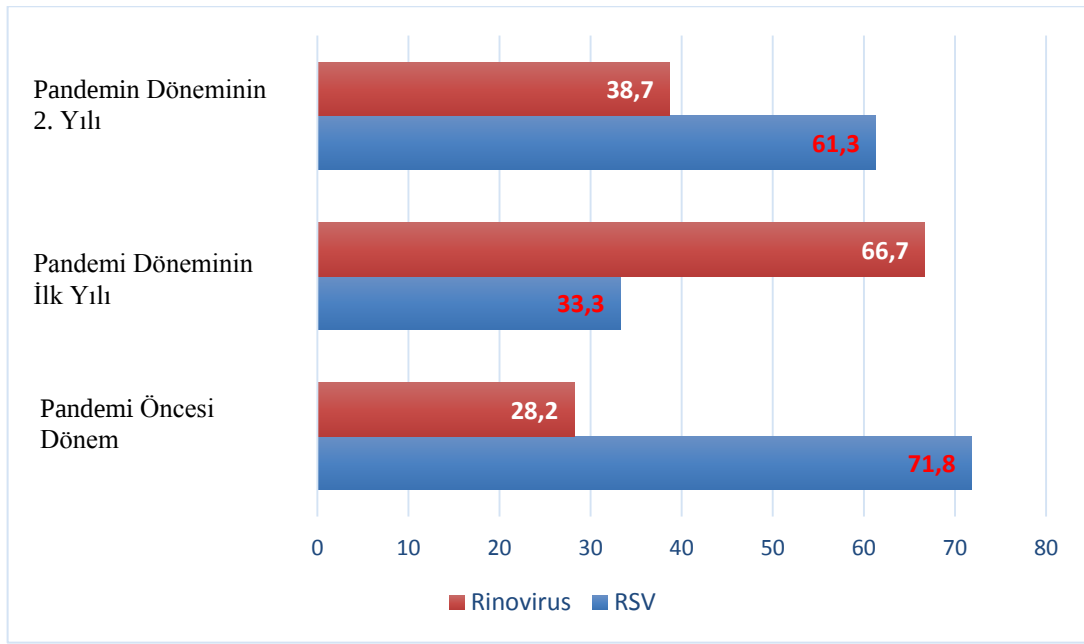
Çalışmamızda doğum haftası < 37 hafta olan hastalar prematüre olarak kabul edilmiştir.

Prematüre doğum oranı RSV grubunda olan hastalarda %18,9, Rinovirüs grubunda olan hastalarda ise %31,1 olarak görülmüştür. Prematüre açısından bakıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,104$) (Tablo 8).

Her iki grupta eşlik eden kronik hastalık varlığı açısından değerlendirilmiştir. Rinovirüs grubunda eşlik eden kronik hastalığın RSV grubuna göre daha yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı görüldü ($p=0,025$) (Tablo 8).

Tablo 9. RSV ve Rinovirüs hasta gruplarının başvuru dönemlerine göre dağılımı

	Sayı	%*
Başvuru Tarihleri (n=172)		
Covid-19 pandemi öncesi	85	49,4
Covid-19 pandemi dönemin ilk yılı	12	7
Covid-19 pandemi dönemin 2. yılı	75	43,6



*Satır yüzdesi, **Ki-Kare Testi ($\chi^2 = 7,381$) ($p=0,025^{**}$)

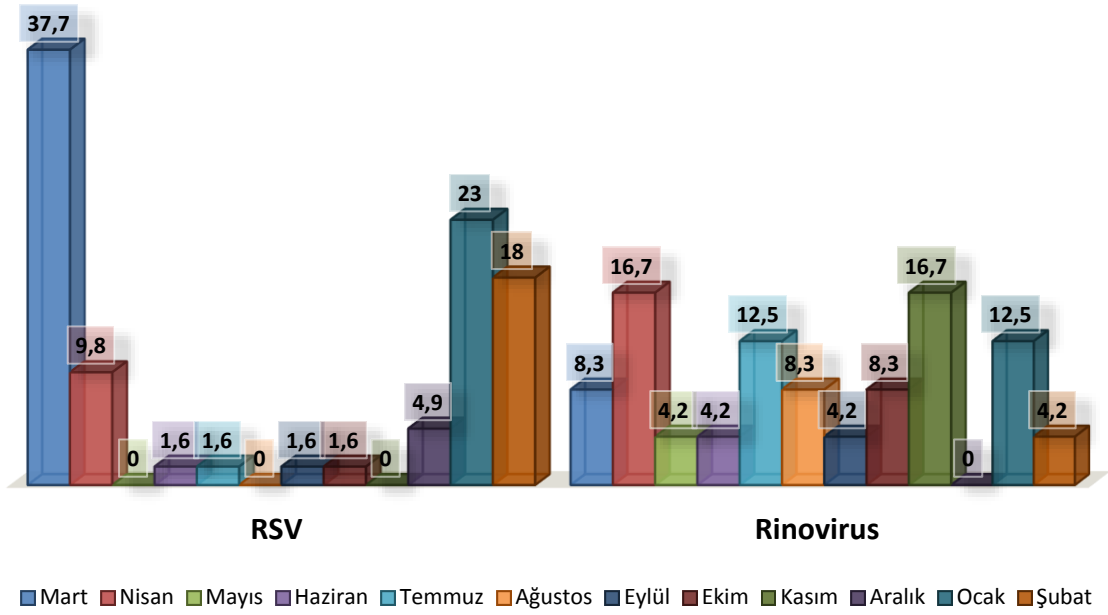
Şekil 2. RSV ve Rinovirüs hasta gruplarının başvuru dönemlerine göre dağılımı

Covid-19 pandemi öncesinde 61/85 (%71,8) RSV, 24/85 (%28,2) Rinovirüs

Covid-19 pandemi dönemin ilk yılında 4/12 (%33,7) RSV, 8/12 (%66,7) Rinovirüs

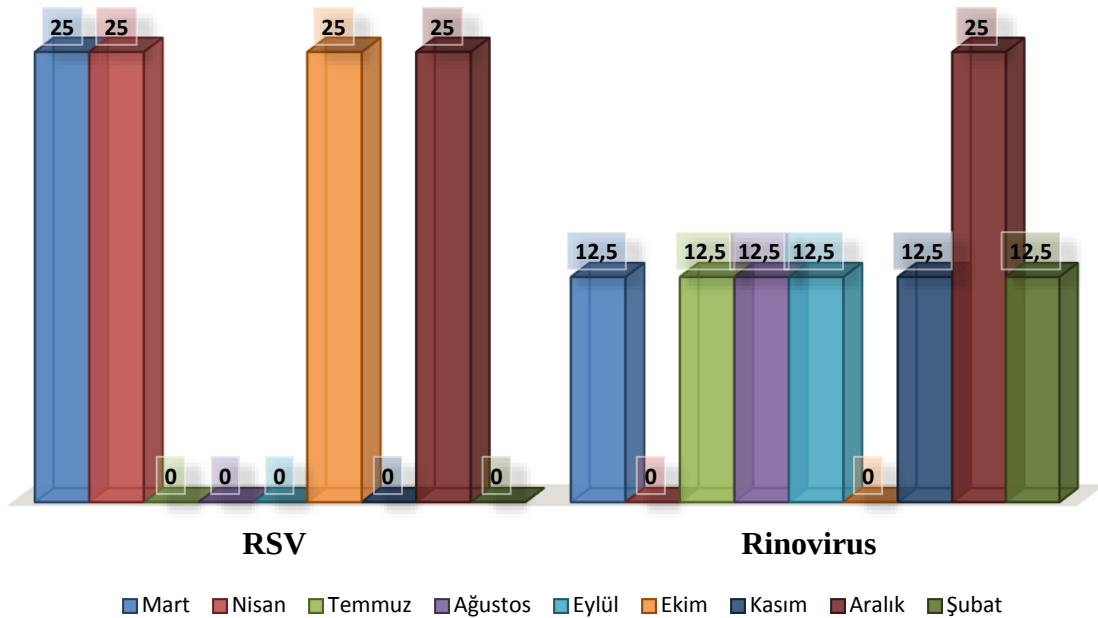
Covid-19 pandemi dönemin 2. yılında 46/75 (%61,3) RSV, 19/75 (%38,7) Rinovirüs etkeni saptanmıştır.

Sonuç olarak pandemi döneminin ilk yılında bronşiolite neden olan en önemli etkeninin Rinovirüs (%66,7) olduğunu tespit ettik. Pandemi döneminin 2. yılında ise RSV ile ilişkili bronşiolit vaka sayısında Rinovirüs ile kıyasladığımızda daha fazla sayı gözlemledik. Bu da üç dönem arasında istatistiksel olarak anlamlı görüldü ($p=0,025^{**}$) .



