



T.C.
KIRŞEHİR AHİ EVRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AKUT BRONŞİOLİT CİDDİYET SKORU İLE
NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Elif G zde GEZEK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KIRŞEHİR/2025



T.C.
KIRŞEHİR AHİ EVRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AKUT BRONŞİOLİT CİDDİYET SKORU İLE
NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Elif Gözde GEZEK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Dr. Öğretim Üyesi Serdar FİDAN

KIRŞEHİR/2025

TUTANAK

“Akut Bronşiolit Ciddiyet Skoru ile Nötrofil/Lenfosit Oranı Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi” adlı bu çalışma, 25/08/2025 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi

Dr. Öğr. Üyesi Serdar FİDAN (Danışman)

Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi

Tıp Fakültesi

Prof. Dr. Ali GÜNEŞ

Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi

Tıp Fakültesi

Dr. Öğr. Üyesi Erdal ÜNLÜ

Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi

Tıp Fakültesi

TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik, davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yaptığımı bildiririm.

Dr. Elif Güzde GEZEK



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, destek ve teşviklerini esirgemeyen Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Klinik Eğitim Sorumlusu, tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Serdar FİDAN'a; Anabilim Dalı Başkanı Dr. Öğr. Üyesi Erdal ÜNLÜ'ye; Dr. Öğr. Üyesi Esranur ÇİĞ'e; Prof. Dr. Ali GÜNEŞ'e ve Dr. Öğr. Üyesi Ramazan DULKADİR'e en içten şükranlarımı sunarım. Ayrıca, tüm çalışma arkadaşlarıma ve eğitimim boyunca emeği geçen herkese teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimime değerli katkılarda bulunan, özellikle Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde geçirdiğim yedi aylık rotasyon sırasında bilgi ve becerilerini cömertçe paylaşan hocalarıma; yan dal asistanlarına ve diğer asistan arkadaşlarıma içten teşekkür ederim.

Ankara Şehir Hastanesi ile Kütahya SBÜ Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda görev yaparken desteğini hissettiren tüm akademik ve idari personellere teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık sürecimde ve hayatım boyunca koşulsuz destekleriyle yanımda olan anneme ve babama minnettarım. Uzakta da olsa desteğini her zaman hissettiren abime teşekkür ederim.

Asistanlık sürecim boyunca birlikte çalışıp pek çok deneyim paylaştığım çalışma arkadaşlarıma, dostlarıma ve asistan meslektaşlarıma içten teşekkür ederim.

Elif Gözde GEZEK

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
TABLO LİSTESİ.....	viii
KISALTMALAR LİSTESİ.....	ix
ÖZET.....	xii
ABSTRACT.....	xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Akut Bronşiolit.....	3
2.1.1. Akut Bronşiolitin Epidemiyolojisi.....	4
2.1.2. Patofizyoloji.....	7
2.1.3. Klinik.....	9
2.2. Laboratuvar Parametreleri	13
2.2.1. Tam Kan Sayımı.....	14
2.2.2. CRP	17
2.2.3. Prokalsitonin	17
2.2.4. Kan Gazı Analizi.....	18
2.3. Görüntüleme Yöntemleri	18
2.4. Modifiye Tal Skoru ve Destekleyici Tetkiklerin Önemi	20
2.5. Tedavi.....	21
2.5.1. Destekleyici Tedavi.....	21
2.5.2. Farmakolojik Tedaviler	24
2.5.3. Diğer Tedaviler	29
2.5.4. Kombinasyon Tedavileri.....	30
2.5.5. Nonfarmakolojik Tedavi.....	31
2.7. Profilaksi.....	34
2.8. Sonuç ve Özet	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM	37
3.1. Çalışma Dizaynı	37
3.2. Çalışma Grubu	37
3.3. Verilerin Toplanması.....	39
3.4. İstatistik	40
4. BULGULAR.....	42

5. TARTIŞMA VE SONUÇ	54
5.1. Ana Bulguların Değerlendirilmesi.....	54
5.2. Literatürle Karşılaştırma	55
5.3. Olası Mekanizmalar ve Yorumlar	63
5.4. Çalışmanın Güçlü Yönleri ve Sınırlılıkları	63
5.5. Sonuç	64
5.5.1. Ciddiyet Skorunun Yaş ile İlişkisi.....	64
5.5.2. Hastanede Kalış Süresinin Belirleyici Rolü.....	65
5.5.3. CRP'nin Etkisi	65
5.5.4. Cinsiyet Değişkeni	65
5.5.5. Hematolojik Parametrelerin Grup Farkları	66
5.5.6. Hastaların Demografik Özellikleri	67
5.6. Gelecek Çalışmalar İçin Öneriler	67
KAYNAKLAR	71
EKLER	

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1: Viral Bronşiolitin Tipik Seyri ve Patofizyolojisi	4
Şekil 2.2: Bronşiolit Aylara ve Yıllara Göre Epidemiyolojisi.....	7
Şekil 2.3: Bronşiolit Patofizyolojisi	9
Şekil 3.1: Strobe Akış Diyagramı	40
Şekil 4.1: Gruplar Arası Biyobelirteç Farkı	43
Şekil 4.2: Ciddiyet Skoru Modellerinin Performansı.....	48
Şekil 4.3: Ciddiyet Skoru Modellerinin Performansı.....	49
Şekil 4.4: NLR ile Bronşiolit Ciddiyeti.....	50
Şekil 4.5: NLR (Nötrofil/Lenfosit) ile Bronşiolit Ciddiyet Skoru.....	51
Şekil 4.6: NLR İçin ROC Eğrileri	51

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1: Modifiye Tal Skoru Tablosu	13
Tablo 2.2: Yaşa Göre Solunum Sayısı ve Kalp Hızı Persentil Değerleri	13
Tablo 2.3: Kötü Prognoz Belirtileri.....	33
Tablo 2.4: AAP – Palivizumab Profilaksisi	35
Tablo 4.1: Tanımlayıcı İstatistikler ve Ciddiyet Skor Gruplarına Göre Karşılaştırmalar	44
Tablo 4.2: Ordinal Logistik Regresyon Analizi Sonuçları	46
Tablo 4.3: Ordinal Logistik Regresyon Analizi Sonuçları	46
Tablo 4.4: Ciddiyet Skoru ROC Analiz Sonuçları	47
Tablo 4.5: Ciddiyet Skoru ROC Analiz Sonuçları	48
Tablo 4.6: Ciddiyet Skoru ROC Analiz Sonuçları	50
Tablo 4.7: Ciddiyet Skoru ROC Analizi Sonuçları	50
Tablo 4.8: NLR vs PLR (AUC) — DeLong Karşılaştırması	52
Tablo 4.9: NLR vs PLR (ROC–AUC) Kontrol ve Şiddet Alt Grupları Karşılaştırması.....	52

KISALTMALAR LİSTESİ

AAP	: Amerikan Pediatri Akademisi
AB	: Akut Bronşiolit
AIC	: Akaike Bilgi Kriteri
ARS	: Akut Respiratuvar Destek
ASYE	: Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu
AUC	: Eğri Altındaki Alan (ROC Eğrisi Altındaki Alan)
BPD	: Bronkopulmoner Displazi
CBC	: Tam Kan Sayımı
CD	: Farklılaşma Kümesi
CDC	: Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri
CI	: Güven Aralığı
COVID-19	: Koronavirüs Hastalığı 2019
CPAP	: Sürekli Pozitif Havayolu Basıncı
CRP	: C-Reaktif Protein
ÇDDA	: Çok Düşük Doğum Ağırlıklı
DC	: Doğru Akım
ECMO	: Ekstrakorporeal Membran Oksijenasyonu
EDTA	: Etilendiamintetraasetik Asit
FDA	: Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi
FN	: Yanlış Negatif
FP	: Yanlış Pozitif
FPR	: Yanlış Pozitif Oranı
GA	: Gebelik Yaşı
HFNC	: Yüksek Akımlı Nazal Kanül
HRV	: İnsan Rinovirüsü
HSCT	: Hematopoetik Kök Hücre Nakli
IFN	: İnterferon

IL	: İnterlökin
KKH	: Konjenital Kalp Hastalığı
KİT	: Kemik İliği Transplantasyonu
KT	: Kemoterapi
LOS	: Length of Stay/Hastanede Kalış Süresi
MLR	: Monosit/Lenfosit Oranı
MMWR	: Morbidite ve Mortalite Haftalık Raporu
MPV	: Ortalama Trombosit Hacmi
MTS	: Modifiye Tal Skorlaması
NEJM	: New England Journal of Medicine /New England Tıp Dergisi
NICE	: National Institute for Health and Care Excellence/Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmellik Enstitüsü
NK	: Doğal Öldürücü Hücre
NLR	: Nötrofil/Lenfosit Oranı
NMS	: Nöromusküler Sistem
NPV	: Negatif Prediktif Değer
PCT	: Prokalsitonin
PDW	: Trombosit Dağılım Genişliği
PERCH	: Çocuk Sağlığı İçin Pnömoni Etiyolojisi Araştırması
PICU	: Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi
PLCR	: Büyük Trombosit Hücre Oranı
PLR	: Trombosit/Lenfosit Oranı
PMI	: Trombosit Kitle İndeksi
PPV	: Pozitif Prediktif Değer
PROBAST	: Tahmin Modellerinde Yanlılık Değerlendirme Aracı
RANTES	: Aktivasyonla Düzenlenen, Normal T-hücreleri Tarafından Eksprese Edilen ve Salgılanan
RBC	: Kırmızı Kan Hücresi/Eritrosit
ReSVinet	: Solunumsal Sinsityal Virüsü Ağı

RKT	: Randomize Kontrollü Çalışma
ROC	: Alıcı Çalışma Karakteristiği
RSV	: Solunum Sinsityal Virüsü
SII	: Sistemik İmmün-İnflamatuvar İndeksi
SIRI	: Sistemik İnflamasyon Yanıt İndeksi
SOT	: Standart Oksijen Tedavisi
SpO₂	: Periferik Oksijen Saturasyonu
TBCS	: Tal Bronşiolit Ciddiyet Skorlaması
TN	: Doğru Negatif
TP	: Doğru Pozitif
TRIPOD	: Bireysel Prognoz veya Tanı İçin Çok Değişkenli Tahmin Modellerinin Şeffaf Raporlanması Kılavuzu
TX	: Transplantasyon
WBC	: Lökosit/Beyaz Küre

ÖZET

AKUT BRONŞİOLİT CİDDİYET SKORU İLE NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Akut bronşiolit, 2 yaş altı çocuklarda en sık görülen alt solunum yolu enfeksiyonlarından biridir ve hastane yatışlarının başlıca nedenleri arasında yer alır. Hastalığın seyri çoğunlukla benign olmakla birlikte, özellikle prematürel, altta yatan kardiyopulmoner hastalığı veya immün yetmezliği olanlarda ciddi sonuçlar gelişebilir; bunlar arasında solunum yetmezliği, yoğun bakım ihtiyacı ve nadiren ölümle sonuçlanma sayılabilir. Çeşitli klinik skorlamalar (örneğin, Modifiye Tal Skorlaması) bronşiolit ciddiyetini derecelendirmede yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak bu skorların zaman alıcı olması ve parametrelerin hastalığın seyrinde değişkenlik göstermesi, pratikte bazı kısıtlılıklar doğurmaktadır. Bu çalışmanın amacı akut bronşiolit tanısı alan çocuklarda, başvuru anında elde edilen tam kan sayımı (CBC) parametrelerinden nötrofil/lenfosit oranının (NLR) yanı sıra trombosit/lenfosit oranı (PLR), ortalama trombosit hacmi (MPV) ve trombosit sayısı (PLT) gibi değerlerin bronşiolit ciddiyetiyle ilişkisini değerlendirmek; bu parametrelerin tanısal ve prognostik değerlerini, klinik skorlarla karşılaştırmalı olarak analiz etmektir. Bu sayede, kolay ulaşılabilir ve ucuz hematolojik göstergelerin bronşiolit yönetiminde klinik karar süreçlerine katkı sağlayıp sağlayamayacağının araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada kullanılan veriler, Kırşehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi hasta kayıt sisteminden retrospektif olarak incelenmiştir. 01/10/2021–30/06/2024 tarihleri arasında hastaneye başvurup akut bronşiolit tanısı alan 1–30 ay arasındaki çocuklar Modifiye Tal Skoru'na göre hafif, orta ve ağır olarak kategorilere ayrılmıştır. Hafif olgular ($SpO_2 \geq \%94$, beslenmesi iyi, belirgin retraksiyon yok) genellikle ayaktan takip sonrası taburcu edilirken; orta olgular ($SpO_2 \%90-94$, belirgin takipne ve retraksiyon, azalmış oral alım) 1–12 gün servis yatışı gerektirmiştir. Ağır olgular ise ($SpO_2 < \%90$, belirgin dispne, yardımcı solunum kası kullanımı, ajitasyon/letarji) yoğun bakım ihtiyacı göstermiş, bunların arasından da bir olgu fatal seyretmiştir. Çalışmaya toplam 212 hasta dahil edilmiştir (hafif $n=68$, orta $n=103$, ağır $n=41$). Kontrol grubu ise aynı yaş aralığında, kronik hastalığı bulunmayan, son haftalarda akut enfeksiyon öyküsü olmayan ve polikliniğe rutin kontrol için başvuran 49 sağlıklı çocuktan oluşturulmuştur. Bu çocukların klinik ve laboratuvar

verileri benzer şekilde dosya kayıtlarından elde edilmiştir. Çalışma ve kontrol grubuna ait veriler hastane kayıt sistemleri ve hasta dosyalarından toplanmış, eksik bilgilerin doğrulanması için gerektiğinde ailelerle iletişim kurulmuştur. Bronşiolitli hastalarda muayene bulguları, vital değerler, laboratuvar sonuçları ve taburculuk süreçleri kaydedilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya 261 çocuk dahil edilmiştir (212 bronşiolit, 49 kontrol); erkek cinsiyet oranı %59,8'di. Gruplar arası olgu sayıları için hafif 68, orta 103, ağır 41 olup yaş ortalaması ağır grupta daha düşüktü ($p=0,001$). Univaryant analizlerde ciddiye skor arttıkça nötrofil, WBC, CRP, NLR, PLR ve nötrofil yüzdesinde anlamlı artış izlenirken; lenfosit sayısı ve lenfosit yüzdesinde ise anlamlı azalış izlendi (tümü $p<0,001$). PLT ($p=0,055$) ve MPV ($p=0,842$) değerlerinde anlamlı farklılık yoktu. ROC'ta $NLR>0,615$ (AUC 0,839; D/%70,6; Ö/%81,6) hafif bronşiolitli olguları kontrolden, $NLR>0,765$ (AUC 0,923; D/%80,5; Ö/%95,9) ise ağır grubu kontrol grubundan ayırdı. Yüksek duyarlılık (≥ 90) hedefli ek analizde gruplar arası NLR eşikleri değerlendirildiğinde ağır grubu içeren karşılaştırmalarda Youden J seçiciliği yükseltirken, ≥ 90 duyarlılık hedefi daha düşük özgüllük pahasına düşük NLR eşiklerini gerektirdi. Veri setimizde bronşiolitli olguları kontrollerden ayırt etmede NLR, PLR'ye kıyasla daha yüksek ayırt edicilik sağladı. Buna karşın bronşiolitin şiddet basamaklarından hafif-ağır ayrımında PLR, NLR'ye üstün performans göstermiştir. Ayrıca hastanede kalış süresi için "hafif→orta" geçişinde $>1,5$ gün, "orta→ağır" geçişinde $>5,5$ gün eşik değerleri tanımlandı (AUC 0,992 ve 0,859). Ordinal lojistik regresyonda hastanede kalış süresi ($OR=39,4$; $p<0,001$) ve CRP ($OR=1,06$; $p=0,005$) bağımsız olarak daha yüksek ciddiye ile ilişkiliydi; yaş koruyucu etkideydi ($OR=0,92$; $p=0,031$). NLR ve PLR univaryant düzeyde güçlü ayırt ediciliğe sahip olmasına karşın, modelde diğer değişkenlerle birlikte iken bağımsız anlamlılığını korumadı ($p>0,05$).

Sonuç: NLR ve PLR, bronşiolitli infantlarda sağlıklı kontrollerden anlamlı derecede yüksek olup bronşiolit şiddetiyle pozitif korelasyon göstermiştir. Bununla birlikte NLR şiddet alt gruplarını ayırt etmede tek başına sınırlı kalmıştır. Dolayısıyla, ağır olguların saptanmasında faydalı bir tarama göstergesi olsa da şiddet alt gruplarını ayırt etmede tek başına yeterli değildir. Klinik kullanım açısından, CRP ve klinik ciddiye değerlendirmesi birlikte değerlendirildiğinde tanısal amaçla NLR'nin, şiddet sınıflandırması için PLR'nin destek olarak daha uygun görünmektedir. Ayrıca çok değişkenli analizde bronşiolitin klinik

seyrinin ağırlaşmasını daha küçük yaş ve yüksek CRP bağımsız olarak öngörmüş, NLR ve PLR bağımsız anlamlılığını kaybetmiştir.

Anahtar Kelimeler: Bronşiolit, MPV, NLR, PLR, PLT



ABSTRACT

EVALUATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN ACUTE BRONCHIOLITIS SEVERITY SCORE AND THE NEUTROPHIL-TO-LYMPHOCYTE RATIO

Objective: Acute bronchiolitis is one of the most common lower respiratory tract infections in children under 2 years and a leading cause of hospitalization. Although clinical scores (e.g., the Modified Tal Score) are widely used to grade severity, they are time-consuming and may vary across the disease course. The aim of this study was to evaluate the association between bronchiolitis severity and complete blood count (CBC) parameters obtained at admission, including the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), mean platelet volume (MPV), and platelet count (PLT). Furthermore, the diagnostic and prognostic value of these parameters was analyzed in comparison with clinical severity scores. In this way, it was intended to investigate whether easily accessible and inexpensive hematological markers could contribute to clinical decision-making in the management of bronchiolitis.

Materials and Methods: This single-center retrospective study reviewed records from Kırşehir Training and Research Hospital. Children aged 1–30 months who presented between 10/01/2021 and 06/30/2024 and were diagnosed with acute bronchiolitis were categorized as mild, moderate, or severe by the Modified Tal Score (mild n=68, moderate n=103, severe n=41). Mild cases ($\text{SpO}_2 \geq 94\%$, adequate feeding, no marked retractions) were generally discharged after outpatient follow-up; moderate cases (SpO_2 90–94% with tachypnea/retractions and reduced oral intake) required 1–12 days of ward admission; severe cases ($\text{SpO}_2 < 90\%$ with marked dyspnea, use of accessory muscles, agitation/lethargy) required intensive care, and one case was fatal. Healthy controls (n=49) were age-matched children without chronic disease or recent infection who presented for routine visits. Clinical/laboratory data were retrieved from hospital systems and patient files; missing items were verified with families when necessary.

Results: A total of 261 children were included (212 bronchiolitis, 49 controls; 59.8% male). Severe cases were younger on average ($p=0.001$). With increasing severity, neutrophil count/percentage, WBC, CRP, NLR and PLR increased, while lymphocyte count/percentage decreased (all $p<0.001$). PLT ($p=0.055$) and MPV ($p=0.842$) did not differ between severity groups. On ROC analysis, $\text{NLR} > 0.615$ discriminated mild bronchiolitis from controls (AUC

0.839; sensitivity 70.6%; specificity 81.6%), and NLR >0.765 discriminated severe cases from controls (AUC 0.923; sensitivity 80.5%; specificity 95.9%). In a high-sensitivity strategy (targets $\geq 90\%$ and $\geq 80\%$), thresholds achieving these sensitivities were selected to maximize specificity; in comparisons involving severe cases, the Youden-J-optimized threshold increased specificity, whereas maintaining $\geq 90\%$ sensitivity required lower NLR cut-offs at the expense of specificity. In this dataset, NLR outperformed PLR for distinguishing bronchiolitis from controls; however, for severity stratification among bronchiolitis groups. However, in distinguishing the mild–severe strata of bronchiolitis severity, PLR outperformed NLR. For hospital length of stay (LOS), thresholds of >1.5 days for the mild→moderate transition and >5.5 days for the moderate→severe transition were identified (AUC 0.992 and 0.859, respectively). In ordinal logistic regression, longer LOS (OR 39.4; $p < 0.001$) and higher CRP (OR 1.06; $p = 0.005$) independently predicted greater severity, while age was protective (OR 0.92; $p = 0.031$). Although NLR and PLR showed strong univariable discrimination, both lost independent significance in the multivariable model ($p > 0.05$).

Conclusion: NLR and PLR are significantly higher in infants with bronchiolitis than in healthy controls and correlate positively with severity. However, NLR alone is limited for differentiating severity strata (mild–moderate–severe). From a clinical perspective, when CRP and clinical severity assessment are considered together, NLR appears more appropriate as an adjunct diagnostic marker, and PLR as an adjunct for severity stratification. In multivariable analysis, younger age and higher CRP independently predicted worsening clinical course, NLR and PLR lost their independent significance.

Keywords: Bronchiolitis; MPV; NLR; PLR; PLT.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut bronşiolit, 2 yaş altı çocuklarda en sık görülen alt solunum yolu enfeksiyonlarından biridir ve hastane yatışlarının başlıca nedenleri arasında yer alır (1-5). Hastalığın seyri çoğunlukla benign olmakla birlikte, özellikle prematüreler, altta yatan kardiyopulmoner hastalığı veya immün yetmezliği olanlarda ciddi sonuçlar gelişebilir; bunlar arasında solunum yetmezliği, yoğun bakım ihtiyacı ve nadiren ölümle sonuçlanma sayılabilir (1, 3-5).

Çeşitli klinik skorlamalar (örneğin, Modifiye Tal Skorlaması) bronşiolit ciddiyetini derecelendirmede yaygın olarak kullanılmaktadır; bu durum, bronşiolit için en sık kullanılan ve araştırılan klinik skorların başında Modifiye Tal Skoru ve Wang Bronşiolit Skoru'nun geldiğini gösteren sistematik derlemelerle desteklenmektedir (6). Ancak bu skorların zaman alıcı olması ve parametrelerin hastalığın seyrinde değişkenlik göstermesi, pratikte bazı kısıtlılıklar doğurmaktadır; özellikle ReSVinet gibi skorların klinik uygulamada zaman alıcı olduğu ve parametrelerin hastalığın farklı evrelerinde değişkenlik gösterdiği, bu nedenle pratikte sınırlamalar oluşturduğu gösterilmiştir (7). Son yıllarda, tanı anında kolayca ve hızlı şekilde elde edilebilen hematolojik parametrelerin (örneğin, nötrofil/lenfosit oranı - NLR, trombosit/lenfosit oranı - PLR) bronşiolit şiddetinin öngörülmesinde kullanılabileceğine dair çok sayıda çalışma yapılmıştır; NLR ve PLR gibi parametrelerin bronşiolit şiddetini öngörmeye potansiyel biyobelirteçler olarak değerlendirildiği ve özellikle PICU (çocuk yoğun bakım ünitesi) yatışını öngörmeye anlamlı oldukları gösterilmiştir (8) Ancak bu alandaki verilerin çoğu yurtdışı merkezli olup, ülkemiz çocuk popülasyonunda geçerliliği halen tam olarak gösterilememiştir; mevcut çalışmaların büyük kısmı uluslararası merkezlerde yürütülmüş olup, Türkiye çocuk popülasyonunda bu biyobelirteçlerin geçerliliği ve klinik kullanımı ile ilgili veri eksikliği devam etmektedir (9).

Bu çalışmanın amacı, Kırşehir Ahi Evran Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde akut bronşiolit tanısı alan çocuklarda, başvuru anında elde edilen tam kan sayımı (CBC) parametreleri başta olmak üzere nötrofil/lenfosit oranı (NLR), trombosit/lenfosit oranı (PLR), ortalama trombosit hacmi (MPV) ve trombosit sayısı (PLT) gibi değerlerin bronşiolit ciddiyetiyle

ilişisini değerlendirmek; bu parametrelerin tanısal ve prognostik değerlerini, klinik skorlarla karşılaştırmalı olarak analiz etmektir.

Bu sayede, kolay ulaşılabilir ve ucuz hematolojik göstergelerin bronşiolit yönetiminde klinik karar süreçlerine katkı sağlayıp sağlayamayacağı araştırılmış olacaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akut Bronşiolit

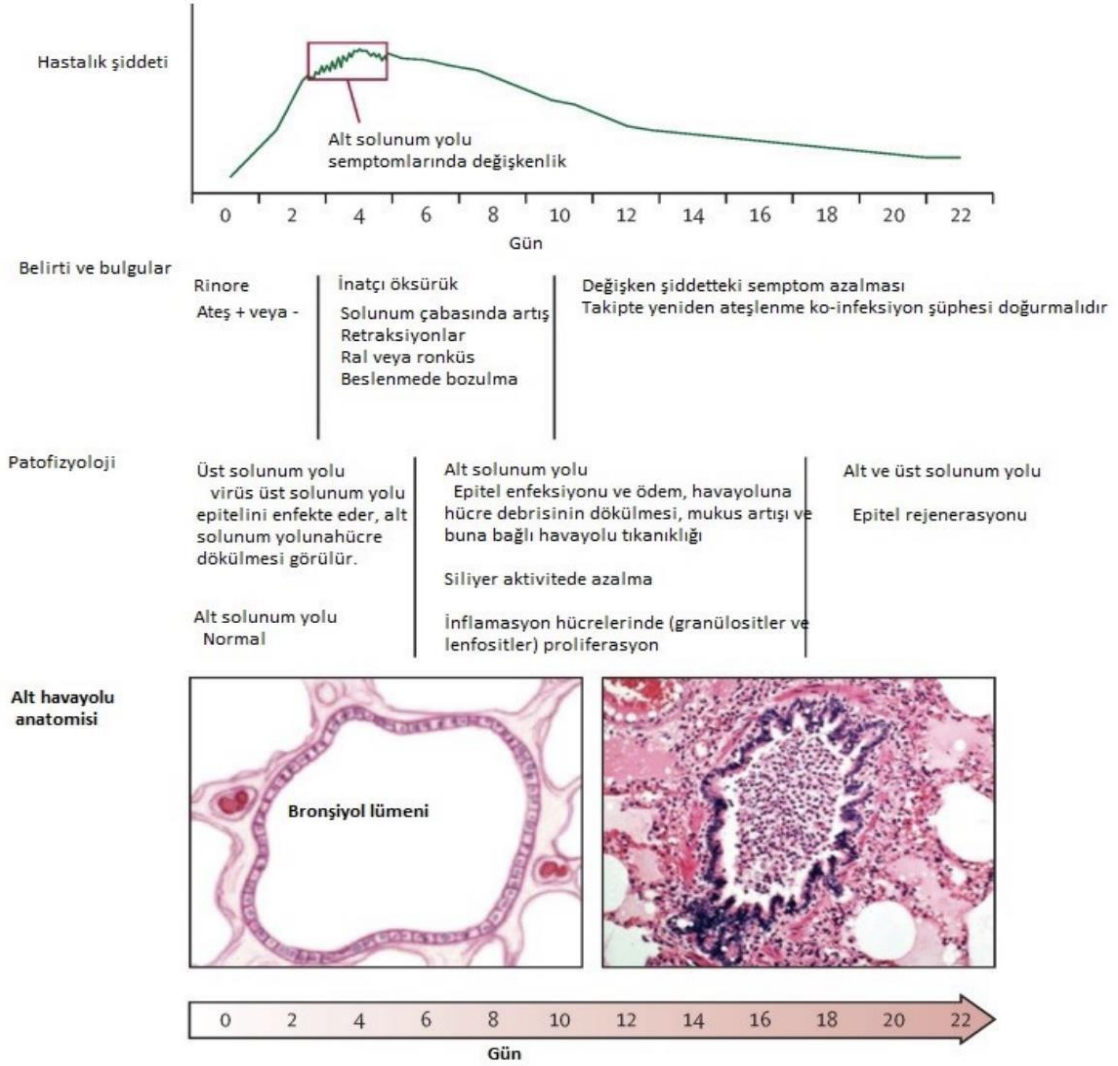
Erken çocukluk döneminin hastalıklarından olan akut bronşiolit solunum güçlüğü, öksürük, beslenme azlığı, huzursuzluk ve çok küçük infantlarda apne ile seyredabilen teşhisinin klinik olarak konduğu solunum yollarının bir hastalığıdır (1). Yaş grubu olarak genellikle 12 ayın altındaki çocukları etkiler, ama çocuklarda 2 yaşına kadar görülebilir. Erkekler genellikle daha fazla etkilenir, 2 ve 8 ay arasında en fazla görülür (10).