Şekil 3. Covid-19 pandemi öncesi dönemde hastaneye yatan hastalarda saptanan viral etkenlerin yıl içerisinde aylara göre mevsimsel dağılımı

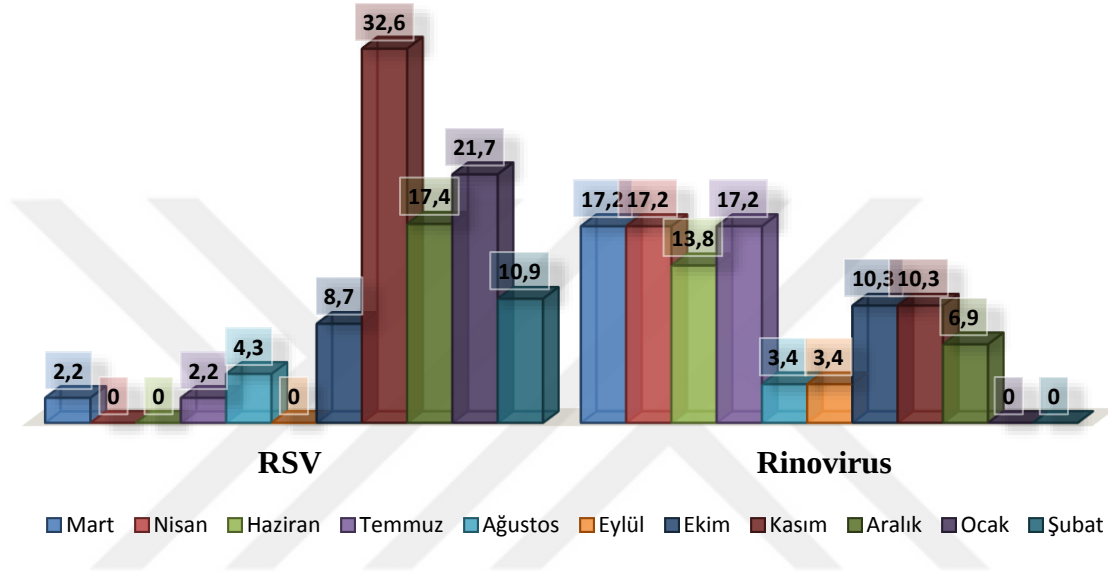
RSV grubundaki hastaların daha yüksek oranda Mart, Ocak, Şubat ayında, Rinovirüs grubundaki hastaların ise Nisan ve Kasım ayında en çok olmakla beraber Mart, Temmuz, Ağustos, Aralık ve Ocak aylarında yüksek oranda hastaneye yatırıldığı görülmüş ve gruplar arasında hastaneye yatırımlarının farklı düzeylerde olduğu tespit edilmiştir.



Şekil 4. Covid-19 pandemi dönemin ilk yılında hastaneye yatan hastalarda saptanan viral etkenlerin yıl içerisinde aylara göre mevsimsel dağılımı

RSV grubunda hastalar sadece Mart, Nisan, Ekim, Aralık ayında hastaneye yatırıldığı görülmüştür. Diğer aylarda ise RSV viral etkeni saptanmamıştır. Rinovirüs izole edilen hastaların en çok Aralık ayında olmakla beraber Mart, Temmuz, Ağustos, Eylül, Kasım ve Şubat aylarında benzer oranlarda hastaneye yatırıldığı görülmüştür.

Sonuç olarak Covid-19 pandemi dönemin ilk yılında RSV, Rinovirüs ve diğer mevsimsel virüslere bağlı daha az hastaya akut bronşiolit tanısı konulmuş. Halk sağlığı önlemlerinin ve yaşam biçimindeki ciddi değişikliklerin söz konusu duruma neden olduğunu düşünmekteyiz.



Şekil 5. Covid-19 pandemi dönemin 2. yılında hastaneye yatan hastalarda saptanan viral etkenlerin yıl içerisinde aylara göre mevsimsel dağılımı

RSV grubunda hastaların en çok Kasım, Aralık, Ocak ayında, Rinovirüs grubunda ise en çok Mart, Nisan, Haziran, Temmuz ayında olmakla beraber diğer aylarda da benzer oranlarda hastaneye yatırıldığı görülmüştür Covid-19 pandemi döneminin 2. yılında RSV, Rinovirüs ve diğer mevsimsel virüslere bağlı hastaneye yatan bronşiolit hasta sayısında artış ve mevsimsel olarak gecikmeli iletim dalgası görülmüştür. Buna Covid-19 nedeniyle halk sağlığı önlemlerinin kısıtlama şeklinde değil bireysel düzeyde uygulanmasının neden olduğunu düşünmekteyiz.

Tablo 10. Akut bronşiolite neden olan viral etkenlerin solunum destek tedavi gereksinim ve yoğun bakım yatış ihtiyacı sıklığının karşılaştırılması

		Viral Etken					
		RSV (n=111)	RV (n=61)	RSV+RV (n=16)	RSV+Diğer (n=28)	RV+Diğer (n=25)	Diğer Etkenler (n=74)
		Sayı (%*)	Sayı (%*)	Sayı (%*)	Sayı (%*)	Sayı (%*)	Sayı (%*)
Yoğun bakıma yatma Durumu							
	Yok	90 (81,1)	47 (77)	8 (50)	24 (85,7)	23 (92)	64 (86,5)
	Var	21 (18,9)	14 (23,0)	8 (50)	4 (14,3)	2 (8)	10 (13,5)
		$\chi^2 = 14,572$ $p=0,012^{**}$					
NİMV alma durumu							
	Almış	42 (37,8)	17 (27,9)	8 (50)	9 (32,1)	6 (24)	29 (39,2)
	Almamış	69 (62,2)	44 (72,1)	8 (50)	19 (67,9)	19 (76)	45 (60,8)
		$\chi^2 = 5,315$ $p=0,379^{**}$					
İMV alma durumu							
	Almış	2 (1,8)	0 (0)	1 (6,3)	1 (3,6)	0 (0)	0 (0)
	Almamış	109 (98,2)	61 (100)	15 (93,8)	27 (96,4)	25 (100)	74 (100)

*Sütun yüzdesi, **Ki-kare Testi, RV: Rinovirüs

Çalışmamızda akut bronşiolite neden olan viral etkenlerin klinik hastalık ciddiyetine etkisini değerlendirmek için etkenlerin dağılımını 6 grup: RSV (n=111), Rinovirüs (n=61), RSV+Rinovirüs (n=16), RSV+diğerleri (n=28), Rinovirüs +diğerleri (n=25) ve diğerleri (n=74) olacak şekilde ayırdık. Hastalar solunum desteği tipine göre invaziv mekanik ventilatör (İMV) ve non invaziv mekanik ventilatör (NİMV) tedavisi alanlar olarak gruplandırıldı.

Nazal NİMV tedavisi; hastaların YANKO, nazal CPAP ve BPAP tedavilerinden en az birisini almış olması olarak tanımlanmıştır.

Çalışmamızda 59/315 hastanın (%18,7) yoğun bakımda izlem ihtiyacı, 111/315 hastanın (%35,2) NİMV tedavi ihtiyacı, 4/315 hastanın (%1,7) ise İMV ihtiyacı olmuş.

Tablo 6’da görüldüğü üzere RSV+Rinovirüs birlikteliği olan hastaların 8/16 (%50)’de yoğun bakım izlem ihtiyacı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. NİMV tedavi gereksinimi açısından istatistiksel anlamlı olmasa da RSV+Rinovirüs birlikteliği olan hastalarda daha fazla NİMV gereksinimi görülmüştür.

Tablo 11. Hastaların başvuru dönemlerine göre solunum destek tedavi gereksinimi ve yoğun bakım yatış ihtiyacının karşılaştırılması

		Başvuru Dönemleri					
		Covid-19 pandemi öncesi (n=164)		Covid-19 pandemi dönemin ilk yılı (n=21)		Covid-19 pandemi dönemin 2. yılı (n=130)	
		Sayı	%*	Sayı	%*	Sayı	%*
Yoğun bakıma yatma durumu							
	Yok	131	79,9	14	66,7	111	85,4
	Var	33	20,1	7	33,3	19	14,6
$\chi^2 = 4,597$ p=0,100**							
NİMV Alma Durumu							
	Almış	76	46,3	5	23,8	30	23,1
	Almamış	88	53,7	16	76,2	100	76,9
$\chi^2 = 18,487$ p<0,001**							
İMV Durumu							
	Almamış	164	100	21	100	126	96,9
	Almış	0	0	0	0	4	3,1

*Sütun yüzdesi, **Ki-Kare Testi

Tablo 11’de Tüm hasta popülasyonundan (n=315) başvuru dönemlerine göre solunum destek tedavi gereksinimi ve yoğun bakım yatış sıklığını karşılaştırdık.

Özellikle Covid-19 pandemi döneminin ilk yılında daha az hastanın yoğun bakım ünitesine yatışı olmuştur. Ancak yoğun bakım sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde saptanmamıştır (p=0,100).

NİMV tedavi sıklığı pandemi öncesi dönemde 76/167 (%46,3) oranda görülmüştür ve bu da anlamlı olarak kabul edilmiştir (p<0,001).

Covid-19 pandemi döneminin 2. yılında toplam 4/315 (%1,3) hasta için ise İMV tedavi ihtiyacı gereksinimi görülmüştür.