Bronşiolit salgınları respiratuar virüslerin zirve noktasına ulaşmasıyla birlikte her kış görülür; respiratuar sinsityal virüs bronşiolitten sorumlu olan en yaygın mikroorganizmadır ve çocukların 2 yaşına kadar %70 oranında RSV'ye maruz kaldığı tahmin edilmektedir. Diğer viral patojenler sıklığı azalarak sıralanırsa rinovirüs, bocavirüs, adenovirüs, metapnömovirüs, parainfluenza, influenza, coronavirüs ve enterovirüsleri içerir (11).

Yüksek görülme sıklığına rağmen, aslında bronşiolit için evrensel bir tanı kriteri bulunmamaktadır ve tanı için üst yaş sınırı konusunda da önemli görüş ayrılıkları vardır. Tanımlardaki bu heterojenite, tıp literatüründe iyi belgelenmiştir; çalışmalar, bronşiolitin yaş aralığı, klinik özellikleri ve dahil etme kriterlerinin araştırmalar ve kılavuzlar arasında önemli ölçüde değiştiğini, bunun da süregelen tartışma ve fikir birliği eksikliğine katkıda bulunduğunu belirtmektedir (12).

Klinik seyri genellikle rinore ve bazen ateş ile başlar; bunu devam eden öksürük, çekilmelerle birlikte artmış solunum eforu, raller ve hışıltı ile beslenme güçlükleri izler (1, 2). Artmış solunum eforunun en sık olarak interkostal, subkostal veya supraklaviküler çekilmeler ile birlikte hırıltılı solunum ve burun kanadı solunumu şeklinde ortaya çıktığı vurgulanmaktadır (4). Güncel klinik araştırmalar, interkostal, subkostal ve supraklaviküler çekilmeler dâhil olmak üzere çekilmelerin sayısı ve yerinin, bronşiolitli infantlarda solunum durumunun kötüleşme olasılığı ve noninvaziv veya invaziv solunum desteğine geçiş gereksinimi ile bağımsız olarak ilişkili olduğunu göstermektedir (13). Tıp literatürü ayrıca, abdominal kas çekilmeleri, paradoksal solunum ve “tahterevalli” tipi solunumun daha ileri solunum sıkıntısının göstergeleri olduğunu, ancak bronşiolit için özgüllüğünün interkostal ve subkostal çekilmelere kıyasla daha düşük olduğunu belirtmektedir (14). Semptomlar

genellikle 3. ila 5. günlerde en yüksek düzeye ulaşır ve zirveye ulaştıktan sonra kademeli olarak geriler (1, 2, 4, 15). Çocukların çoğu, 2 ila 3 günlük destekleyici bakımın ardından hastaneden taburcu edilir; ancak öksürük ve hafif solunum semptomları 3 haftaya kadar devam edebilir (4, 15). Ayaktan izlenen çocuklarda hastalık süresinin ortanca değeri 12 ila 15 gün olarak bildirilmiş olup, az sayıda bir grupta (yaklaşık %18) 21. günde hâlâ semptomatik olabilmektedir (16). Hastalığın ilerleyen döneminde ateşin ortaya çıkması, otitis media veya pnömoni gibi ikincil bir enfeksiyonu düşündürülebilir (1).



Şekil 2.1: Viral Bronşiolitin Tipik Seyri ve Patofizyolojisi (17).

2.1.1. Akut Bronşiolitin Epidemiyolojisi

Akut bronşiolit, çoğunlukla iki yaş altı çocuklarda görülen, viral kaynaklı alt solunum yolu enfeksiyonudur (2). Klinik olarak öksürük, wheezing, burun akıntısı, solunum güçlüğü ve bazen ateş gibi semptomlarla seyreder. En sık etken Respiratuvar Sinsityal Virüs (RSV)

olmakla birlikte, rhinovirüs, influenza, parainfluenza ve metapnömovirüs gibi diğer virüsler de bronşiolit tablosuna yol açabilmektedir (18).

Mevsimsel Dağılım

- Kuzey yarımkürede bronşiolit vakaları genellikle kış aylarında (Kasım-Mart) belirgin bir artış gösterir; Aralık-Ocak ayları, RSV'nin ve diğer solunum virüslerinin en yüksek yayıldığı dönemdir (1).
- Güney yarımkürede mevsimsel pikler bu bölgede Mayıs-Eylül ayları arasında görülmekle birlikte, yerel iklim koşulları ve virüs dolaşımına bağlı olarak bölgesel farklılıklar saptanabilmektedir (19).
- Tropikal ve subtropikal bölgelerde yıl boyu görülme eğilimi olmakla birlikte, yağışlı ve daha serin dönemlerde bronşiolit sıklığı artmaktadır (20). Bu yoğun mevsimsellik, virüslerin solunum yoluyla bulaşının kapalı ortamlarda daha kolay gerçekleşmesi ve kış aylarında bağışıklık sisteminin daha hassas olabilmesi gibi nedenlerle açıklanmaktadır (2).

Yıllar İçindeki Görülme Sıklığı

Bronşiolit, küresel ölçekte sık görülen bir hastalık olmakla birlikte, ülkeler ve yıllar arasında insidans verilerinde değişkenlik olabilir (21). Bu değişkenliği etkileyen faktörler arasında virüs tipleri ve dolaşım döngüleri, tanı kriterleri ve test yaygınlığı, önleme ve koruyucu tedbirler bulunmaktadır (1).

- RSV, yaklaşık 6-7 ay süren bir “mevsimsel dalga” oluşturur. Bazı yıllar RSV daha erken veya daha geç dönemde pik yaparak toplam vaka sayısında farklılıklara yol açabilir (22). RSV'ye benzer şekilde rhinovirüs, metapnömovirüs ve influenza enfeksiyonlarındaki değişim de bronşiolit istatistiklerini etkiler. Presti ve ark.nın 2024 tarihli iki mevsim karşılaştırmalı yaptıkları epidemiyolojik analiz çalışması COVID-19 pandemisi sonrası dönemde RSV dışı virüslerin (özellikle rinovirüs, influenza ve insan metapnömovirüs) bronşiolit vakalarında ve hastalık şiddetinde anlamlı artışa yol açtığı gösterilmiştir. Ayrıca, RSV dışı virüslerin bronşiolit etiyolojisindeki rolünün giderek arttığı ve toplam bronşiolit yükünü etkilediği vurgulanmıştır (23).
- Bazı merkezlerde hızlı antijen testleri veya PCR gibi duyarlı testlerin yaygın kullanımıyla vakalar daha kolay tespit edilebilmektedir. Tanı yöntemlerindeki gelişmeler ve farkındalığın artması, “bildirilen” bronşiolit sayısında yıllar içinde artış yaratabilir (24).

- Pasif immünizasyon (ör. palivizumab) gibi önlemler özellikle yüksek riskli (prematüre, kronik kalp veya akciğer hastalığı olan) infantlarda bronşiolit kaynaklı hastaneye yatış oranlarını azaltabilir (25).

Toplumsal koruyucu tedbirler (maske kullanımı, sosyal mesafe) de virüs sirkülasyonunu azaltarak belirli dönemlerde bronşiolit insidansını düşürebilir (26).

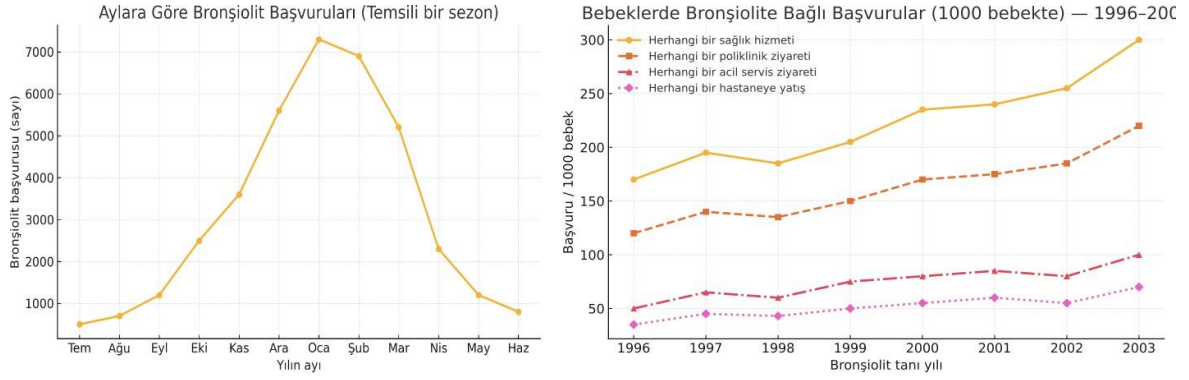
Pandemiler veya önemli salgınlar sırasında değişen alışkanlıklar, fiziksel mesafe önlemleri gibi faktörler, bronşiolit vaka sayısında bazen geçici veya ani dalgalanmalara yol açmıştır (26).

Tekrarlayıcı (Rekürren) Bronşiolit

Çocukluk çağında, özellikle 2 yaş altı dönemde, tekrarlayan bronşiolit atakları görülebilir (1). Bunu etkileyen etmenler arasında farklı virüslerle yeniden enfeksiyona yakalanma, bağışıklık yanıtının kısa süreli olması, altta yatan risk faktörleri, astım ve hışıltılı solunumla ilişki sayılabilir (1).

- RSV'nin yanı sıra rhinovirüs, metapnömovirüs veya parainfluenza gibi diğer solunum virüsleri de yeni bronşiolit atakları oluşturabilir (11).
RSV ve benzeri virüslere karşı kazanılan bağışıklık tam koruyucu olmayabilir. Bu nedenle, aynı çocuğun aynı dönemde veya sonraki dönemlerde tekrar bronşiolit geçirmesi söz konusu olabilir (27).
- Prematürite, konjenital kalp hastalığı, kronik akciğer hastalığı veya immün yetmezlik gibi ek risk faktörleri, tekrarlayıcı bronşiolit ataklarını artırmaktadır (28).
- Erken çocukluk çağında bronşiolit öyküsü olan ve sık atak geçiren bazı infantlarda, ilerleyen yaşlarda tekrarlayan wheezing ve astım benzeri tablolar gözlenebilir. Ancak bu ilişki her zaman kesin bir nedenselliği yansıtmayıp, bronşiolit öyküsünün astıma yatkınlığı artırabildiği şeklinde yorumlanmaktadır (1).

Carrol ve arkadaşlarının bronşiolitli hastalarla ilgili yaptıkları bir çalışma bronşiolit epidemiyolojisi açısından anlamlıdır (Şekil 2.2). Bu çalışmanın verileri, bronşiolitin infant popülasyonundaki önemini ve hastaneye başvuruların giderek arttığını göstermekte; bronşiolitin özellikle RSV salgın dönemlerinde sağlık sistemine önemli bir yük getirdiğini ortaya koymaktadır (29).



Şekil 2.2: Bronşiolit Aylara ve Yıllara Göre Epidemiyolojisi (29).

Özet Değerlendirme

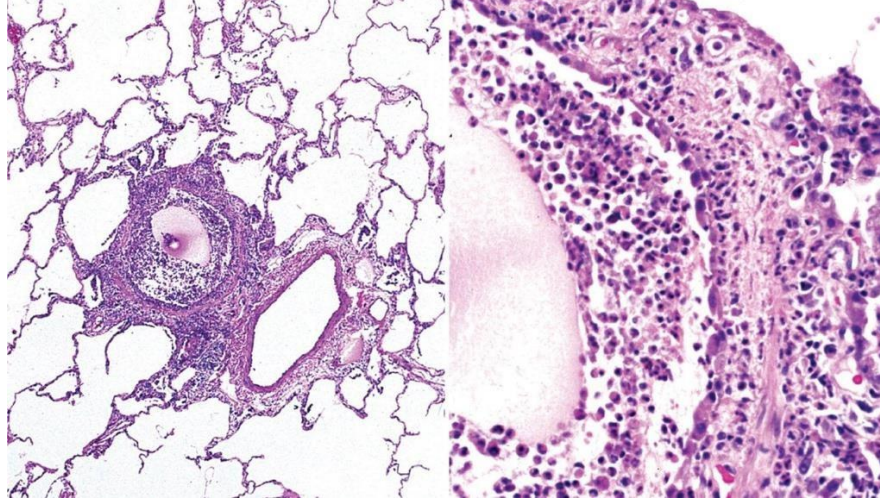
Özetle, kuzey yarımkürede kış ve erken bahar aylarında, güney yarımküre’de ise genellikle sonbahar-kış aylarında pik yapan bronşiolit, her coğrafi bölgede yüksek insidanslı bir döneme sahiptir (30). RSV başta olmak üzere solunum virüslerinin yıllık dalgalanmaları, tanı ve koruyucu yaklaşımlardaki gelişmeler (örneğin palivizumab endikasyonları) ve toplumsal koruyucu tedbirler, bronşiolit vaka sayılarında dalgalanmalara yol açmaktadır (31). Özellikle bağışıklığı tam gelişmemiş, prematüre veya ek hastalıkları olan çocuklarda aynı dönemde veya sonraki dönemlerde tekrar bronşiolit atakları görülebilmektedir (28).

Sonuç olarak akut bronşiolit; mevsimsel olarak belirgin bir dağılım gösteren, yıllar içinde viral etken döngüleri ve halk sağlığı önlemlerine bağlı olarak insidans dalgalanmalarına uğrayan ve tekrarlayıcı epizodlarla seyredilme potansiyeline sahip bir alt solunum yolu enfeksiyonudur. Özellikle risk faktörleri (prematürite, alta yatan kronik hastalıklar) ve virüs sirkülasyonunun yoğun olduğu mevsimsel dönemlerde yakın takip ve koruyucu önlemler büyük önem taşımaktadır.

2.1.2. Patofizyoloji

Akut bronşiolit bronşiollelerin hırıltılı solunuma yol açan ödem, hücresel debris ve mukusla tıkanmasıyla karakterizedir. Akut bronşiolit akciğerlerinin 2 mm’den daha az çaptaki küçük ince duvarlı havayı ileten geçiş yollarında meydana gelir. Bronşiolleler boyutlarına ek olarak daha büyük olan bronşlardan kıkırdak, goblet hücreleri veya salgı bezlerinden yoksun olmaları yönünden de farklıdır. Küçük bronşiollelerin epiteli çevresel olarak enfekte olur, ama bazal hücreler korunur. Tip 1 ve tip 2 alveolar pnömositlerinin her ikisi de enfekte olur.