7. TARTIŞMA

Akut bronşiolit iki yaş altı çocuklarda görülen, genellikle viral etkenlerin neden olduğu, hışıltı (wheezing), öksürük, takipne, ekspiryumda uzama ile karakterize, küçük hava yollarında inflamasyon, ödem ve obstrüksiyon ile seyreden bir hastalıktır. Retrospektif-tanısal olarak yaptığımız çalışmamıza Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Acil Bilim Dalı'na 11 Mart 2019-11 Mart 2022 yılları arasında (36 ay) akut bronşiolit tanısıyla çocuk acil izlemine alınan 2080 hastadan, yaşı 1 ay üstü ve 24 ay altı olan, SYVP'de PCR incelemesi ile viral etken saptanan, serviste yatırılarak tedavi edilen, immun yetmezliği olmayan ya da immünsüpresif tedavi almayan 315 hasta dahil edilmiştir.

Çalışmamızda SYVP'de virüs tespit edilen hastaların hospitalizasyon özellikleri, çocuk yoğun bakım ünitelerine kabul ihtiyacı, viral etkenlerinin klinik hastalık ciddiyetine etkisini araştırdık. Ayrıca çalışmamızda Covid-19 pandemi öncesi ve dönemi SYVP'de RSV ve Rinovirüs etkeni saptanan viral patojenlerin mevsimsel dağılımını, gecikmeli bir iletim dalgasının olup olmadığını ve sosyal mesafe önlemlerinin akut bronşiolit insidansı üzerindeki etkisini değerlendirdik. Çalışmaya dahil edilen hastalar Covid-19 pandemi öncesi (11.03.2019 – 11.03.2020), Covid-19 pandemi dönemin ilk yılı (12.03.2020-11.03.2021) ve Covid-19 pandemi dönemin 2. yılı (12.03.2021-11.03.2022) olacak şekilde 3 döneme ayrılmıştır.

Çalışmamızda çocuk acil izlemine alınan 2080 hastanın yıllara göre dağılımını incelediğimizde %60,5'i pandemi öncesi döneminde, %9,6'ı pandemi döneminin ilk yılında, %30'u ise pandemi döneminin 2. yılında görülmüştür. Sonuç olarak pandemi öncesi dönem ile kıyasladığımızda pandemi döneminin ilk yılında akut bronşiolit nedeniyle çocuk acil izlemine alınan hasta sayısının %84,1 oranda azaldığını ve pandemi döneminin 2. yılında ise bir önceki dönemle (2020 Mart-2021 Mart) kıyasladığımızda %32 oranda yükseldiğini gözlemledik.

Ayrıca akut bronşiolit tanısıyla çocuk acil izlemine alınan 2080 hastadan çalışmamıza dahil edilme kriterlerini karşılayan ve servise yatırılarak izlenen 315 hastanın yıllara göre dağılımını kıyasladığımızda yine benzer şekilde en çok Covid-19 pandemi öncesi döneminde (%51,1) hastaların servise yatışı görülmüştür. Bu durumun pandemiye yönelik tedbirler olarak sosyal mesafe, el hijyeni ve maske kullanımının oluşturulması ve acil birimine gereksiz başvuruların azalması ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz. Sosyal mesafe önlemlerinin bronşiolite etkisi bir çok çalışmada belirtilmiştir. Sosyal önlemlerin alındığı ülkelerden biri olan Brezilyada Covid-19 pandemi döneminde bronşiolit nedeniyle <1 yaş altı çocuklarda hastaneye yatış insidansı değerlendirilmiş ve son 5 yıl ile kıyaslandığında 2020 yılında %85 azalma olduğu görülmüştür [109]. Benzer olarak Fransa'da yapılan çalışmaların birinde bronşiolit

nedeni ile acil servise başvuran iki yaş altı çocukların Covid-19 salgını ile etkileşimi değerlendirilmiş ve önceki 5 yıl ile (2015–2020) kıyasladığında acil servis ziyaretinin 2020–2021 yılları arasında %38 oranında azaldığını ve 2021–2022 yılları arasında ise %38 oranda arttığını göstermişlerdir. [110]. Çalışmamıza dahil edilen 315 hastanın cinsiyet dağılımını incelediğimizde %40,6'nın (n=128) kız, %59,4 (n=187) erkek olduğu ve ortalama yaşının $8,08 \pm 6,4$ ay olduğu görülmüştür. A. Mendes-da-Silva ve ark.'larının 2000-2015 tarihleri arasında akut bronşiolit nedeniyle yapılan çalışmasında hastaların %59,7'i erkek, %40,3'ü ise kız olduğu rapor edilmiştir [15].

Çalışmamızda SYVP alınan hastalarda 315/407 (%78,7) olup bunlardan 235/315 (%74,6), tekli 80/315 (%25,4) çoklu virüs izole edilmiştir. Benzer şekilde P.Tsou ve ark. tarafından yapılan tek merkezli bir çalışmada tekli ve çoklu virüs izolasyon oranının 101/135 (74,8 %) ve 31/135 (23%) benzer olduğu bildirilmiştir [111].

Çalışmamıza dahil edilme kriterlerini karşılayan 315 hastanın SYVP'de birinci en sık 111/315 (%35,2) oranda RSV, ikinci en sık 61/315 (%19,4) oranda Rinovirus etkeni saptanmıştır. Jiahong Tan ve ark. tarafından 842 hasta üzerinden yapılan tek merkezli retrospektif bir çalışmada tespit edilen en yaygın patojen etkeni RSV (%44,4) ve Rinovirus (%14,4) olarak bildirilmiştir [112].

Her iki çalışma grubundaki hastaların yaş gruplarına göre dağılımı incelediğimizde RSV izole edilen hastaların tanı yaşlarının Rinovirüs izole edilen hastalara göre daha küçük olduğu görülmüş ve istatistiksel anlamlı bulunmuştur. ($p<0,001$). Epidemiyolojik çalışmalarda da benzer bir şekilde RSV hastalarının daha küçük yaşta olduğunu gösterilmiştir [111, 113]. Özellikle küçük çocuklarda RSV'e özgün koruyucu antikor olmadığı zaman genellikle ciddi bir hastalığa neden olurken, ilerleyen zamanlarda koruyucu antikorların sağlanması ile daha hafif semptomlara neden olur [114]. Anthony Comte ve ark.'larının yapmış olduğu çalışmada 2 yaşından küçük Rinovirüs hastalarının ortalama yaşını 6,5 ay olarak rapor etmişlerdir [115]. Yapılan çalışmalarda özellikle küçük çocuklarda Rinovirüs etken'in ağır alt solunum yolu hastalıkları için risk bir faktörü olduğu öne sürülmüştür [116].

Erkek cinsiyet, prematürelite (<28 hafta), yenidoğan döneminde surfaktan kullanımı, bronkopulmoner displazi (BPD), konjenital kalp hastalığı (KKH), immün yetmezlik, nöromuskular hastalıklar gibi risk faktörleri hastaneye yatış olasılığını yükseltir. Çalışmamızda doğum haftası < 37 hafta olan hastalar prematüre olarak kabul edilmiştir. RSV grubunda olan hastaların %18,9'u, Rinovirüs grubunda olan hastalarda ise %31,1'i prematüre olarak görülmüş ve anlamlı bir farka rastlanmamıştır ($p=0,104$). Do ve ark.'larının da yapmış olduğu çalışmada da benzer şekilde RSV grubunda olan hastaların %10'u, Rinovirus grubunda olan hastaların ise

%16'sı prematür olarak saptanmıştır [116]. Bronşiolitin klinik seyrini açısından prematür doğum öyküsünün risk faktörü olduğunu ve özellikle RSV etkeninden korunmak için palivizumab profilaksinin çok önemli olduğu akılda tutulmalıdır.

İstatiksel olarak anlamlı olmasa da çalışmamızda RSV ve Rinovirüs grupları arasında cinsiyet dağılımı açısından erkek sıklığı kıza göre daha fazla görülmüştür ($p=0.760$). Carla Selvaggi ve ark'larının akut bronşiolit çalışmasında olguların %66'sının RSV, %34'ünün Rinovirüs ile enfekte olduğu ve %51,7'inin erkek, %48,3'ü ise kız olduğu rapor edilmiştir [117]. Bu bulgular çalışmamız ile benzer görülmüştür. Epidemiyolojik çalışmalarda da benzer şekilde erkeklerde bronşiolit nedeniyle hastaneye yatış oranının kızlara göre daha fazla olduğu belirtilmiştir [113, 114, 117]. Buna akciğer ve hava yolu gelişimindeki farklılıkların ve genetik faktörlerin neden olabileceği öne sürülmüştür [25].

Her iki çalışma grubundaki hastalar daha önce geçirmiş olduğu bronşiolit sayısına göre tekrarlayan atak açısından değerlendirildiği zaman, Rinovirüs grubundaki hastaların RSV grubuna göre daha fazla tekrarlayan atak sıklıklarına sahip olduğu görülmüştür ve istatistiksel anlamlı bulunmuştur. ($p=0,002$).

Heidi Makrinioti ve ark. tarafından yapılan meta-analizde, Rinovirüs bronşiolit grubunda olan hastalarda tekrarlayan hışıltı gelişme olasılığının RSV bronşiolit grubuna göre daha yüksek olduğu görülmüştür [118].

Viral bronşiolitin ikinci en yaygın nedeni olan Rinovirüs 1-2 yaş arası çocuklarda hışıltı ile ilişkili en yaygın viruslardan biri sayılır ve RSV ile karşılaştırıldığında daha düşük sitotoksik etkisine rağmen proinflamatuvar sitokinlerin salınımı ile solunum yolu hücrelerinin aktivasyonunu indükler. Özellikle yatkın hastalarda tekrarlayan hışıltı ataklarına yol açar. Çalışmalarda Rinovirüs'un daha çok atopik astım için risk faktörü olduğu gösterilse de, atopik olmayan astım ile ilişkili olduğunu da bildiren yayınlar var [114].

Çalışmamızda her iki grupta olan hastaların eşlik eden kronik hastalık varlığı karşılaştırıldığında Rinovirüs grubunda eşlik eden kronik hastalık RSV grubuna göre daha yüksek oranda görülmüş ve istatistiksel anlamlı saptanmıştır ($p=0,025$). Yapılan çalışmalarda Rinovirüs etkenin kronik hastalıklarla ilişkili olduğu ve daha ağır bronşiolite sebep olabileceği gösterilmiştir. Özellikle astım, KOAH, bronşektazi ve kistik fibroz alevlenmelerinde en sık saptanan patojendir. Buna Rinovirüs C türünün bağışıklık sisteminde patojenik etki oluşturmaya bağlı olduğu düşünülmektedir [119].

Çalışmamızda hastaneye yatan RSV ve Rinovirus ilişkili bronşiolit etkenlerin yıl içerisinde mevsimsel dağılımını aylara göre değerlendirdik. Pandemi öncesi dönemde RSV

ilişkili bronşiolit vakalarının kış ve erken ilkbahar aylarında belirgin olmak üzere daha çok Mart, Ocak, Şubat aylarda görüldüğü, Rinovirus ilişkili bronşiolit vakalarının ise yıl boyunca her mevsimde görülmekle beraber sıklıkla ilkbahar ve sonbahar aylarında görüldüğünü tespit ettik. Bizim araştırmamız mevsimsel dağılımı ile ilgili yapılan çalışmalarla benzer sonuçlara sahiptir [114, 120].

Covid-19 pandemisi sırasında uygulanan halk sağlığı önlemleri tRSV, Rinovirüs ve diğer mevsimsel virüslerle ilişkili enfeksiyon vakalarında önemli ölçüde azalmaya neden olmuştur. Çalışmamızda RSV ve Rinovirüs hasta gruplarını başvuru dönemlerine göre dağılımını inceledik ve pandemi öncesi dönem ile kıyasladığımızda pandemi döneminin ilk yılında RSV ilişkili bronşiolit hasta sayısında %93 oranında, Rinovirüs ilişkili bronşiolit hasta sayısında ise %66.6 oranında azalma saptadık. Buna Covid-19 nedeniyle halk sağlığı önlemlerinin ve yaşam biçimindeki ciddi değişikliklerinin neden olduğunu düşünmekteyiz.

Pandemi döneminin ilk yılında etkenlerin aylara göre mevsimsel dağılımını değerlendirdiğimizde ise RSV ile ilişkili bronşiolit vakalarına sadece Mart, Nisan, Ekim, Aralık aylarında rast gelindi. Diğer aylarda ise saptanan RSV ilişkili bronşiolit vakasına rastlanmadı. Rinovirüs ilişkili bronşiolit vakalarının ise en çok Aralık ayında olmakla beraber Mart, Temmuz, Ağustos, Eylül, Kasım ve Şubat aylarında benzer sayıda hastaneye yatırıldığını tespit ettik.

İtalya’da yapılan tek merkezli retrospektif bir çalışmada solunum semptomları ile başvuran tüm hastaların nazofaringeal örneklerini geriye dönük olarak analiz edilmiş ve önceki iki yıl (2018-2020) ile kıyasladıklarında 2020-2021 yılları arasında RSV ilişkili vaka sayısının % 99,31 ve %99,27 oranda azaldığını, Rinovirus ilişkili vaka sayısının ise %52,62 ve %58,11 oranda azalığını rapor etmişler [121]. Bizim araştırmamız da bu konu ile ilgili yapılan çalışma ile benzer sonuçlara sahiptir. Aynı çalışmada RSV ile ilişkili vakaların sadece Kasım, Ocak, Şubat aylarında, Rinovirüs ilişkili vakalarının ise en çok Ekim ayında olmakla beraber yıl boyunca her mevsimde görüldüğü bildirilmiştir. Batı Avustralya’da ve Yeni Zelanda’da yapılan çalışmalarda benzer şekilde RSV ilişkili vaka sayılarında belirgin azalmalar görülmüştür [122, 123].

Daha önemlisi, bu çalışmalarda Rinovirüs etkeninin diğer solunum yolu virüslerine benzer şekilde etkilenmediği görülmüştür. Örneğin, İngiltere’de karantina önlemlerine rağmen Eylül 2020’de okullara dönüş olması ile birlikte çocuklarda Rinovirüs enfeksiyonlarında tipik bir yıllık artış gözlemlenmiş ve yoğun bakım ünitelerinde sonbahar-kış aylarında Rinovirüs kaynaklı bronşiolit başvurularında artış saptanmıştır.[124].

Benzer olarak biz de çalışmamızda Covid-19 pandemi döneminin ilk yılında RSV etkenine kıyasla Rinovirüs etkeninde daha az değişiklik gözlemledik. Buna sebep olarak zarfsız yapıda olan Rinovirüs etkenin yaygın olarak kullanılan etanol içeren el dezenfektanlarına nispeten dirençli olması ve günlerce canlılığını koruyabilmesi düşünülmektedir [119].

Leung ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada cerrahi yüz maske kullanımının solunum damlacıklarında İnfluenza virüs tespitinde, aerosollerde ise Corona virüs tespitinde önemli ölçüde azalmaya neden olduğu bildirilmiştir. Ancak Rinovirüs için, ne solunum damlacıklarında ne de aerosollerde virüs tespitinde önemli bir farka saptamamıştır [125].

Sosyal mesafe önlemlerinin azalmasından sonra, bazı ülkelerde, değişken şiddette, beklenenden gecikmiş bir RSV epidemisi zirvesi yaşanmıştır [126]. Anna Camporesi ve ark'ları 2021-2022 yılları arasında İtalya'nın farklı coğrafi bölgelerinde bulunan dört pediatrik hastanede bronşiolitin epidemiyolojisi, mikrobiyolojisi ve ciddiyetini araştırmış. 2021 yazında başlayıp, Kasım 2021'de zirveye ulaşan ve Aralık 2021'de gerileyen mevsimsel dalgalanma göstermişlerdir. Benzer şekilde bizim çalışmamız da literatürle paralellik göstermektedir. Avustralya'da ve Yunanistan'da yapılan çalışmalar da benzer sonuçlara sahiptir [127, 128].

Covid-19 pandemi dönemin 2. yılında (2021 Mart-2022 Mart) etkenlerin aylara göre mevsimsel dağılımını değerlendirdiğimizde RSV grubunda ilk bronşiolit vakalarının Temmuz ve Ağustos ayında başladığını, Ekim ayında önemli ölçüde arttığını, Kasım, Aralık ve Ocak aylarında zirveye ulaştığını, Şubat ayında ise azaldığını gözlemledik. Rinovirüs grubunda hastalar ise en çok Mart, Nisan, Haziran, Temmuz aylarında olmakla beraber yıl boyunca her mevsimde hastaneye yatırıldığı görülmüştür.

Sonuç olarak pandemi döneminin ilk yılında Covid-19 ile ilgili kısıtlamalar devam ederken bronşiolite neden olan en önemli etkenin RSV ile karşılaştırdığımızda %66,7 oranda Rinovirüs olduğunu tespit ettik. Pandemi döneminin 2. yılında sosyal izolasyon ile ilgili bazı kısıtlamaların hafiflediği dönemde, özellikle Kasım 2021'de RSV ile ilişkili bronşiolit vaka sayısında Rinovirüs ile kıyasladığımızda daha fazla artış gözlemledik.

Domenico Umberto De Rose ve ark'nın da İtalya'da yapmış oldukları benzer çalışmasında pandemi döneminde Covid-19 ile ilgili kısıtlamalar devam ederken bronşiolite neden olan en önemli etkenin (%62.5) Rinovirüs olduğu rapor edilmiştir. Covid-19 ile ilgili bazı kısıtlamaların kaldırıldığı dönem Ekim 2021'de ise RSV ile ilişkili bronşiolit vaka sayılarında tekrar artış bildirilmiştir. Bu çalışmada da benzer şekilde Covid-19 pandemi döneminde uygulanan halk sağlığı önlemlerinin (sosyal mesafe, yüz maskeleri ve ilaç dışı müdahaleler), kısmen Rinovirüs hariç tüm solunum yolu enfeksiyonlarının yayılmasını azaltmada etkili olduğunu gösterilmiş [129].