İnflamatuvar sızıntılar bronşiollelerin ve pulmoner arteriollerin üzerinde yoğunlaşır ve CD69+ monositleri, CD3+ çift negatif T hücreleri, CD8+ T hücreleri ve nötrofilleri içerir. Mononükleer hücre dağılımı hem hava yolları hem de akciğer parankiminde bulunurken nötrofil dağılımı ağırlıklı olarak arteriol ve hava yolları arasındadır. Çoğu inflamatuvar hücre hava yollarında submusküler düzeyde yoğunlaşmıştır, ama birçok hücre de hava yolu epitelyumu ve lümeni içindeki düz kas dokusuna geçer. Hava yolu obstrüksiyonu fibrin, mukus ve ödemle karışık epitel ve inflamatuvar hücre debrislerinden dolayı sık görülebilen bir durumdur ve hiperplazik lenfoid foliküllerinin sıkıştırması da bu duruma eklenir. Bu bulgular RSV patogenezi anlamamız bakımından önemlidir, önleme ve tedavi açısından yeni yaklaşımlar geliştirmeyi kolaylaştırabilir (32, 33). Akut bronşiolitte ana lezyon bronşiol lümeninde yoğun bir tıkaçın oluşmasıyla meydana gelen epitel nekrozudur ve bu da bazen küresel vana mekanizmasıyla obstrükte olan alanların distalinde hava hapsine, atelektaziye ve ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğuna sebep olur (34). Düz kas kontraksiyonu patolojik süreçte çok daha az öneme sahiptir (34). Bronşiolleler sağlıklı akciğerde hava yolu direncine az miktarda katkı sağlar. Ancak inflamasyon ve obstrüksiyon durumunda bronşiolleler akciğer fonksiyonunun önemli düzeyde bozulmasına yol açar. Pediatrik hastalarda bronşiolit özellikle RSV olmak üzere neredeyse sadece viral enfeksiyon sonucudur (1, 32). Epitel zararına doğrudan virüsler veya dolaylı olarak makrofaj inflamatuvar protein-1, IL-8, IL-6, IL-1 ve RANTES'i içeren bazı kemokinler yol açabilir. Bu sitokinler nötrofilleri, lenfositleri, makrofajları, eozinofilleri ve NK hücreleri kuvvetlendirip aktive edebilir (35, 36); mukus üretimini ve hava yolu hiperraktivitesini de arttırabilirler (37).



Şekil 2.3: Bronşiolit Patofizyolojisi (38).

Akut bronşiolit: Küçük arter ve respiratuar bronşiolle birlikte olan bir bronkovasküler demet. Bronşiol duvarında artan selülerite belirgin ve lümeninin içinde bazı aselüler salgıların eşlik ettiği birçok nötrofil mevcut. Akciğer parankiminin çevresi hastalıktan etkilenmemiştir. Daha yüksek büyütmede bronşiol duvarı, subepitelyal doku ve adventisyal bağ dokusuna ilerleyen nötrofillerden oluşan hücresel bir salgı içeriyor (38).

2.1.3. Klinik

Çocuklarda bronşiolitin en yaygın bulguları taşipne, taşikardi ve uzamış ekspirasyondur (1). Tipik olarak 2-4 gün süren düşük dereceli ateş, burun tıkanıklığı ve rinore sonrası alt solunum yolu semptomları (öksürük, takipne, artmış solunum eforu) ile ortaya çıkar, ateş ise yaklaşık %50 olguda görülür ve genellikle yüksek değildir, 40°C ve üzeri olması nadirdir (1). Ciddi vakalarda beslenme sorunlarının yanında siyanoz görülebilir (4). RSV bronşiolitin en sık nedenidir ve iki yaşına kadar çocukların neredeyse tamamı RSV ile enfekte olur, hastalık çoğunlukla destek tedavisiyle iyileşir ve semptomlar genellikle 7-10 gün içinde geriler (1, 4). Bununla birlikte RSV ve RSV dışı bronşiolitler solunum yetmezliğine, hatta ölüme yol açabilen ciddi solunum sıkıntısı bulgularına da neden olabilir (39). Muayenede tipik olarak inspiratuar raller ve/veya ekspiratuar wheezing, nazal akıntı, artmış solunum sayısı ve göğüs retraksiyonu vardır (4, 40); çocuk uykuya meyilli, letarjik, huzursuz, solgun, kızarıklık ve döküntülüyseniz alternatif bir teşhis aranmalıdır (4, 39). Bronşiolit için risk faktörleri veya hastalığın seyrini kötü etkileyen faktörler; sosyoekonomik durumun kötü olması, prematürite, küçük yaş, erkek cinsiyet, doğum süresi, altta yatan akciğer hastalığı (bronkopulmoner displazi gibi), nöromusküler hastalık, kalp hastalığı, tütün dumanına maruziyet, genç anne yaşı, kısa emzirme süresi veya emzirmenin olmaması, annenin astımının olmasını içerir (29, 41). Fizik muayenede bireysel klinik bulgular anlık değişebildiği için gidişatı tahmin etmede sınırlı bir değeri vardır (4). Akut bronşiolit

genellikle tetkik gerektirmez (4, 18). Viral antijenlerin sadece küçük bir öngörü değeri vardır (42); spesifik antijenlerin tespiti hastane imkanlarıyla kısıtlıdır, ama aynı zamanda bu antibiyotik kullanımını, tetkik sayısını ve hastanede yatma süresini azaltabilir (43). RSV enfeksiyonu nazofarengeal aspirattan doğrulanmalıdır ve bu enfeksiyon kontrolü için yararlı olabilir (44), ancak uygulama sorgulanmaya açıktır (45). Pozitif bir test sonucu ateşi olan bronşiolitli infantlarda bakteriyel enfeksiyonu dışlamada faydalı olabilir; bazı araştırmacılar bakteriyel enfeksiyonların RSV enfeksiyonuna eşlik edebileceğini ve bu durumun çoğunlukla üriner sistem yolu enfeksiyonu olduğunu tespit ettiler (46). Ancak 218 hastadan oluşan prospektif diğer bir çalışmada ateşi olan küçük infantlarda ciddi bakteriyel enfeksiyon varlığı dışlanmıştır (47). Yine çoğu durumda bronşiolit teşhisi klinik olarak konur. Kritik hastalarda hiperkapni tespiti için kan gazı bakılması önerilir, ayrıca oksijen satürasyonuna da bakılmalıdır (4). Mallory ve arkadaşları %94 seviyesindeki pulse oksimetre değerinin sınır değer olarak hastaneye yatış gereksiniminin artmasıyla ilişkili olduğunu göstermiştir (48), Franklin ve arkadaşları daha öncesinde hafif derece hipoksinin ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğunun bir yansıması olarak daha ciddi bir hastalık seyriyle ilişkili olabileceğini göstermişti (49). Kan ve idrar kültürü, üre ve elektrolit değerlerine sadece özel durumlarda bakılmalıdır (50). Akciğer grafisi genellikle rutin bir tetkik olarak önerilmez (4), ama yüksek veya uzamış ateşi, düşük oksijen saturasyonu, altta yatan kalp hastalığı olan veya mekanik ventilasyondaki çocuklarda görülmesi faydalı olabilir (4, 51). Teşhis ayırımında gastroözefageal reflü, laringotrakeabronkomalazi, pertussis, yabancı cisim aspirasyonu, vasküler ring ve diğer mediastinal obstrüksiyonlar veya diğer konjenital akciğer hastalıkları düşünülmelidir; tekrarlayan wheezing epizotları olan 12 aydan büyük çocuklarda astım da düşünülmelidir (4).

Akut bronşiolitli hastaların klinik değerlendirilmesi, bu yaygın hastalık grubundan doğru yönetim kararlarının verilmesi için pediatristler açısından kritik bir basamaktır. Son klinik kılavuzlar AB ciddiyetini belirlemek için ölçütlerin oluşturulması ve doğrulanmasını önermektedir (4).

Bronşiolit ciddiyetini belirlemek için klinik parametrelere bakılır. Tekrarlayan gözlemler, muayene bulguları zamanla çok farklılık gösterebileceği için hastalık ciddiyetini doğru şekilde belirlemek için gereklidir (4).

Akut bronşiolit ciddiyet skorlaması genel olarak vital bulgular ve klinik bulguları içerir. Yaygın olarak dahil edilen değişkenler solunum sayısı, retraksiyon derecesi/aksesuar kas

kullanımı, oksijen saturasyonu, apne epizotları, kalp hızı, hidrasyon ve periferik kanlanma durumu, dinleme bulguları (havalanma ve wheezing derecesi), huzursuzluk-aktivite-beslenme durumudur (52).

Bronşiolit gibi alt solunum yolu enfeksiyonlarında kalp hızı genellikle artar (taşikardi). Bu artışın temel fizyolojik nedeni, hipoksemi ve artmış solunum iş yüküne karşı kompensasyon mekanizmalarının devreye girmesidir. Bronşiolitli çocuklarda alveoler gaz değişimi bozulur; peribronşiyolar inflamasyon, ödem ve mukus tıkanıklığı nedeniyle oksijenlenme azalır ve karbondioksit retansiyonu gelişebilir. Hipoksemi, sempatik sinir sistemi aktivasyonunu tetikler ve kalp hızında artışa yol açar (1, 53).

Ayrıca, ateş ve sistemik inflamasyon da kalp hızını yükseltir. Klinik gözlemler ve Holter EKG çalışmaları, bronşiolitli çocuklarda ortalama ve maksimum kalp hızının anlamlı şekilde yüksek olduğunu ve ritim bozukluklarının (ör. sinoatriyal bloklar) da sık görülebildiğini göstermiştir. Özellikle RSV bronşioliti olan hastalarda, viral yük ile kalp ritim bozuklukları arasında ilişki bildirilmiştir (53).

Fizyolojik olarak, doğumdan sonraki ilk haftalarda kardiyovasküler sistemde adaptasyon süreci yaşanır; doğumdan hemen sonra kalp hızı nispeten daha düşük olabilir, ancak ilk ayda sempatik tonusun artması, beslenme ve metabolik gereksinimlerin yükselmesiyle birlikte kalp hızı kısa süreli olarak artabilir. Bu, neonatal dönemin sonundan itibaren (1-3 ay arası) kalp hızında geçici bir yükselmeye neden olur. Ayrıca, bu dönemdeki infantlarda beslenme, ağlama ve uyanıklık gibi davranışsal faktörler de kalp hızı ölçümlerini etkileyebilir (54, 55) (Tablo 2.2).

Bronşiolit ciddiyetinin değerlendirilmesi günlük uygulamada (klinik anlamda karar vermek için ve tedavi etkinliğini belirlemek için) klinik sorunlarda gidişatı değerlendirmek için önemlidir. Akciğer fonksiyon testleri hava yolu obstrüksiyonunun ciddiyetini göstermede yararlı olmakla birlikte, infantlarda genellikle uygulanabilir olmadığı gibi değerlendirilmesi de güçtür. Bu nedenle, klinik belirtiler ile fiziksel bulguların birlikte değerlendirilmesine dayanan, doğrulanmış respiratuar ciddiyet skorları bronşiolitin ciddiyetini belirlemede yardımcı olabilir. (56).

Karmaşık klinik skorlamaları uygulamak zaman alıcıdır ve sıklıkla rutin klinik kullanım için tekrarlanabilir ve uyarlanabilir değildirler (43). Bazı çalışmalarda Lowell ve arkadaşlarının skorlaması (57), Tal ve arkadaşlarının skorlaması (58), Tal ve arkadaşlarının modifiye

skorlaması (58), Wang ve arkadaşlarının skorlaması (59), Liu ve arkadaşlarının skorlaması (6) gibi bronşiolit ciddiyet skorları bildirilmiştir. Golan-Tripto ve arkadaşlarının 2018 tarihli çalışmasında modifiye Tal skorlamasının (MTS) bronşiolit şiddetinin değerlendirilmesinde geçerli, pratik ve farklı hekim grupları arasında güvenilir şekilde uygulanabilir olduğu gösterilmiştir (60). 24 saat içindeki oksijen desteği gereksinimini tahmin edemese de MTS'nin tekrarlanabilir olduğu ve klinik kullanım ve araştırma için güvenilir bir şekilde kullanılabileceği sonucuna varmışlardır (60). Duarte-Dorado ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada belirtilen modifiye Wood'un klinik astım skorunun (M-WCAS) kriter geçerliliği, yapısal geçerliliği, gözlemciler arası uyumu, değişime duyarlılığı ve klinik kullanılabilirliği yeterli bulunmuştur; M-WCAS özellikle gözlemciler arası uyum ve pratiklik açısından öne çıkmıştır; MTS ise bu çalışmada yalnızca korelasyon analiziyle değerlendirilmiş, ancak M-WCAS kadar kapsamlı validasyon verisi sunulmamıştır (61). Yine de Wang, Tal ve Modifiye Tal skorları en sık değerlendirilen bronşiolit şiddet skorlarıdır, son yıllarda literatürde Bronchiolitis Score of Sant Joan de Déu (BROSJOD) ve Pediatric Emergency Research Network (PERN) skoru da öne çıkmıştır; fakat bu yeni skorlar yaygın olarak kullanılmamakta ve bu çalışmaların özellikle bazı ülkelerde veya merkezlerde rutin pratiğe girmediği belirtilmiştir; ayrıca hiçbir skorun yeterli düzeyde kanıt oluşturmadığı ve daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu vurgulanmaktadır (6). Duarte-Dorado ve arkadaşlarının çalışmasında hem Modifiye Wood's Klinik Astım Skoru (M-WCAS) hem de Modifiye Tal Bronşiolit Klinik Skoru (TBCS) iki klinisyen tarafından bağımsız olarak değerlendirilmiş ve her iki skorun da gözlemciler arası uyum, pratiklik ve kullanım kolaylığı açısından yüksek performans gösterdiği saptanmıştır (61). Diğer bazı çalışmalar ise hiçbir skorun diğerlerine anlamlı şekilde üstün olmadığını, skor seçiminin klinisyenin tercihi ve yerel protokollere göre yapılabileceğini, klinik kararların skorların yanında hastanın genel durumu ve klinik izlem ile birlikte değerlendirilmesi gerektiğini göstermiştir (62, 63). Golan-Tripto ve arkadaşlarının 2018 tarihli çalışmasında, modifiye TBCS'de her bir parametre 0–3 arasında puanlanmakta ve toplam skor 0–12 arasında değişmektedir. Toplam skorun ≤ 5 olması hafif, 6–10 olması orta, ≥ 11 olması ise ağır bronşiolit olarak sınıflandırılmaktadır. Oksijen desteği, oda havasında $SpO_2 \geq 90$ olduğunda kesilmekte ve taburculuk için hem oksijen desteğinin kesilmesi hem de yeterli beslenme ve solunum sıkıntısının çözülmesi gerekmektedir (60).