Biz çalışmamızda akut bronşiolite neden olan viral etkenlerinin klinik hastalık ciddiyetine etkisini değerlendirmek için etkenlerin dağılımını 6 grup: RSV(n=111), Rinovirüs (n=61), RSV+Rinovirüs (n=16), RSV+diğerler (n=28), Rinovirüs+diğerleri (n=25) ve diğerleri(n=74) olacak şeklinde ayırdık. RSV+Rinovirüs birlikteliği olan hastaların 8/16 (%50)' de yoğun bakıma yatış izlem ve NİMV tedavisi gereksinimi tespit ettik. Diğer gruplarla kıyasladığımızda yoğun bakıma yatış gereksinim sıklığı açısından anlamlı bir farka rastladık. (**p=0,012**) Ancak NİMV tedavisi gereksinim sıklığı açısından ise anlamlı bir fark bulunmadı.

Ibrahim Janahi ve ark'ları da akut bronşiolite neden olan viral etkenlerinin klinik hastalık ciddiyetine etkisini değerlendirmek için toplam 369 hastayı içeren ve retrospektif olarak yapılmış olan bir çalışmada etkenlerin dağılımını 6 grup: RSV (n=127), Rinovirüs (n=36), RSV ve Rinovirüs (n=25), RSV ve diğerler (n=33), Rinovirüs ve diğerleri (n=22) ve Diğerleri (n=72) şeklinde bölmüş ve gruplar arasında solunum destek tedavisi gereksinim açısından anlamlı bir fark bulamamıştır [113].

Virüslerin neden olduğu alt solunum yolu enfeksiyonu ÇYBÜ'ne başvuruların en yaygın nedenlerinden sayılır. Genel olarak viral alt solunum yolu enfeksiyonları mevsimsel bir modele sahiptir ve dünya çapında özellikle kış aylarında olmak üzere ÇYBÜ'ne başvuru ile sonuçlanır [130]. Ancak Covid-19 nedeniyle getirilen kısıtlamalar ÇYBÜ'ne kabulleri de etkilemesine sebep oldu [131]. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da Covid-19 pandemi dönemin ilk yılında daha az hastaya akut bronşiolit tanısı konulması yoğun bakım ünitesine kabulü etkilemişti. Ancak yoğun bakıma yatış sıklığı açısından anlamlı düzeye rastlamadık. Tüm hasta popülyasyonundan NİMV tedavi sıklığı ise pandemi öncesi dönemde 76/167 (%46,3) oranla anlamlı olarak kabul edildi ($p<0,001$). Covid-19 pandemi dönemin 2. yılında toplam 4/315 (%1,3) hasta için ise İMV tedavi ihtiyacı gereksinimi görülmüştür. Yoğun bakım yatış ve solunum destek ihtiyaç sıklığı ile ilgili yapılan çalışmalardan birinde ise Conrad Krawiec ve ark'ları bronşiolit tanılı hastaların pandemi öncesi dönemi ile pandemi dönemini karşılaştırdığında istatistiksel olarak anlamlı farka rastlamamışlar [132]. İtalya'da yapılan çok merkezli çalışmaların birinde 1 Eylül–31 Mart 2018–2022 arası tarihleri kapsayan ve dört dönemi kıyaslayan 12 ay altı bronşiolit hastaların tıbbi kayıtları geriye dönük incelenmiş. Yoğun bakım yatış ve İMV tedavi gereksinim açısından anlamlı fark görülmemiş. NİMV tedavi alma sıklığında ise istatistiksel olarak anlamlı bulma nedenini kanıta dayalı olmayan agresif tedavinin işareti olarak görmüşler [133].

8. SONUÇLAR

- Akut bronşiolit tanısı ile 11 Mart 2019- 11 Mart 2022 tarihleri arasında 1 ay üstü ve 24 ay altı toplam 2080 hasta çocuk acil izlemine alınmıştır.
- 2080 hastadan %38,1 (n=792) kız , %61,9 (n=1288) erkektir.
- Hastalar Covid-19 pandemi öncesi (11.03.2019 – 11.03.2020), Covid-19 pandemi dönemin ilk yılı (12.03.2020-11.03.2021) ve Covid-19 pandemi dönemin 2. yılı (12.03.2021-11.03.2022) olacak şekilde 3 döneme ayrıldı.
- 2080 hastanın %60,5'i pandemi öncesi döneminde, %9,6'sı pandemi döneminin ilk yılında, %30'u ise pandemi döneminin 2. yılında görülmüştür.
- 2080 hastadan çalışmamıza dahil edilme kriterlerini karşılayan ve servise yatırılarak izlenen 315 hasta incelendi.
- Araştırmamızda yer alan 315 hastanın %40,6'nın (n=128) kız , %59,4 (n=187) erkektir.
- Hastaların ortalama yaşları $8,08 \pm 6,4$ aydır.
- 315 hastanın %52,1 (n=164) pandemi öncesi döneminde, %6,6 (n=21) pandemi döneminin ilk yılında, %41,3 (n=131) ise pandemi döneminin 2. yılında görüldü.
- Tek virüs 235 (%74,6) hastada, iki ve daha fazla virüs 80 (%25,4) hastanın örneğinde tespit edilmiştir.
- Toplam 315 hasta örneğinden 407 virüs tespit edilmiştir.
- Total de 2/315 hastada SARS CoV-2 virüs sonucu pozitif olarak saptanmıştır.
- SYVP'de birinci en sık 111/315 (%35,2) RSV, ikinci en sık ise 61/315 (%19,4) Rinovirüs etkeni saptandı.
- RSV grubunda erkek/kız oranı 1,2:1, Rinovirüs grubunda ise 1,3:1 olarak görüldü.
- RSV grubunda hastaların 65/111/ (%85,5)'i, Rinovirüs grubunda hastaların 11/61 (%14,5)'i 1-3 ay aralığında görülmüştür.
- Rinovirüs grubunda hastaların 23/65 (%37,7)'i, RSV grubunda hastaların 17/111 (%15,3)'ü tekrarlayan atak sıklıklarına sahip olduğu görülmüştür.
- Prematüre doğum oranı RSV grubunda olan hastalarda %18,9, Rinovirüs grubunda olan hastalarda ise %31,1 olarak görülmüştür.

- Eşlik eden kronik hastalık varlığı Rinovirüs grubunda 13/61 (%21,3), RSV grubunda 9/111 (%8,1) oranında görülmüştür.
- Covid-19 pandemi öncesinde 61/85 (%71,8) RSV, 24/85 (%28,2) Rinovirüs etkeni saptanmıştır.
- Covid-19 pandemi dönemin ilk yılında 4/12 (%33,7) RSV, 8/12 (%66,7) Rinovirüs etkeni saptanmıştır.
- Covid-19 pandemi dönemin 2. yılında 46/75 (%61,3) RSV, 19/75 (%38,7) Rinovirüs etkeni saptanmıştır.
- Covid-19 pandemi öncesi dönemde RSV grubunda olan hastaların en çok Mart, Ocak, Şubat ayında, Rinovirüs grubunda olan hastaların ise Nisan ve Kasım ayında en çok olmakla hastaneye yatırıldığı görüldü
- Covid-19 pandemi dönemin ilk yılında RSV grubunda hastalar sadece Mart, Nisan, Ekim, Aralık ayında, Rinovirüs grubunda hastalar en çok Aralık ayında olmakla beraber Mart, Temmuz, Ağustos, Eylül, Kasım ve Şubat aylarında benzer sayıda hastaneye yatırıldığı görüldü.
- Covid-19 pandemi dönemin 2. yılında RSV grubunda hastaların Kasım, Aralık, Ocak ayında, Rinovirüs grubunda hastalar ise en çok Mart, Nisan, Haziran, Temmuz ayında hastaneye yatırıldığı görüldü.
- Tüm hasta popülasyonundan 59/315 hastanın (%18,7) yoğun bakımda izlem ihtiyacı, 111/315 hastanın (%35,2) NİMV tedavi ihtiyacı, 4/315 hastanın (%1,7) ise İMV ihtiyacı olmuş.
- Viral etkenlerinin klinik hastalık ciddiyetine etkisini değerlendirmek için etkenlerin dağılımını 6 grup: RSV (n=111), Rinovirüs (n=61), RSV+Rinovirüs (n=16), RSV+diğerleri (n=28), Rinovirüs+diğerleri (n=25) ve Diğerleri (n=74) olacak şekilde bölündü.
- RSV+ Rinovirüs birlikteliği olan hastaların 8/16 (%50)' de yoğun bakıma izlem ihtiyacı ve NİMV tedavi gereksinimi diğer gruplara göre daha yüksek oranda görüldü.
- Covid-19 pandemi döneminin ilk yılında daha az hastanın yoğun bakım ünitesine yatışı oldu.
- Yoğun bakım ihtiyaç sıklığı gereksini her 3 dönemde benzer oranlar görüldü.
- NİMV tedavi sıklığı ise pandemi öncesi dönemde 76/167 (%46,3) oranla diğer dönemlerle kıyasladığımızda daha yüksek oranda görüldü.

Çalışmamızda AB tanısı ile hastaneye yatırılan 1 – 24 ay arasındaki hastalarda Covid-19 pandemi döneminde çocuk acil servis ziyaretlerin ve hastaneye yatış insidansının azaldığını gözlemledik. Bu azalmanın nedeni hastaların ciddi şekilde kendilerini izole etmeleri, acil birimine gereksiz başvuruların azalması, insanların kapalı alanlarda bulunmaması ve maske kullanımına bağlı mevsimsel viral enfeksiyonların azalmasına bağladık. Özellikle RSV etkenine göre Rinovirüs etkeninde daha az olan değişikliği el dezenfektanlarına nispeten dirençli olması ve günlerce canlılığını koruyabilmesine bağladık. Pandemi döneminin 2. yılında sosyal izolasyon ile ilgili bazı kısıtlamaların hafıflediğı dönemde RSV etkeninde gecikmeli bir iletim dalgası gözlemledik.

Viral etkenlerin klinik hastalık ciddiyetine etkisini incelediğimizde ise RSV+ Rinovirüs birlikteliğı olan hastalarda yoğun bakıma izlem ihtiyacı ve NIMV tedavi gereksinim sıklığı tekli virüslere göre daha yüksek oranda görüldü.

Çalışmamızda sadece RSV ya da sadece Rinovirüs tespit edilen hastaların klinik seyri karşılaştırıldığında Rinovirüs ile enfekte olan hastaların daha fazla altta yatan kronik hastalığı ve tekrarlayan hışıltı atağı olduğu gözlemledik. Sonuç olarak özellikle akut bronşiolitte mortalite ve morbiditenin azaltılması için Rinovirüs'ün de RSV kadar ağır seyredebileceğinin akılda tutulması, özellikle kronik hastalığı olan çocuklara ev içi ve hastane bulaşının engellenmesi için el hijyenine dikkat edilmesi ve sosyal mesafe tedbirlerin alınması ve Rinovirüs sebebiyle bronşiolit geçiren hastaların ilerleyen dönemlerde hışıltılı çocuk gelişimi açısından yakın takip edilmesi önerilir.

9. KAYNAKLAR

1. Fretzayas, A. and M. Moustaki, *Etiology and clinical features of viral bronchiolitis in infancy*. World Journal of Pediatrics, 2017. **13**(4): p. 293-299.
2. Pediatrics, A.A.o., *Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Diagnosis and management of bronchiolitis*. Pediatrics, 2006. **118**: p. 1774-1793.
3. Ralston, S.L., et al., *Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis*. Pediatrics, 2014. **134**(5): p. e1474-e1502.
4. Bush, A. and A.H. Thomson, *Acute bronchiolitis*. Bmj, 2007. **335**(7628): p. 1037-1041.
5. Fitzgerald, D.A., *Viral bronchiolitis for the clinician*. Journal of paediatrics and child health, 2011. **47**(4): p. 160-166.
6. Society, B.T., *Scottish intercollegiate guidelines network*. British guideline on the management of asthma, 2016: p. 58.
7. Gidaris, D., D. Urquhart, and M.B. Anthracopoulos, *They said it was bronchiolitis; is it going to turn into asthma doctor?* Respiriology, 2014. **19**(8): p. 1158-1164.
8. Jhawar, S., *Severe bronchiolitis in children*. Clinical reviews in allergy & immunology, 2003. **25**(3): p. 249-257.
9. Wainwright, C., et al., *A multicenter, randomized, double-blind, controlled trial of nebulized epinephrine in infants with acute bronchiolitis*. New England Journal of Medicine, 2003. **349**(1): p. 27-35.
10. Health, N.I.f. and C. Excellence, *Bronchiolitis in children: diagnosis and management. NICE guideline, 1 June 2015*. 2015, NICE London.
11. Hall, C.B., et al., *Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among children less than 24 months of age*. Pediatrics, 2013. **132**(2): p. e341-e348.
12. Pitzer, V.E., et al., *Environmental drivers of the spatiotemporal dynamics of respiratory syncytial virus in the United States*. PLoS pathogens, 2015. **11**(1): p. e1004591.
13. Bradley, J.P., et al., *Severity of respiratory syncytial virus bronchiolitis is affected by cigarette smoke exposure and atopy*. Pediatrics, 2005. **115**(1): p. e7-e14.

14. Foxman, E.F., et al., *Temperature-dependent innate defense against the common cold virus limits viral replication at warm temperature in mouse airway cells*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2015. **112**(3): p. 827-832.
15. Schuurhof, A., et al., *Interleukin- 9 polymorphism in infants with respiratory syncytial virus infection: an opposite effect in boys and girls*. Pediatric pulmonology, 2010. **45**(6): p. 608-613.
16. PARROTT, R.H., et al., *Epidemiology of respiratory syncytial virus infection in Washington, DC: II. Infection and disease with respect to age, immunologic status, race and sex*. American Journal of Epidemiology, 1973. **98**(4): p. 289-300.
17. Murray, J.C., *The clinical burden of respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis among infants in the United Kingdom (UK)*. 2013.
18. Hasegawa, K., et al., *Trends in bronchiolitis hospitalizations in the United States, 2000–2009*. Pediatrics, 2013. **132**(1): p. 28-36.
19. Green, C.A., et al., *Admission to hospital for bronchiolitis in England: trends over five decades, geographical variation and association with perinatal characteristics and subsequent asthma*. Archives of disease in childhood, 2016. **101**(2): p. 140-146.
20. Hall, C.B., et al., *The burden of respiratory syncytial virus infection in young children*. New England Journal of Medicine, 2009. **360**(6): p. 588-598.
21. Zomer-Kooijker, K., et al., *Increased risk of wheeze and decreased lung function after respiratory syncytial virus infection*. PloS one, 2014. **9**(1): p. e87162.
22. Hacimustafaoğlu, M., et al., *RSV frequency in children below 2 years hospitalized for lower respiratory tract infections*. Turk J Pediatr, 2013. **55**(2): p. 130-139.
23. Lu, S., et al., *Predictors of asthma following severe respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis in early childhood*. Pediatric pulmonology, 2016. **51**(12): p. 1382-1392.
24. Miller, E.K., et al., *Viral etiologies of infant bronchiolitis, croup, and upper respiratory illness during four consecutive years*. The Pediatric infectious disease journal, 2013. **32**(9).
25. Mansbach, J.M., 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): p. 700-706.

26. Morris, J., R. Blount Jr, and R. Savage, *Recovery of cytopathogenic agent from chimpanzees with goryza*. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine, 1956. **92**(3): p. 544-549.
27. Falsey, A.R., et al., *Respiratory syncytial virus infection in elderly and high-risk adults*. New England Journal of Medicine, 2005. **352**(17): p. 1749-1759.
28. Midulla, F., et al., *Rhinovirus bronchiolitis and recurrent wheezing: 1-year follow-up*. European Respiratory Journal, 2012. **39**(2): p. 396-402.
29. Chen, Y.-W., et al., *Viral etiology of bronchiolitis among pediatric inpatients in northern Taiwan with emphasis on newly identified respiratory viruses*. Journal of Microbiology, Immunology and Infection, 2014. **47**(2): p. 116-121.
30. Milder, E. and J.C. Arnold, *Human metapneumovirus and human bocavirus in children*. Pediatric research, 2009. **65**(7): p. 78-83.
31. Miron, D., et al., *Sole pathogen in acute bronchiolitis: is there a role for other organisms apart from respiratory syncytial virus?* The Pediatric infectious disease journal, 2010. **29**(1): p. e7-e10.
32. Cosnes-Lambe, C., et al., *Pertussis and respiratory syncytial virus infections*. European journal of pediatrics, 2008. **167**(9): p. 1017-1019.
33. Pientong, C., et al., *Atypical bacterial pathogen infection in children with acute bronchiolitis in northeast Thailand*. Journal of Microbiology, Immunology and Infection, 2011. **44**(2): p. 95-100.
34. Colby, T.V., *Bronchiolitis: pathologic considerations*. American journal of clinical pathology, 1998. **109**(1): p. 101-109.
35. Meissner, H.C., *Viral bronchiolitis in children*. New England Journal of Medicine, 2016. **374**(1): p. 62-72.
36. Christiaansen, A.F., et al., *The CD4 T cell response to respiratory syncytial virus infection*. Immunologic research, 2014. **59**(1): p. 109-117.
37. Welliver, T.P., et al., *Severe human lower respiratory tract illness caused by respiratory syncytial virus and influenza virus is characterized by the absence of pulmonary cytotoxic lymphocyte responses*. The Journal of infectious diseases, 2007. **195**(8): p. 1126-1136.
38. El Saleeby, C.M., et al., *Respiratory syncytial virus load, viral dynamics, and disease severity in previously healthy naturally infected children*. Journal of Infectious Diseases, 2011. **204**(7): p. 996-1002.