Tablo 2.1: Modifiye Tal Skoru Tablosu (60).

Puan	Solunum sayısı/dk <6 ay	Solunum sayısı/dk >6 ay	Wheezing/Raller	SpO2 (oda havasında)	Yardımcı Solunum Kaslarının Kullanımı
0	≤40	≤30	Yok	≥95%	Yok (göğüs çekilmesi yok)
1	41-55	31-45	Yalnızca ekspirasyon	92-94%	+Hafif interkostal çekilme
2	56-70	46-60	Ekspirasyon+inspirasyon (yalnız stetoskopi)	90-91%	++Orta derecede interkostal çekilme
3	≥71	≥61	Ekspirasyon+inspirasyon (steteskop olmadan)	≤89%	+++Belirgin interkostal çekilme ±baş sallama/trakeal çekilme

Tablo 2.2: Yaşa Göre Solunum Sayısı ve Kalp Hızı Persentil Değerleri (54).

Yaş Grubu	90. P (solunum/dk)	95. P (solunum/dk)	99. P (solunum/dk)	90. P (vuru/dk)	95. P (vuru/dk)	99. P (vuru/dk)
0-1 ay	61	66	74	166	174	186
1-3 ay	57	61	68	170	177	188
3-6 ay	53	57	63	169	176	187
6-12 ay	48	52	58	162	169	180
1-2 yaş	42	46	52	151	157	167

Değerler, yüzdelik eğrilerden görsel okuma ve 95. persentil için interpolasyonla yaklaşık olarak hesaplandı.

Fleming ve ark. tarafından Lancet'te yayımlanan çalışmada, sağlıklı çocuklarda yaşa özgü %90, %95 ve %99 persentil solunum ve kalp hızı değerleri raporlanmıştır (Tablo 2.2). Bu persentil değerleri, klinik pratikte hem taşipne hem de taşikardi şiddetinin yaşa göre objektif olarak değerlendirilmesinde kullanılabilir. Özellikle hastanede yatan çocuklarda ve bronşiolit gibi alt solunum yolu enfeksiyonlarında, bu persentil değerleri, solunum ve kalp hızının yaşa göre normalin ne kadar üzerinde olduğunu belirlemede güvenilir bir referans sunar. Böylece, bronşiolitli çocuklarda hastalık şiddetinin değerlendirilmesinde hem taşipne hem de taşikardi için yaşa göre üst persentil sınırları kullanılabilir (54).

2.2. Laboratuvar Parametreleri

Akut bronşiolit yönetiminde laboratuvar tetkikleri çoğu zaman destekleyici nitelikte olup hafif ve tipik olgularda rutin olarak önerilmez (64). Bunun yerine, klinik şiddeti yüksek olgularda veya bakteriyel enfeksiyon şüphesi bulunan durumlarda seçilmiş testlerin yapılması daha uygundur (64). Klinik kılavuzlar, bronşiolitin esas olarak klinik tanı

olduğunu ve komplikasyonsuz vakalarda gereksiz tetkiklerin maliyet ve müdahale yükünü artıracığına dikkat çekmektedir (4).

2.2.1. Tam Kan Sayımı

Beyaz kan hücreleri vücudun enfeksiyonlara karşı savunma mekanizmasında görev alır (65); WBC sayısı, çeşitli enfeksiyonlar, enflamatuvar hastalıklar ve hematolojik maligniteler hakkında bilgi verir (66); referans aralık 4,000-11,000 arasında normal kabul edilir (67). Klinik önemi lökositoz (yüksek WBC) olması durumunda bakteriyel enfeksiyonlar, enflamasyon, lösemiden şüphe edilebilir; lökopeni (düşük WBC) olması durumunda viral enfeksiyonlar, kemik iliği baskılanması, immünosupresif durumlardan şüphe edilebilir (68).

Tam kan sayımı (CBC) ve diferansiyel beyaz küre sayımı, enfeksiyon yanıtını değerlendirmek amacıyla sıklıkla istenebilse de tipik viral bronşiolit vakalarında lökosit değerleri genellikle normal sınırlardadır veya hafif yükselir (42). Örneğin, sadece viral bronşiolit ile viral bronkopnömoni vakalarının ortalama beyaz küre sayıları ve CRP düzeyleri arasında belirgin fark saptanmamış; belirgin yükseklikler sadece lobar pnömoni gelişen (muhtemel bakteriyel ek süperenfeksiyonlu) olgularda görülmüştür (42).

Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLR)

Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLR) son yıllarda ilgi çeken inflamatuvar bir gösterge olup, tam kan sayımı diferansiyelinden kolayca hesaplanabilen ucuz ve erişilebilir bir parametredir (42). NLR, nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle elde edilir ve enfeksiyon durumunda hızla artar (69, 70). Mikrobiyal enfeksiyonlar ve inflamasyon sırasında hızlıca nötrofil üretilir, bu nedenle nötrofil sayısındaki artış hastalığın ciddiyeti ile ilişkilidir (71). Akut bronşiolit gibi enfeksiyonlarda NLR inflamasyonun şiddetini ve hastalığın prognozunu değerlendirmek için önemli bir marker olabilir (72). Yüksek NLR değerleri, enfeksiyonun daha ağır seyrettiğini gösterebilir (9). NLR, kan testlerinde rutin olarak incelenen bir marker olduğu için kullanımı pratiktir ve düşük maliyetlidir (73).

NLR, sistemik inflamasyon düzeyini yansıttığı için hastalıkların klinik gidişatını değerlendirmede kullanılmaktadır (73). Bronşiolitli çocuklarda yapılan çalışmalar, yükselmiş NLR değerlerinin hastalığın klinik şiddetiyle ilişkili olabileceğini göstermiştir (74). Özellikle RSV bronşioliti geçiren infantlarda NLR yüksekliği, yoğun bakım ihtiyacı gibi ağır klinik sonuçların öngörülmesinde anlamlı bulunmuştur (74). Benzer şekilde, bronşiolit ciddiyeti arttıkça nötrofil sayısı ve NLR değerlerinde belirgin artışlar saptandığı,

bunun da inflamatuvar yanıtın şiddetini yansıtabileceği bildirilmiştir (8). Bununla birlikte, bazı araştırmalar da NLR'nin bronşiolit şiddetini belirlemede sınırlı yararı olabileceğini öne sürmekte ve viral etkenlere göre farklılık gösterebileceğini vurgulamaktadır (75).

Trombosit (Platelet) Sayısı ve Ortalama Trombosit Hacmi (MPV)

Trombositler, kanın pıhtılaşma sürecinde görev alır (76). MPV ise trombositlerin ortalama hacmini ölçer ve trombosit aktivitesini gösterir (76-78). 1-24 aylık sağlıklı çocuklarda trombosit sayısı için en güncel ve geniş veri tabanına dayalı referans aralıkları, yaşa göre değişkenlik göstermekle birlikte, 2-13 ay arası çocuklarda 2,5. ve 97,5. persentil değerleri yaklaşık 209.000-591.000/ μ L olarak rapor edilmiştir (79). Özellikle 13. ayda üst sınır 455.000/ μ L'ye kadar düşmektedir (79). 658.000/ μ L gibi yüksek üst sınır değerleri, yalnızca ilk aylarda (örneğin 2. ayda) gözlenmiş olup, 5. aydan itibaren üst sınır belirgin şekilde azalmaktadır; bu nedenle, 209.000-591.000/ μ L aralığı, 1-12 ay arası çocuklar için daha gerçekçi ve yaygın kabul gören bir referans aralığıdır (79). Daha geniş yaş gruplarında yapılan popülasyon temelli çalışmalarda ise, çocuklarda 176.000-452.000/ μ L aralığı önerilmiştir, ancak bu aralık 1-24 ay arası çocuklardaki fizyolojik trombositoz eğilimini tam olarak yansıtmayabilir (80). Klinik uygulamada, yaşa göre referans aralıklarının kullanılması önerilir ve 1-12 ay arası için 209.000-591.000/ μ L aralığı en uygun ve güncel aralıktır (80). 30 gün ile 30 ay arasındaki sağlıklı çocuklarda MPV için referans aralık, kullanılan analizöre ve laboratuvar koşullarına bağlı olarak değişmekle birlikte, geniş popülasyonlarda yapılan çalışmalarda genellikle 7.2–11.7 fL arasında rapor edilmiştir (81- 83). Trombositopeni (düşük trombosit sayısı), kanama bozuklukları, viral enfeksiyonlar ve kemoterapi gibi nedenlerle ortaya çıkabilir; klinik olarak, trombositopeni ve yüksek ortalama trombosit hacminin (MPV) birlikte olması, özellikle artmış periferik yıkımın olduğu immün trombositopenik purpura (ITP) gibi durumlarda görülür; çünkü kemik iliği, yıkılan trombositlerin yerine daha büyük ve genç trombositler üretir (84, 85). Yüksek MPV, inflamasyon ve kardiyovasküler hastalık riskinin göstergesi olabilir, ancak bu bulgu nonspesifiktir ve tek başına tanı koydurmaz (84). Bronşiolitli infantlarda trombosit sayısı genellikle normal veya hafif yükselmiş olarak saptanır. Bunun nedeni, viral enfeksiyonların (özellikle RSV ve HRV) sekonder trombositozu yol açabilmesidir; RSV enfeksiyonunda trombosit sayısı, hastalığın ciddiyetiyle ilişkili olarak artabilir, bazı çalışmalarda ağır olgularda trombosit sayısının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (86, 87). Bronşiolitli infantlarda trombosit sayısı, hastalığın viral kaynaklı olması nedeniyle genellikle normal veya hafif yükselmiş düzeylerde saptanmakla birlikte, bazı çalışmalarda ciddiyet arttıkça

trombosit sayısının da yükseldiği rapor edilmiştir (75, 88). RSV enfeksiyonunda inflamatuvar yanıtın şiddetiyle trombosit sayısındaki değişiklikler arasında ilişki olduğu, özellikle ağır olgularda trombosit sayısının daha yüksek olabileceği gösterilmiştir (89, 90). Ancak, bronşiolitin hafif-orta şiddetli formlarında trombosit sayısı çoğunlukla referans aralığında kalır ve hastalık ciddiyetiyle anlamlı korelasyon göstermeyebilir (90).

Mean Platelet Volume (MPV), trombositlerin ortalama hacmini yansıtan bir parametredir ve çeşitli inflamatuvar ve enfeksiyöz hastalıklarda prognostik gösterge olarak incelenmiştir (77). Bronşiolitli çocuklarda, MPV sistemik inflamasyon ve trombosit aktivasyonunu yansıtabilmekte olup, ağır olgularda daha yüksek MPV değerleri saptanabileceğine dair veriler mevcuttur (77). Ancak bazı çalışmalarda, MPV ile bronşiolit ciddiyeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamış ve hastalık sürecinde MPV’de belirgin değişiklik görülmeyen olguların çoğunlukta olduğu rapor edilmiştir (91). Nötrofil/lenfosit oranı (NLR) veya trombosit/lenfosit oranı (PLR) gibi kombine hematolojik parametrelerin aksine, izole MPV değişiminin bronşiolit yönetiminde tek başına bir belirteç olarak kullanımına dair veriler hâlâ kısıtlıdır; MPV’nin tek başına bronşiolit şiddetini öngörmede yetersiz olduğu ve kombine parametrelerin daha anlamlı sonuçlar verdiği bildirilmiştir; bu nedenle, trombosit sayısı ve ortalama trombosit hacmi (MPV) gibi trombositle ilişkili parametrelerin bronşiolit ciddiyet skorları (örneğin Modifiye Tal Skoru) ile korelasyonunu ortaya koyabilmek için mevcut verilerin sınırlı olduğu ve daha güçlü sonuçlar için daha büyük hasta gruplarına ihtiyaç duyulduğu vurgulanmıştır (91).

Platelet/Lenfosit Oranı (PLR)

Platelet/lenfosit oranı (PLR), sistemik inflamatuvar yanıtı yansıtan yeni bir biyobelirteç olarak çeşitli akut ve kronik hastalıklarda incelenmektedir (92). Diğer hematolojik parametreler gibi, lenfosit/trombosit oranının da viral alt solunum yolu enfeksiyonlarında hastalık şiddetini öngörme potansiyeli olduğu öne sürülmektedir (93). PLR, trombositlerin lenfositlere oranını ifade eder ve kronik inflamatuvar süreçleri değerlendirmek için kullanılır; bu oran özellikle vasküler inflamasyonu ve inflamasyonun ilerleyici aşamalarını değerlendirmek için kullanılır (94). PLR’nin yüksek değerleri de inflamatuvar yanıtın ciddiyetini gösterebilir ve akut bronşiolit gibi durumlarda inflamasyonun yoğunluğunu belirlemede faydalı olabilir (91). Bronşiolitli çocuklarda trombosit sayısının genelde normal veya hafif artmış bulunabileceği, lenfosit sayısının ise enfeksiyonun evresine göre değişkenlik gösterebileceği rapor edilmiştir; ayrıca, PLR yüksekliğinin de ağır klinik seyir

veya uzamış hastanede yatış ile ilişkili olabileceğine dair bazı küçük ölçekli çalışmalar bulunsa da bu konuda geniş kapsamlı ve çok merkezli araştırmaların henüz yetersiz olduğu vurgulanmıştır (75). Bu nedenle nötrofil/lenfosit oranının (NLR) yanı sıra, lenfosit/platelet oranı gibi kombine hematolojik parametreler de bronşiolit ciddiyet skoru (örneğin Modifiye Tal Skoru) ile korelasyon gösterip göstermediği açısından incelenmeye değer bulunmaktadır (75). Yüksek PLR'nin, hastalık sürecinde lenfosit düzeyindeki göreceli artış veya trombosit sayısındaki azalma gibi farklı mekanizmalar nedeniyle ortaya çıkabileceği belirtilmiştir; ancak bazı çalışmalarda, bronşiolit tablosu sırasında trombosit sayısı enfeksiyonun şiddetine bağlı olmaksızın artabilir veya stabil seyredebilir; bu da PLR'nin her zaman tutarlı bir gösterge olmayabileceğini göstermektedir; dolayısıyla, PLR'nin bronşiolit yönetiminde klinik olarak anlamlı bir belirteç sayılması için, hasta grubunun yaş aralığı, viral etken tipi ve ek risk faktörleri göz önünde bulundurularak daha geniş örneklemli çalışmalara ihtiyaç vardır (91).

2.2.2. CRP

C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) gibi akut faz reaktanları, bronşiolit yönetiminde değerlendirilen laboratuvar parametreleri arasında yer almaktadır (4). CRP tipik viral bronşiolitte genellikle çok yükselmez; ciddi artışlar daha çok bakteriyel süperenfeksiyonu düşündürür (95). Ancak pratikte bronşiolitli çocukların önemli bir kısmında CRP referans aralığının üzerinde saptanabilmektedir (91). Bu yüksekliğin her zaman bakteriyel enfeksiyon varlığıyla korelasyon göstermediği, örneğin bir çalışmada akut bronşiolitli çocukların %72,9'unda CRP yüksek bulunmasına rağmen aynı seride bakteriyel koenfeksiyon oranının yalnızca %17,6 olarak rapor edildiği gösterilmiştir (96). Bu bulgu, ateş ve klinik bulguları belirgin olan daha büyük çocuklarda viral inflamasyonun da CRP'yi yükseltebileceğini ve dolayısıyla CRP'nin bronşiolitte tek başına ayırt edici bir kriter olmayabileceğini göstermektedir (96).

2.2.3. Prokalsitonin

Prokalsitonin (PCT), bakteriyel enfeksiyonların ayırıcı tanısında C-reaktif protein (CRP) ile karşılaştırıldığında daha özgül bir biyobelirteçtir (97). Ağır bronşiolit nedeniyle yoğun bakımda izlenen çocuklarda yapılan bir çalışmada, invaziv bakteriyel enfeksiyonu olan olguların PCT düzeyleri olmayanlara kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuş ve PCT'nin tanısal performansı CRP'den üstün saptanmıştır (96). Hatta aynı çalışmada PCT için 1.4 ng/mL eşik değeri verildiğinde, bu düzeyin üzerindeki PCT değerlerinin %91 spesifisite ile

ciddi bakteriyel enfeksiyonu gösterdiği rapor edilmiştir (96). Sonuç olarak literatür, PCT'nin özellikle bronşiolit zemininde gelişen sekonder bakteriyel pnömoni veya sepsisin teşhisinde daha hassas ve özgül olduğunu, bu nedenle klinisyenin antibiyotik kararında yol gösterici olabileceğini vurgulamaktadır (96).

2.2.4. Kan Gazı Analizi

Ağır bronşiolit vakalarında solunum yetmezliğinin objektif değerlendirilmesinde kan gazı analizi klinik olarak önemlidir; hipoksemi, hiperkapni ve buna bağlı gelişen solunumsal asidoz ciddi bronşiolitin ve solunum yetmezliğinin önemli göstergeleridir; kapiller veya arteriyel kan gazında pCO_2 düzeyinin belirgin artışı ve pH'nin düşmesi, hastanın durumunun ağırlaştığını ve yoğun bakım ihtimalinin arttığını gösterir (98-100). Cunningham S. tarafından prospektif bir çalışmada, bronşiolitli çocukların hastaneye kabul anında saptanan asidoz ve hiperkapninin yoğun bakıma ihtiyaç duyulmasının güçlü bir göstergesi olduğu tespit edilmiştir; çalışmada, pCO_2 için eşik değerler de belirtilmiştir: pCO_2 değerinin 8.0-8.8 kPa (60–66 mmHg) aralığında olması, yoğun bakım ve entübasyon gereksinimiyle anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur. Bu nedenle, bronşiolitli çocuklarda özellikle pCO_2 düzeylerine dikkat edilmesi gerektiği vurgulanmıştır (101). özellikle pCO_2 düzeylerine dikkat edilmesi gerektiği vurgulanmıştır (86). Bu nedenle, ciddi solunum sıkıntısı bulguları olan çocuklarda ventilasyon yeterliliğini değerlendirmek amacıyla arteriyel veya kapiller kan gazı ölçümü yapılmalı; pCO_2 düzeyinde belirgin bir artış saptanması halinde, ventilatör desteği gereksinimi açısından hasta yakından izlenmelidir (4).

2.3. Görüntüleme Yöntemleri

Akut bronşiolitte görüntüleme tetkikleri genellikle tanıyı doğrulamaktan ziyade ayırıcı tanıda veya komplikasyon geliştiğinde yol göstericidir (4). Akciğer grafisi, uzun yıllardır bronşiolit değerlendirmesinde sık başvuru alan bir yöntem olmakla birlikte rutin kullanımının sınırlı fayda sağladığı anlaşılmıştır; çeşitli çalışmalara göre bronşiolitli çocukların büyük bir çoğunluğunda akciğer grafisi normal bulunmakta; az bir kısmında görülen hafif atelektazi veya peribronşiyal infiltrasyon gibi bulgular ise tedaviyi değiştirmemekte ve gereksiz antibiyotik kullanımına yol açabilmektedir (102-104) Bordley ve arkadaşları, tipik bronşiolitli çocuklarda çekilen akciğer grafilerinin neredeyse tamamının bronşiolit ile uyumlu bulgular gösterdiğini, anormal bulguların çok nadir olduğunu ve bu bulguların yönetim kararlarını değiştirmediklerini prospektif olarak göstermiştir (42). Bu nedenle,

Amerikan Pediatri Akademisi (AAP)'nin yayımladığı kılavuz da dahil olmak üzere birçok ulusal ve uluslararası kılavuz, tipik bronşiolit olgularında rutin akciğer grafisi çekilmesini önermemektedir (4, 102).

Akciğer grafisi yalnızca klinik seyir beklenenden daha ağırsa, yoğun bakım düşünülüyorsa veya pnömoni, hava kaçağı ya da yabancı cisim aspirasyonu gibi atipik seyir/komplikasyon şüphesi varsa değerlendirilmelidir (4). AAP kılavuzları, bronşiolit tanısında öykü ve fizik muayenenin esas olduğunu, rutin laboratuvar ve radyografik incelemelerin gerekli olmadığını, akciğer grafisinin ise yalnızca ciddi havayolu komplikasyonu bulguları olan veya yoğun bakım desteği gerektiren hastalarda düşünülmesi gerektiğini vurgulamaktadır (4). Dolayısıyla tipik bronşiolitli infantlarda tanı, öykü ve fizik muayene ile konulmalı; rutin laboratuvar ve radyografik incelemeler önerilmemektedir (4).

Ultrasonografi (USG), son yıllarda pediatrik akciğer hastalıklarının tanısında giderek daha fazla araştırılan, radyasyon içermeyen bir görüntüleme yöntemidir (105, 106). Akut bronşiolitte özellikle akciğer ultrasonografisi, pnömoni gibi eşlik edebilecek komplikasyonları saptamada umut vadeden bir görüntüleme aracıdır (107). Literatürde bronşiolitli çocuklarda akciğer USG bulgularının pnömoni tanısında grafiye kıyasla daha duyarlı olabileceği bildirilmiştir (107). Biagi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, bronşiolit tablosundaki çocuklarda akciğer ultrasonu ile pnömoni tanısının akciğer grafisine göre daha doğru, daha ucuz ve daha güvenli şekilde konabildiği sonucuna varılmıştır (107). Bu bulgu, özellikle tekrarlayan radyasyon maruziyetinden kaçınmak istenen infant popülasyonunda ultrasonografinin değerini ortaya koymaktadır (107). Ancak akciğer USG'nin operatöre bağımlı bir yöntem olduğu ve eğitimli ellerde uygulanması gerektiği unutulmamalıdır (105, 107). Yine de deneyimli merkezlerde bronşiolitli hastada şüpheli klinik bulgular mevcutsa akciğer USG ile hızlı tarama yapılarak konsolidasyon (infiltrat) veya plevral efüzyon gibi bulgular araştırılabilir; bu sayede gereksiz radyografi çekimleri azaltılabilir (107).

Bilgisayarlı tomografi (BT), pediatrik bronşiolitin yönetiminde rutin olarak kullanılmaz; ancak nadir durumlarda düşünülebilir (4). Yüksek radyasyon dozu ve sedasyon gereksinimi nedeniyle, BT genellikle tanının netleşmediği veya konjenital anatomik anomaliler, yabancı cisim aspirasyonu gibi ayırıcı tanıların güçlü şekilde şüphe edildiği ya da ciddi komplikasyonların (örneğin ventilatör desteğine rağmen persistan semptomlar, akciğer absesi, belirgin hava kaçağı şüphesi) varlığında tercih edilir (108). Tipik bir bronşiolit

olgusunda BT gerekli değildir; AAP tarafından yayımlanan kılavuzda, akciğer grafisinin dahi çoğu zaman gerekmediği ve BT'nin rutin olarak önerilmediği açıkça belirtilmiştir (4). Sadece çok atipik olgularda veya diğer tanıların dışlanması için mutlak gerekli olduğu durumlarda, BT uzman görüşüyle gündeme gelebilir. Örneğin, bronşiolit düşünülen bir infantta tedaviye rağmen ilerleyici solunum yetmezliği gelişiyor ve bu durum akciğer grafisiyle açıklanamıyorsa, nadir altta yatan patolojileri (örneğin konjenital malformasyon veya trakeobronkomalazi) dışlamak için BT planlanabilir (94). Bu durumlar dışında, bronşiolitin izlem ve tedavisinde BT'nin yeri çok sınırlıdır ve mümkün olduğunca kaçınılmalıdır (4, 108).

2.4. Modifiye Tal Skoru ve Destekleyici Tetkiklerin Önemi

Modified Tal Skoru (TCBS), bronşiolitli çocuklarda hastalık şiddetinin objektif olarak değerlendirilmesi ve yönetim adımlarının yönlendirilmesi için kritik bir araçtır (60). Modifiye TCBS ile hafif, orta veya ağır olarak sınıflandırılan olguların klinik seyri ve ihtiyaçları farklılık gösterir; bu durum laboratuvar ve görüntüleme yaklaşımlarını doğrudan etkiler (60). Hafif bronşiolitli (düşük MTS skoru) olgularda genellikle destekleyici tedavi yeterlidir ve ek tetkik gerekmez (1). Orta ve özellikle ağır bronşiolitli olgularda, oksijen gereksinimi, beslenme durumu ve solunum eforu yakından izlenmeli; endikasyon varsa kan gazı, tam kan sayımı ve inflamatuvar belirteçler değerlendirilmelidir (109). Örneğin, MTS ile “ağır” olarak sınıflandırılan ve belirgin solunum sıkıntısı olan bir çocukta, hiperkapni veya asidozun saptanması için kan gazı analizi ya da sekonder bakteriyel enfeksiyon şüphesinde CRP veya prokalsitonin ölçümü klinik yönetimi yönlendirebilir (109). Ancak, yüksek MTS'ye rağmen altta yatan nedenin tipik viral bronşiolit olduğu doğrulanmışsa, skor zaten klinik şiddeti yansıttığından görüntüleme gereksiz olabilir (1). Nitekim, yakın tarihli bir çalışmada, 2-24 ay arası çocuklarda bronşiolit şiddetinin değerlendirilmesinde rutin akciğer grafisi yerine Modified Tal Skoru'nun kullanılması önerilmiş; çoğu grafi normal bulunmuş ve MTS'nin hastalık şiddetini daha doğru yansıttığı bildirilmiştir (62). Bu çalışma, MTS gibi klinik skorlama sistemlerinin bronşiolit yönetiminde invaziv olmayan, maliyet-etkin ve güvenilir bir yaklaşım sunduğunu göstermektedir (62). Sonuç olarak, Modified Tal Skoru gibi skorlama yöntemleri öncelikli olarak kullanılmalı; laboratuvar ve görüntüleme tetkikleri, skorun gösterdiği şiddet ve hastanın klinik seyrine göre seçici olarak uygulanmalı, böylece gereksiz tetkik ve tedavilerden kaçınılmalı, hasta konforu artırılmalı ve sağlık kaynakları etkin kullanılmalıdır (1, 62).

2.5. Tedavi

2.5.1. Destekleyici Tedavi

Genel Yönetim

Destekleyici tedavi, akut bronşiolit yönetiminde ana yaklaşımdır; çünkü hiçbir spesifik medikal müdahale hastanede kalış süresi, destekleyici bakım veya yoğun bakıma transfer gibi klinik sonuçlarda anlamlı bir iyileşme göstermemiştir (1, 2, 4). AAP'nin kılavuzunda da farmakolojik tedavilerin (ör. bronkodilatörler, steroidler, epinefrin) önerilmediği ve tedavinin temelini destekleyici bakım olduğu vurgulanmaktadır (4). Koruyucu, “minimal müdahale” yaklaşımı, özellikle 3 ay altındaki infantlarda faydalıdır; bu yaş grubunda gereksiz girişimlerden kaçınılması, hastane kaynaklarının etkin kullanımı ve komplikasyonların önlenmesi açısından önem taşır (110). Prone pozisyonu, dikkatli izlem altında uygulandığında oksijenasyonu artırabilir ve ağır bronşiolitli infantlarda önerilebilir; prone pozisyonun, inspiratuar eforu ve diyafram yükünü azalttığı, oksijenasyon indeksini iyileştirdiği randomize kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir; ancak uygulama sırasında sürekli kardiyorespiratuvar monitorizasyon gereklidir (111, 112). Bol sekresyonu olan infantlarda dikkatli şekilde yapılan nazal aspirasyon faydalı olabilir; derin aspirasyonun zararlı olabileceği, ancak yüzeysel ve dikkatli nazal aspirasyonun semptomatik rahatlama sağlayabileceği belirtilmiştir (4, 113).