39. Mulholland, E.K., A. Olinsky, and F.A. Shann, *Clinical findings and severity of acute bronchiolitis*. The Lancet, 1990. **335**(8700): p. 1259-1261.
40. Marlais, M., J. Evans, and E. Abrahamson, *Clinical predictors of admission in infants with acute bronchiolitis*. Archives of disease in childhood, 2011. **96**(7): p. 648-652.
41. Schroeder, A.R., et al., *Apnea in children hospitalized with bronchiolitis*. Pediatrics, 2013. **132**(5): p. e1194-e1201.
42. Ralston, S. and V. Hill, *Incidence of apnea in infants hospitalized with respiratory syncytial virus bronchiolitis: a systematic review*. The Journal of pediatrics, 2009. **155**(5): p. 728-733.
43. Shaw, K.N., L.M. Bell, and N.H. Sherman, *Outpatient assessment of infants with bronchiolitis*. American journal of diseases of children, 1991. **145**(2): p. 151-155.
44. El-Radhi, A.S., W. Barry, and S. Patel, *Association of fever and severe clinical course in bronchiolitis*. Archives of disease in childhood, 1999. **81**(3): p. 231-234.
45. Calvo, C., et al., *Detection of new respiratory viruses in hospitalized infants with bronchiolitis: a three- year prospective study*. Acta paediatrica, 2010. **99**(6): p. 883-887.
46. Dumas, O., et al., *A clustering approach to identify severe bronchiolitis profiles in children*. Thorax, 2016. **71**(8): p. 712-718.
47. Mansbach, J.M., et al., *Variability in the diagnostic labeling of nonbacterial lower respiratory tract infections: a multicenter study of children who presented to the emergency department*. Pediatrics, 2009. **123**(4): p. e573-e581.
48. Bekhof, J., et al., *Co-infections in children hospitalised for bronchiolitis: role of roomsharing*. Journal of Clinical Medicine Research, 2013. **5**(6): p. 426.
49. Cunningham, S., et al., *Oxygen saturation targets in infants with bronchiolitis (BIDS): a double-blind, randomised, equivalence trial*. The Lancet, 2015. **386**(9998): p. 1041-1048.
50. Principi, T., et al., *Effect of oxygen desaturations on subsequent medical visits in infants discharged from the emergency department with bronchiolitis*. JAMA pediatrics, 2016. **170**(6): p. 602-608.
51. Schuh, S., et al., *Evaluation of the utility of radiography in acute bronchiolitis*. The Journal of pediatrics, 2007. **150**(4): p. 429-433.

52. Ecochard-Dugelay, E., et al., *Impact of chest radiography for children with lower respiratory tract infection: a propensity score approach*. PLoS One, 2014. **9**(5): p. e96189.
53. Caiulo, V.A., et al., *Lung ultrasound in bronchiolitis: comparison with chest X-ray*. European journal of pediatrics, 2011. **170**(11): p. 1427-1433.
54. Basile, V., et al., *Lung ultrasound: a useful tool in diagnosis and management of bronchiolitis*. BMC pediatrics, 2015. **15**(1): p. 1-8.
55. Skjerven, H.O., et al., *Virus type and genomic load in acute bronchiolitis: severity and treatment response with inhaled adrenaline*. The Journal of infectious diseases, 2016. **213**(6): p. 915-921.
56. Nenna, R., et al., *Viral load in infants hospitalized for respiratory syncytial virus bronchiolitis correlates with recurrent wheezing at thirty-six-month follow-up*. The Pediatric infectious disease journal, 2015. **34**(10): p. 1131-1132.
57. Brankston, G., et al., *Transmission of influenza A in human beings*. The Lancet infectious diseases, 2007. **7**(4): p. 257-265.
58. Hall, C.B., *The spread of influenza and other respiratory viruses: complexities and conjectures*. Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America, 2007. **45**(3): p. 353.
59. Levine, D.A., et al., *Risk of serious bacterial infection in young febrile infants with respiratory syncytial virus infections*. Pediatrics, 2004. **113**(6): p. 1728-1734.
60. Purcell, K. and J. Fergie, *Lack of usefulness of an abnormal white blood cell count for predicting a concurrent serious bacterial infection in infants and young children hospitalized with respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection*. The Pediatric infectious disease journal, 2007. **26**(4): p. 311-315.
61. Elkhunovich, M.A. and V.J. Wang, *Assessing the utility of urine testing in febrile infants aged 2 to 12 months with bronchiolitis*. Pediatric Emergency Care, 2015. **31**(9): p. 616-620.
62. Roberts, K.B., S.C.o.Q.I. Subcommittee on Urinary Tract Infection, and Management, *Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months*. 2011, American Academy of Pediatrics Elk Grove Village, IL, USA. p. 595-610.

63. Kneyber, M.C., et al., *Concurrent bacterial infection and prolonged mechanical ventilation in infants with respiratory syncytial virus lower respiratory tract disease*. Intensive care medicine, 2005. **31**(5): p. 680-685.
64. Willwerth, B.M., M.B. Harper, and D.S. Greenes, *Identifying hospitalized infants who have bronchiolitis and are at high risk for apnea*. Annals of emergency medicine, 2006. **48**(4): p. 441-447.
65. Yalçın, E., et al., *Türk toraks derneği akut bronşiyolit tanı ve tedavi uzlaşısı raporu*. Türk Toraks Dergisi, 2009. **10**: p. 3-7.
66. Ricci, V., et al., *Bronchiolitis in children: summary of NICE guidance*. Bmj, 2015. **350**.
67. Oakley, E., et al., *Nasogastric hydration versus intravenous hydration for infants with bronchiolitis: a randomised trial*. The Lancet Respiratory Medicine, 2013. **1**(2): p. 113-120.
68. Parker, M.J., et al., *Predictors of major intervention in infants with bronchiolitis*. Pediatric pulmonology, 2009. **44**(4): p. 358-363.
69. Schuh, S., et al., *Effect of oximetry on hospitalization in bronchiolitis: a randomized clinical trial*. Jama, 2014. **312**(7): p. 712-718.
70. Mittal, V., et al., *Inpatient bronchiolitis guideline implementation and resource utilization*. Pediatrics, 2014. **133**(3): p. e730-e737.
71. Bressan, S., et al., *High-flow nasal cannula oxygen for bronchiolitis in a pediatric ward: a pilot study*. European journal of pediatrics, 2013. **172**(12): p. 1649-1656.
72. Essouri, S., et al., *Improved clinical and economic outcomes in severe bronchiolitis with pre-emptive nCPAP ventilatory strategy*. Intensive care medicine, 2014. **40**(1): p. 84-91.
73. Network, S.I.G., *Bronchiolitis in Children (SIGN 91)*. NHS Quality Improvement Scotland, 2006.
74. Broadbent, L., et al., *Respiratory syncytial virus, an ongoing medical dilemma: an expert commentary on respiratory syncytial virus prophylactic and therapeutic pharmaceuticals currently in clinical trials*. Influenza and other respiratory viruses, 2015. **9**(4): p. 169-178.
75. DeVincenzo, J.P., et al., *Activity of oral ALS-008176 in a respiratory syncytial virus challenge study*. New England Journal of Medicine, 2015. **373**(21): p. 2048-2058.
76. DeVincenzo, J.P., et al., *Oral GS-5806 activity in a respiratory syncytial virus challenge study*. New England Journal of Medicine, 2014. **371**(8): p. 711-722.

77. Farley, R., et al., *Antibiotics for bronchiolitis in children under two years of age*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2014(10).
78. Mussman, G.M., et al., *Suctioning and length of stay in infants hospitalized with bronchiolitis*. JAMA pediatrics, 2013. **167**(5): p. 414-421.
79. Moschino, L., et al., *Is nasal suctioning warranted before measuring O2 saturation in infants with bronchiolitis?* Archives of Disease in Childhood, 2016. **101**(1): p. 114-115.
80. Emmett, G.A., *Bronchodilators for bronchiolitis—should they be used routinely? ... reducing waste in child health one intervention at a time*. Evidence- Based Child Health: A Cochrane Review Journal, 2014. **9**(2): p. 301-302.
81. Castro-Rodriguez, J.A., C.E. Rodriguez-Martinez, and M.P. Sossa-Briceno, *Principal findings of systematic reviews for the management of acute bronchiolitis in children*. Paediatric respiratory reviews, 2015. **16**(4): p. 267-275.
82. Piedimonte, G. and M.K. Perez, *Respiratory syncytial virus infection and bronchiolitis*. Pediatrics in review, 2014. **35**(12): p. 519.
83. Group, I.-R.S., *Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants*. Pediatrics, 1998. **102**(3): p. 531-537.
84. Andabaka, T., et al., *Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children*. Evidence- Based Child Health: A Cochrane Review Journal, 2013. **8**(6): p. 2243-2376.
85. Shao, P., *Impact of city and residential unit lockdowns on prevention and control of COVID-19*. MedRxiv, 2020.
86. Bakanlığı, T.S., *COVID-19 (SARS-CoV2 Enfeksiyonu) Rehberi*. Eriřim: https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19_Rehberi.pdf (Eriřim Tarihi: 16.07. 2020), 2020.
87. Guan, W.-j., et al., *Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China*. New England journal of medicine, 2020. **382**(18): p. 1708-1720.
88. Chen, W., et al., *Detectable 2019-nCoV viral RNA in blood is a strong indicator for the further clinical severity*. Emerging microbes & infections, 2020. **9**(1): p. 469-473.
89. Riphagen, S., et al., *Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic*. The Lancet, 2020. **395**(10237): p. 1607-1608.

90. Wu, Z. and J.M. McGoogan, *Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention*. jama, 2020. **323**(13): p. 1239-1242.
91. Ladhani, S.N., et al., *COVID-19 in children: analysis of the first pandemic peak in England*. Archives of disease in childhood, 2020. **105**(12): p. 1180-1185.
92. Parri, N., M. Lenge, and D. Buonsenso, *Children with Covid-19 in pediatric emergency departments in Italy*. New England Journal of Medicine, 2020. **383**(2): p. 187-190.
93. Lauer, S.A., et al., *The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application*. Annals of internal medicine, 2020. **172**(9): p. 577-582.
94. Huang, C., et al., *Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China*. The lancet, 2020. **395**(10223): p. 497-506.
95. Riphagen, G.X., C. González Martínez, and T.P. Wilkinson, *Choque hiperinflamatorio en niños durante la pandemia de COVID-19*. Lancet, 2020. **395**(10237): p. 1607-1608.
96. Felsenstein, S. and C.M. Hedrich, *COVID-19 in children and young people*. The Lancet Rheumatology, 2020. **2**(9): p. e514-e516.
97. Maltezou, H.C., et al., *Children and adolescents with SARS-CoV-2 infection: epidemiology, clinical course and viral loads*. The Pediatric infectious disease journal, 2020. **39**(12): p. e388-e392.
98. King, J.A., et al., *Symptoms associated with a positive result for a swab for SARS-CoV-2 infection among children in Alberta*. Cmaj, 2021. **193**(1): p. E1-E9.
99. Tagarro, A., et al., *Screening and severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children in Madrid, Spain*. JAMA pediatrics, 2021. **175**(3): p. 316-317.
100. Karbuz, A., et al., *Epidemiological, clinical, and laboratory features of children with COVID-19 in Turkey*. Frontiers in Pediatrics, 2021. **9**: p. 631547.
101. Snooks, K., et al., *Characteristics and Outcomes of Critically Ill Children With Multisystem Inflammatory Syndrome*. Pediatric Critical Care Medicine, 2022: p. 10.1097.
102. Duman, M., et al., *COVID-19 Disease in Presenting to the Pediatric Emergency Department: A Multicenter Study of 8886 Cases*. The American journal of emergency medicine, 2022. **59**: p. 133-140.

103. Guimarães, D., et al., *Multisystem inflammatory syndrome in children (MISC): a systematic review*. International Journal of Clinical Practice, 2021. **75**(11): p. e14450.
104. Zhao, Y., et al., *Cardiac markers of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in COVID-19 patients: A meta-analysis*. The American Journal of Emergency Medicine, 2021. **49**: p. 62-70.
105. Hsiang, S., et al., *The effect of large-scale anti-contagion policies on the COVID-19 pandemic*. Nature, 2020. **584**(7820): p. 262-267.
106. Güden, A., et al., *Information, attitudes and behavior of Turkish people concerning COVID-19*. The Journal of Infection in Developing Countries, 2021. **15**(11): p. 1584-1592.
107. Diseases, C.o.I., *COVID-19 vaccines in children and adolescents*. Pediatrics, 2021. **148**(2): p. e2021052336.
108. Callaway, E., *COVID vaccines and kids: five questions as trials begin*. Nature, 2021. **592**(7856): p. 670-671.
109. Friedrich, F., et al., *Early impact of social distancing in response to coronavirus disease 2019 on hospitalizations for acute bronchiolitis in infants in Brazil*. Clinical Infectious Diseases, 2021. **72**(12): p. 2071-2075.
110. Vaux, S., et al., *Bronchiolitis epidemics in France during the SARS-CoV-2 pandemic: The 2020–2021 and 2021–2022 seasons*. Infectious Diseases Now, 2022. **52**(6): p. 374-378.
111. Tsou, P., et al., *Association between multiple respiratory viral infections and pediatric intensive care unit admission among infants with bronchiolitis*. Archives de Pédiatrie, 2020. **27**(1): p. 39-44.
112. Tan, J., et al., *Etiology, clinical characteristics and coinfection status of bronchiolitis in Suzhou*. BMC Infectious Diseases, 2021. **21**(1): p. 1-8.
113. Janahi, I., et al., *Viral aetiology of bronchiolitis in hospitalised children in Qatar*. BMC infectious diseases, 2017. **17**(1): p. 1-11.
114. Rossi, G.A. and A.A. Colin, *Infantile respiratory syncytial virus and human rhinovirus infections: respective role in inception and persistence of wheezing*. European Respiratory Journal, 2015. **45**(3): p. 774-789.
115. Comte, A., et al., *Epidemiological characteristics and clinical outcomes of human rhinovirus infections in a hospitalized population. Severity is independently linked to RSV coinfection and comorbidities*. Journal of Clinical Virology, 2020. **125**: p. 104290.

116. Do, L.A.H., et al., *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. **11**(8): p. e0160606.
117. Selvaggi, C., et al., *Interferon lambda 1–3 expression in infants hospitalized for RSV or HRV associated bronchiolitis*. Journal of Infection, 2014. **68**(5): p. 467-477.
118. Makrinioti, H., et al., *The role of respiratory syncytial virus- and rhinovirus- induced bronchiolitis in recurrent wheeze and asthma—A systematic review and meta - analysis*. Pediatric Allergy and Immunology, 2022. **33**(3): p. e13741.
119. Grünewaldt, A., C. Hügel, and G. Rohde, *Rhinoviren*. Der Internist, 2019. **60**(11): p. 1151-1154.
120. Jackson, D.J. and R.F. Lemanske, *The role of respiratory virus infections in childhood asthma inception*. Immunology and Allergy Clinics, 2010. **30**(4): p. 513-522.
121. Vittucci, A.C., et al., *The disappearance of respiratory viruses in children during the COVID-19 pandemic*. International journal of environmental research and public health, 2021. **18**(18): p. 9550.
122. Yeoh, D.K., et al., *Impact of coronavirus disease 2019 public health measures on detections of influenza and respiratory syncytial virus in children during the 2020 Australian winter*. Clinical Infectious Diseases, 2021. **72**(12): p. 2199-2202.
123. Williams, T.C., et al., *Study Pre-protocol for “BronchStart-The Impact of the COVID-19 Pandemic on the Timing, Age and Severity of Respiratory Syncytial Virus (RSV) Emergency Presentations; a Multi-Centre Prospective Observational Cohort Study”*. Wellcome Open Research, 2021. **6**.
124. Clare, T., et al., *Timeliness and completeness of laboratory-based surveillance of COVID-19 cases in England*. Public health, 2021. **194**: p. 163-166.
125. Leung, N.H., et al., *Respiratory virus shedding in exhaled breath and efficacy of face masks*. Nature medicine, 2020. **26**(5): p. 676-680.
126. Williams, T.C., et al., *Transmission of paediatric respiratory syncytial virus and influenza in the wake of the COVID-19 pandemic*. Eurosurveillance, 2021. **26**(29): p. 2100186.
127. Foley, D.A., et al., *The interseasonal resurgence of respiratory syncytial virus in Australian children following the reduction of coronavirus disease 2019–related public health measures*. Clinical Infectious Diseases, 2021. **73**(9): p. e2829-e2830.

128. Pappa, S., et al., *Early initiation of the respiratory syncytial virus season in 2021–2022, Greece*. Journal of Medical Virology, 2022. **94**(7): p. 3453-3456.
129. De Rose, D.U., et al., *Lessons from SARS-CoV-2 Pandemics: How Restrictive Measures Impacted the Trend of Respiratory Infections in Neonates and Infants up to Three Months of Age*. Pathogens, 2022. **11**(10): p. 1086.
130. Linssen, R.S., et al., *The association between weather conditions and admissions to the paediatric intensive care unit for respiratory syncytial virus bronchiolitis*. Pathogens, 2021. **10**(5): p. 567.
131. Ambati, S., et al., *Impact of COVID-19 on Respiratory Admissions in a Tertiary Pediatric Intensive Care Unit*. Cureus, 2022. **14**(5).
132. Krawiec, C., et al., *Evaluation of reported medical services provided to pediatric viral bronchiolitis diagnoses during the COVID-19 pandemic*. Respiratory medicine and research, 2022. **81**: p. 100909.
133. Ghirardo, S., et al., *Increased use of high-flow nasal cannulas after the pandemic in bronchiolitis: a more severe disease or a changed physician's attitude?* European Journal of Pediatrics, 2022. **181**(11): p. 3931-3936.