Hidrasyon ve Beslenme

Akut bronşiolitte artmış solunum sıkıntısı ve burun tıkanıklığı, çocukların oral sıvı alımını zorlaştırarak dehidratasyon riskini artırır; dehidratasyonun başlıca belirtileri arasında azalmış idrar çıkışı, ağız ve dudak kuruluğu, gözyaşında azalma ve genel halsizlik sayılabilir (1, 4). Hafif vakalarda, infant veya küçük çocuğun toleransına göre sık ve az miktarda besleme ile yeterli sıvı alımı ağız yoluyla sağlanmaya çalışılır (4). Oral beslenmesi mümkün olmayan veya artan solunum çabası nedeniyle ememeyen olgularda, intravenöz (IV) sıvı tedavisi gündeme gelir (4). Bronşiolit geçiren infantlarda anne sütüyle beslenmenin sürdürülmesi, bağışıklık sistemini destekleyici antikorlar nedeniyle oldukça önemlidir (114). Anne sütü alamayan veya emzirmenin yetersiz kaldığı hastalarda, formül mamaya ek olarak yine küçük ve sık öğünler tercih edilerek beslenme düzeni korunmaya çalışılır (115). Ek

gıdaya başlamış infantlarda, solunum sıkıntısı döneminde katı gıdalar yerine püre veya sıvı formdaki gıdalar ile daha kolay beslenme sağlanabileceği, destekleyici bakım kapsamında önerilmektedir ve bu yaklaşım Lancet derlemesinde vurgulanmıştır (2). Ebeveynlerin, beslenme sırasında bebeğin solunum eforunu ve yorgunluk belirtilerini yakından izlemesi ve gerekirse sık aralıklarla ara vermesi gerektiği, AAP tarafından yayınlanan klinik uygulama kılavuzunda belirtilmiştir (4). Beslenme veya sıvı alımında belirgin azalma, dehidratasyon bulguları ve kötüleşen solunum semptomları görülürse tıbbi değerlendirme için sağlık kuruluşuna başvurulması gerektiği, New England Journal of Medicine derlemesinde açıkça ifade edilmiştir (1). Yeterli hidrasyonun sağlanmasının bronşiolitin semptomatik yönetimi ve iyileşme süresinin kısaltılması bakımından hayati öneme sahip olduğu, Early Human Development derlemesinde vurgulanmıştır (114). Son olarak, bronşiolitte hidrasyon ve beslenme planının her hasta özelinde değerlendirilmesi ve gerektiğinde pediatri uzmanı ile yakın iş birliği içinde yürütülmesi gerektiği, AAP'nin klinik uygulama kılavuzunda yer almaktadır (4).

Oksijen Desteği

Akut bronşiolitte özellikle küçük hava yollarındaki enflamasyon ve obstrüksiyon nedeniyle oksijen satürasyonunda (SpO₂) düşme sık görülür (116). AAP başka bir hastalığı olmayan sağlıklı çocuklarda %90 SpO₂ sınırını önerirken (4), Birleşik Krallık'ta genel olarak %92-95 seviyesinde bir SpO₂'ye ulaşacak kadar oksijen desteği verilmektedir (117). Ancak gözlemsel çalışmalar %94 ile karşılaştırıldığında %90 hedefinin hastanede kalış süresini önemli ölçüde azaltabileceğini bildirmektedir (117), infantlar düzeldikçe monitorizasyonun azaltılması önerilmektedir (118). Ancak oksijen desteğinin hangi oksijen satürasyon seviyesini hedeflemesi gerektiği konusunda fikir birliği yoktur ve alternatif oksijen destek rejimlerini karşılaştıran herhangi bir randomize edilmiş kontrollü çalışma yoktur (119). Genel olarak SpO₂ değerinin %90-92'nin altına indiğinde oksijen tedavisinin başlatılması önerilmektedir (4). Oksijen desteğinin amacı, hipoksiyi önleyerek dokuların yeterli oksijenlenmesini sağlamak ve solunum sıkıntısını hafifletmektir (4). Rutin uygulamada nazal kanül veya oksijen maskesiyle düşük akışlı oksijen verilmesi, hafif ve orta şiddette solunum sıkıntısı olan vakalarda sıklıkla yeterli olur (116). Daha ağır solunum yetmezliği veya şiddetli hipoksemi gelişen hastalarda 'yüksek akışlı nazal kanül' (High-Flow Nasal Cannula, HFNC) gibi ileri yöntemler düşünülebilir (116). HFNC, ısıtılmış ve nemlendirilmiş oksijenin daha yüksek akış hızlarında verilmesini sağlayarak hava yolu basıncını artırır ve obstrüksiyonu kısmen azaltabilir (4). Oksijen desteği altında takip edilen çocuklarda kalp

hızı, solunum sayısı, retraksiyonların derecesi ve SpO₂ değerlerinin düzenli izlenmesi, tedavinin etkinliğini değerlendirmek açısından önemlidir (120). Gerektiğinde arteryal kan gazı analizleri yapılarak hiperkapni veya şiddetli hipoksi varlığı değerlendirilir; bu, olası mekanik ventilasyon ihtiyacını gösterir (116). Tedavinin temel hedefi SpO₂'yi %90-92 düzeyinde tutmak olup, aşırı oksijen verilmesi hiperoksiye neden olabileceği için gereksiz yüksek saturasyon hedeflerinden kaçınılmalıdır (117).

Oksijen tedavisi, hastanın klinik durumunun iyileştiğine dair işaretler (daha iyi solunum eforu, normalleşen nabız ve solunum sayısı, stabil SpO₂) görüldüğünde, kademeli olarak azaltılıp sonlandırılır (120).

Nazal Aspirasyon ve Serum Fizyolojikle Burun Temizliği

Üst solunum yolu sekresyonlarının birikimi, bronşiolitli infantlarda burun tıkanıklığına ve artmış solunum eforuna yol açarak solunumun bozulmasına neden olur; çünkü bu yaş grubunda nazal solunum baskındır ve burun tıkanıklığı solunum iş yükünü artırır, bronşiolitte küçük hava yolları kadar üst solunum yollarındaki sekresyon birikimi de infantın solunumunu olumsuz etkileyebilir (121). Nazal aspirasyon, burun pasajını temizleyerek özellikle beslenme sırasında solunumun ve oral alımın iyileşmesine katkı sağlar (4). Nazal temizleme amacıyla izotonik veya hipertonic salin solüsyonlarının kullanımı, mukusun uzaklaştırılmasını kolaylaştırmak için yaygın bir uygulamadır (122). Salin solüsyonları, sekresyonları sıvılaştırarak aspirasyonun daha etkili olmasına yardımcı olur (4). İnfantlarda nazal salin uygulamasında damlalık kullanılması, uygulamanın daha nazik ve kontrollü olmasını sağlar. İnfantlarda nazal salin uygulamasında damlalık kullanılması, uygulamanın daha nazik ve kontrollü olmasını sağlar (114). Hafif olgularda, salin uygulaması sonrası bazı infantlar sekresyonları kendiliğinden temizleyebilir. Şiddetli burun tıkanıklığı olan olgularda düzenli nazal aspirasyon, oksijen saturasyonunun korunmasına katkı sağlayabilir (122). Nazal mukozal hasarı riskini azaltmak için yumuşak uçlu aspirasyon kanülleri tercih edilmelidir (123). Gereksiz veya aşırı aspirasyon, mukozal irritasyon ve travmaya yol açabileceğinden kaçınılmalıdır (113). Dehidrate veya ateşli çocuklarda sekresyonların koyulaşmasını önlemek için nazal aspirasyon ve temizliğin yeterli sıvı alımıyla birlikte yapılması önerilir (2). Sonuç olarak, nazal aspirasyon ve salinle temizlik, bronşiolitin semptomatik tedavisinde anahtar uygulamalardır ve sıklık ile yöntem her hasta için bireyselleştirilmelidir (4).

Nebülize Hipertonik Salin

Bronşiolitte nebülize hipertonik salinin kullanımı, küçük hava yollarındaki mukusun sulandırılmasını ve temizlenmesini kolaylaştırarak solunum sıkıntısını azaltmayı amaçlamaktadır (4). Hipertonik salin, osmotik etkisi sayesinde hava yolu lümeninde su çekerek mukusu daha akışkan hâle getirir ve bu da sekresyonların atılmasını kolaylaştırır (124). Klinik olarak, %3 hipertonik salin ile tedavi edilen infantlarda hastanede kalış süresinde ortalama 0.4-0.6 gün azalma ve ilk üç gün boyunca klinik skorların anlamlı şekilde iyileşmesi bildirilmiştir (125, 126). Ayrıca, ayaktan ve acil servis hastalarında hipertonik salin uygulaması, hastaneye yatış oranını %13-20 oranında azaltabilir; bu etki özellikle bronkodilatör ile birlikte uygulandığında daha belirgindir (125, 127).

Klinik çalışmalarda, özellikle %3 hipertonik salin kullanımı ile, hastanede kalış süresinde ortalama bir gün azalma ve klinik skorların ilk üç gün boyunca kademeli olarak iyileşmesi bildirilmiştir (4). AAP, nebülize hipertonik salinin hastanede yatan hafif-orta şiddette bronşiolitli infantlarda semptomatik rahatlama sağlayabileceğini belirtmekle birlikte, acil servis ve ayaktan tedavi edilen hastalarda rutin kullanımını önermemektedir; ayrıca, yoğun bakım hastalarında etkinliği ve güvenliği yeterince çalışılmamıştır (4). Nebülize hipertonik salin genellikle %3'lük konsantrasyonla ve günde 2-4 kez uygulanır; bazı çalışmalarda %5-7'lik solüsyonlar denenmiş olsa da standart uygulama %3'tür (128, 129). Güvenlik profili açısından, tedavi sırasında öksürük, hafif boğaz irritasyonu ve nadiren bronkospazm gibi yan etkiler görülebilir, ancak ciddi advers olaylar nadirdir ve çoğu kendiliğinden düzelir (126, 128). Klinik pratikte, hipertonik salin çoğunlukla bronkodilatör ile birlikte uygulanmakta olup, bu kombinasyonun güvenli olduğu bildirilmiştir (130). Son olarak, mevcut literatürde hipertonik salinin hastanede kalış süresini ve klinik şiddet skorunu azaltabileceği gösterilse de, kanıt kalitesi düşük-orta düzeydedir ve sonuçlar merkezler arasında tutarsızlık göstermektedir (128, 130). Bu nedenle, hipertonik salin bronşiolit tedavisinde semptomatik bir seçenek olarak düşünülmekte, ancak hangi hasta grubunun en çok yarar göreceği ve optimal uygulama protokolü konusunda ileri araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır (129).

2.5.2. Farmakolojik Tedaviler

Bronkodilatörler

Akut bronşiolit tedavisinde bronkodilatörlerin (alfa ve beta adrenerjik ajanlar) kullanımı tartışmalıdır, birkaç çalışma β 2-agonistlerin kullanımında klinik anlamdaki önemli

gelişmeleri göstermekte başarısız olmuştur (1). Bazı çalışmalar pozitif etki bildirirken, diğerleri fayda göstermemiştir ve bu durum bronkodilatör kullanımını tartışmalı hale getirmiştir (4). Meta-analizler, bronkodilatörle tedavi edilen çocukların yaklaşık dörtte birinde yalnızca geçici klinik düzelme olduğunu göstermektedir (131). Albuterol/salbutamol, hava yolu direncini azaltmak için en sık kullanılan beta-2 agonistlerdir (4). Ayaktan tedavi edilen hastalarda, albuterol sonrası oksijen satürasyonu ve/veya klinik skorlarında orta derecede iyileşme bildirilmiştir (132). Ancak, hastanede yatan çocuklarda rutin bakımda klinik fayda gösterilememiştir. Çocuklarda bronşiolitin temel patofizyolojisi viral inflamasyon olduğundan, anti-inflamatuvar etkisi olmayan bronkodilatörlerin etkinliği sınırlı kabul edilmektedir (2, 133). Albuterolün aşırı veya gereksiz kullanımı taşikardi, tremor ve iritabilite gibi yan etkilere yol açabilir (134). Bazı ulusal kılavuzlar, ciddi solunum sıkıntısı veya astım benzeri reaktivite şüphesi olan olgularda bronkodilatör denemesini önermektedir (18). Bronkodilatör tedavisi düşünülmeden önce, oksijen satürasyonunun düzeltilmesi, dehidratasyonun giderilmesi ve solunum eforunun azaltılması gibi destekleyici tedaviler önceliklidir (4). AAP'nin yayımladığı kılavuz ve mevcut çalışmalar, bronkodilatörlerin yalnızca seçilmiş olgularda kısa süreli deneme olarak düşünülmesini ve bronşiolit yönetiminde rutin kullanımının önerilmediğini belirtmektedir (135).

Bu değerlendirmeye ek olarak, inhaler epinefrin ile ilgili randomize kontrollü çalışmalar, özellikle ayaktan tedavi edilen bronşiolitli çocuklarda, inhaler albuterole kıyasla kısa süreli klinik iyileşme sağlayabileceğini ve bu etkinin muhtemelen epinefrinin vazokonstriktif etkisiyle mikro-vasküler sızıntı ve mukozal ödemi azaltmasından kaynaklandığını göstermektedir (136). Ancak, epinefrinin kısa etki süresi ve potansiyel yan etkileri nedeniyle, evde bakımda veya ayaktan tedavide rutin kullanımını destekleyecek yeterli kanıt bulunmamaktadır; AAP de bu nedenle rutin kullanımını önermemektedir (4). Antikolinerjik ajan ipratropium ve diğer bronkodilatörlerin, viral bronşiolitin klinik seyrini değiştirdiğine dair kanıt yoktur; meta-analizler ve sistematik derlemeler, bu ajanların hastanede kalış süresi, oksijen satürasyonu veya hastalığın rezolüsyonu üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığını göstermektedir (131). Bu nedenle, AAP, bronşiolitin tipik olgularında bronkodilatörlerin düzenli kullanımını önermemekte, ancak bazı merkezlerde kısa süreli “deneme tedavisi” olarak kullanılabileceğini belirtmektedir (4). Deneme tedavisi uygulandığında, albuterol nebulizasyonu sonrası belirgin bir klinik düzelme gözlenmiyorsa,

tedavinin hemen kesilmesi önerilmektedir; bu yaklaşım AAP kılavuzunda açıkça vurgulanmıştır (4).

Kortikosteroidler/Anti-İnflamatuvar Ajanlar

Steroidlerin anti-inflamatuvar etkileri teorik olarak hava yolu inflamasyonu ve ödemi azaltabileceği düşünülse de akut bronşiolit tedavisinde klinik faydaları net olarak gösterilememiştir; birkaç rapor, bronşiolit nedeniyle hastaneye yatırılan infantların önemli bir kısmının kortikosteroid tedavisi aldığını bildirirse de bu uygulamanın etkinliği sorgulanmaktadır (4, 137). 2596 hastanın dahil edildiği 17 randomize kontrollü çalışmanın meta-analizinde, iki yaşından küçük çocuklarda sistemik ve inhaler glukokortikoidlerin hastaneye yatış oranı, hastanede kalış süresi, 12 saat sonraki klinik skorlar veya tekrar hastaneye başvuru/yatış açısından anlamlı bir fayda sağlamadığı gösterilmiştir. AAP'nin yayınladığı kılavuzda, bronşiolitli infantlarda sistemik veya inhaler kortikosteroidlerin rutin kullanımının önerilmediği açıkça belirtilmiştir (4, 137-139). Bir Cochrane derlemesinde, kortikosteroidlerin hastane yatış süresi, solunum sıkıntısının gerileme hızı veya komplikasyonların önlenmesi açısından anlamlı bir fayda sağlamadığı rapor edilmiştir (137). Glukokortikoidlerin anti-inflamatuvar etkilerinin bronşiollerdeki ödemi azaltarak hava yolu obstrüksiyonunu azaltabileceği teorik olarak düşünülse de bronşiolitin erken aşamasında yüksek doz sistemik steroidlerin inflamasyonun ilerleyişini engellemede veya sürecini değiştirmede etkili olabileceğini gösteren yalnızca birkaç küçük çaplı çalışma vardır (4). Yalnızca astım veya reaktif hava yolu öyküsü olan çocuklarda, bronşiolit atakları esnasında kortikosteroidlerin yarar sağlayabileceğine dair bazı bireysel olgu bildirimleri olsa da bu durum yaygın bir öneri haline gelmemiştir (4). Randomize kontrollü çalışma ve meta-analizlere göre inhaler kortikosteroidler (budesonid, flutikazon, deksametazon) belirti sürelerini ve tekrar başvuru sayılarını, sonraki hırıltı ataklarını azaltmada faydalı değildir (138). Mekanik ventilasyon ihtiyacı olan bronşiolitli çocuklarda glukokortikoidlerin etkinliğini değerlendiren randomize kontrollü çalışmalar ve meta-analizler, bu ajanların mekanik ventilasyonda kalış süresi veya hastanede yatış süresi üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığını göstermektedir (137, 140). Infantlarda ve küçük çocuklarda kortikosteroid kullanımı, potansiyel yan etkiler (ör. büyüme geriliği, immün baskılama) ve minimal yarar beklentisi nedeniyle genellikle sakıncalı kabul edilmektedir (1, 4, 137). Bazı klinisyenler, belirgin solunum sıkıntısı ve ciddi enflamasyon bulguları olan seçili olgularda kısa süreli steroid denemesi yapmayı tercih etse de bu yaklaşım güncel kılavuzlar tarafından desteklenmemektedir (1, 4). Ayrıca glukokortikoidlerin anti-inflamatuvar etkilerinin

bronşiollerdeki ödemi azaltarak hava yolu obstrüksiyonunu azaltabileceği teorik olarak öne sürülse de randomize kontrollü çalışmalar bu ajanların klinik iyileşmeyi belirgin şekilde hızlandırmadığını göstermektedir; sonuç olarak, mevcut kanıtlar ışığında, kortikosteroidler bronşiolit tedavisinde rutin olarak önerilmemektedir ve mekanik ventilasyon gerektiren olgularda da anlamlı bir klinik fayda sağlamamaktadır. (1, 4, 137, 138, 140).

Antibiyotikler

Antibiyotikler bronşiolit tedavisinde rutin olarak kullanılmamalıdır, çünkü vakaların çoğu viral etkenlerle (özellikle respiratuar sinsityal virüs) ilişkilidir (4). Antibiyotikler yalnızca bakteriyel süperenfeksiyon şüphesi veya kanıtı (örneğin otitis media veya pnömoni) varsa düşünülmelidir (2). Geniş spektrumlu antibiyotiklerin gereksiz kullanımı, dirençli bakteri gelişimini hızlandırabilir ve advers etki riskini artırır (141). Bununla birlikte, hastanede yatan bazı bronşiolitli çocuklarda klinik tablo net değilse veya ateş, lökositoz gibi bulgular varsa ampirik antibiyotik başlanabilir (141). Bakteriyel enfeksiyon ekarte edildikten sonra ampirik antibiyotik tedavisi hızla sonlandırılmalıdır (1). Tipik bronşiolit semptomları olan ve başka bir tanı şüphesi bulunmayan çocuklarda antibiyotik kullanımı önerilmemektedir (2). Bronşiolitli çocuklar sıklıkla ateş, küçük yaş veya sekonder bakteriyel enfeksiyon nedeniyle antibiyotik almaktadır (104). Sekonder bakteriyel enfeksiyon, bronşiolit veya RSV enfeksiyonu olan çocuklarda %0–3,7 oranında görülmektedir (1). Sekonder enfeksiyon geliştiğinde, idrar yolu enfeksiyonu bakteremi veya menenjitte göre çok daha olasıdır; 2.396 RSV bronşiolitli infantın incelendiği bir çalışmada, sekonder bakteriyel enfeksiyonu olan 39 hastanın %69’unda idrar yolu enfeksiyonu saptanmıştır (2, 104).

Bronşiolitli infant ve küçük çocuklarda antibiyotik başlanması kararı verilirken, hastanın klinik durumu, laboratuvar bulguları ve bakteriyel odak olasılığı (örneğin akut otitis media, konsolidasyonlu pnömoni, pozitif idrar veya kan kültürü) dikkatle değerlendirilmelidir; çünkü randomize kontrollü çalışmalar, izole viral bronşiolit vakalarında antibiyotiklerin hastanede kalış süresi veya klinik iyileşmeyi anlamlı şekilde artırmadığını göstermiştir (141). Klinik pratikte, antibiyotikler yalnızca eşlik eden bakteriyel enfeksiyon kanıtı (örneğin pozitif idrar veya kan kültürü, pnömoni ile konsolidasyon, akut otitis media) olan olgularda kullanılmalı ve bu enfeksiyonlar bronşiolit olmadan olduğu gibi yönetilmelidir (142). Antibiyotiklerin bronşiolitli çocuklarda gereksiz kullanımı, dirençli bakteri gelişimini hızlandırabilir ve yan etki riskini artırır; bu nedenle antibiyotik tedavisi yalnızca istisnai durumlarda, yani kanıtlanmış veya güçlü şüpheli bakteriyel enfeksiyon varlığında

uygulanmalıdır; özellikle 90 günden küçük infantlarda yapılan büyük kohort çalışmaları, ciddi bakteriyel enfeksiyonların bronşiolitli hastalarda nadir olduğunu ve rutin ampirik antibiyotik tedavisinin gereksiz olduğunu göstermiştir (104, 143). Destekleyici tedavi, bronşiolitin ana yönetim stratejisi olarak kalmalı ve antibiyotikler yalnızca bakteriyel enfeksiyon varlığında kullanılmalıdır; bu yaklaşım, güncel çok merkezli gözlemsel çalışmalar ve uluslararası uygulama örüntüleriyle de uyumludur (144).

Antiviraller/Ribavirin

Bronşiolit tedavisinde spesifik antiviral tedaviler halen karmaşık ve tartışmalıdır. Klinik uygulamada, RSV bronşiolitinde birinci basamak tedavi destekleyici yaklaşımdır; oksijen ve sıvı desteği temel unsurlardır (1, 2, 145). AAP, bronşiolitli çocuklarda rutin antiviral tedavi önermemektedir (4). FDA tarafından onaylanmış tek antiviral ajan aerosolize ribavirin'dir; ancak ribavirin, ciddi RSV bronşioliti olan ve özellikle immün yetmezliği veya hemodinamik olarak anlamlı kardiyopulmoner hastalığı bulunan seçilmiş hastalarda kullanılmak üzere sınırlanmıştır; ziresovir, RSV enfeksiyonu nedeniyle hastanede yatan çocuklarda yapılan faz 3 çalışmalarda etkinlik göstermiştir; ancak ziresovir henüz FDA tarafından onaylanmamıştır (146-148). Ribavirin, mekanik ventilasyon ve hastanede kalış süresini kısaltma potansiyeline sahip olsa da mevcut veriler rutin kullanımını destekleyecek kadar güçlü değildir (148, 149). Ribavirinin kullanımı, uygulama zorlukları, potansiyel sağlık riskleri (teratojenite, sağlık çalışanı maruziyeti) ve yüksek maliyeti nedeniyle klinik olarak ciddi hastalığı olan, yüksek riskli ve seçilmiş olgularda düşünülmelidir (147-149). Son dönemde RSV'ye karşı geliştirilen yeni antiviral ajanlar (ör. ziresovir), randomize kontrollü çalışmalarda semptom ve viral yükte anlamlı azalma göstermiştir; ancak henüz rutin klinik kullanıma girmemiştir (146). Interferon α 1b gibi diğer antiviral yaklaşımlar ise etkinlik ve güvenlik açısından daha fazla çalışmaya ihtiyaç duymaktadır (150, 151). Özetle, bronşiolit için spesifik antiviral tedaviler yalnızca yüksek riskli ve ciddi hastalığı olan seçilmiş olgularda, özellikle ribavirin ile, dikkatli şekilde kullanılmalıdır; genel popülasyonda destekleyici tedavi esastır (1, 147-149).

Oseltamivir, bronşiolitin en sık nedeni olan RSV gibi diğer viral ajanlara karşı etkili değildir ve bronşiolit tedavisinde rutin olarak önerilmez (152). Başka bir Cochrane derlemesine göre, oseltamivir influenza semptomlarının süresini hafifçe kısaltabilir; ancak ek komplikasyonları (örneğin pnömoni) azaltmadaki rolü belirsizdir (153). Sonuç olarak,

bronşiolit yönetiminde antiviral tedavinin rolü oldukça sınırlıdır ve ribavirin kullanımı, ciddi immün yetmezliği ve ağır RSV hastalığı olan seçilmiş olgularla sınırlıdır (149).

2.5.3. Diğer Tedaviler

Heliox

Heliox, helyum ve oksijen karışımından oluşan ve havadan daha düşük yoğunluğa sahip bir gaz karışımıdır (154). Düşük yoğunluğu sayesinde hava yolu direncini azalttığı ve turbulent akımı kısmen laminar akıma çevirebildiği için obstrüktif solunum yolu hastalıklarında solunum işini hafifletebileceği düşünülmektedir (155). Bronşiolitte de küçük hava yollarının tıkanması ve inflamasyonu nedeniyle artan solunum işini azaltmak amacıyla Heliox kullanımına dair çeşitli çalışmalar yapılmıştır (156). Ancak mevcut literatür, Helioxun bronşiolit yönetiminde rutin kullanımını destekleyecek yeterli ve güçlü kanıtlara henüz sahip değildir (157). Bazı vaka serilerinde ve küçük ölçekli çalışmalarda Helioxun klinik iyileşmeyi hızlandırdığı veya entübasyon ihtiyacını azalttığı bildirilse de bu sonuçlar farklı hasta grupları ve çalışma tasarımlarına dayandığı için genellenemez (158). Orta ve ağır bronşiolit tedavisi için Heliox'un 4 randomize çalışmasının bir meta-analizi, Helioxun birinci saatteki klinik skoru düzeltebileceğini göstermektedir, ama entübasyon oranını, mekanik ventilasyon ihtiyacını veya yoğun bakımda kalış süresini azaltmamıştır (159). Yüksek akışlı oksijen tedavisi (HFNC) veya CPAP gibi diğer non-invaziv solunum desteği yöntemleriyle karşılaştırıldığında, Heliox'un ek fayda sağlayıp sağlamadığı net değildir (160). Helioxun maliyeti ve uygulama için özel ekipman gerekliliği, yaygın kullanımı sınırlayan diğer faktörler olarak ortaya çıkmaktadır (161). Sonuç olarak, bronşiolit tedavisinde Heliox sadece seçili vakalarda, özellikle ağır solunum yetmezliği riski olan veya konvansiyonel tedavilere yanıt vermeyen hastalarda, deneyimli merkezlerde ve kısıtlı olarak düşünülmelidir (156).

Sürfaktanlar

Sürfaktan, akciğer alveollerinin yüzey gerilimini azaltarak alveolar kollapsı önleyen ve gaz değişimini kolaylaştıran fosfolipit-protein karışımı bir maddedir (162). Prematüre yenidoğanlarda görülen respiratuvar distres sendromu (RDS) tedavisinde sürfaktan kullanımı, FDA tarafından onaylanmış ve klinik uygulamada standart bir yöntemdir (163-165). Ancak, bronşiolitli infantlarda sürfaktan tedavisi rutin olarak önerilmemektedir (166). Ağır bronşiolit vakalarında, alveol düzeyinde hasar ve artmış yüzey gerilimi nedeniyle

sentetik veya hayvansal kaynaklı sürfaktan uygulamasının faydalı olabileceği öne sürülmüştür (166, 167). Mekanik ventilasyon gerektiren ve ciddi hipoksemisi olan, konvansiyonel tedavilere yanıt vermeyen infantlarda sürfaktan tedavisinin yarar sağlayabileceğini bildiren vaka serileri ve küçük ölçekli randomize kontrollü çalışmalar mevcuttur (167, 168). Bu çalışmalarda, sürfaktan tedavisinin ventilasyonda kalış süresini ve yoğun bakımda kalış süresini kısaltabileceği, oksijenasyon ve CO₂ eliminasyonunu iyileştirebileceği gösterilmiştir (167-169). Bununla birlikte, bronşiolitte sürfaktan kullanımının hastanede kalış süresini kısaltma veya mortaliteyi azaltma etkisini net şekilde gösteren, büyük ölçekli randomize kontrollü çalışmalar henüz yetersizdir (166, 168). Mevcut kanıtlar, sürfaktan tedavisinin ağır bronşiolitli ve mekanik ventilasyon gerektiren seçilmiş infantlarda, deneyimli merkezlerde ve multidisipliner yaklaşımla düşünülmesi gerektiğini göstermektedir (162, 166-168). Sonuç olarak, bronşiolit tedavisinde sürfaktan uygulaması rutin değildir; ancak ağır ve dirençli olgularda, özellikle mekanik ventilasyon gerektiren infantlarda, ekzojen sürfaktan tedavisi seçilmiş vakalarda fayda sağlayabilir; daha büyük ve güçlü randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır (166, 168).

2.5.4. Kombinasyon Tedavileri

Bronkodilatör ve kortikosteroid kombinasyonlarının bronşiolitli infantlarda rutin kullanımının hastane yatış oranını, solunum sıkıntısını veya hastanede kalış süresini anlamlı şekilde azalttığına dair güçlü kanıt yoktur; bu kombinasyonlar klinik pratikte önerilmemektedir (139). Epinefrin ve kortikosteroid kombinasyonunun, özellikle oral deksametazon ile birlikte kullanıldığında, bazı çalışmalarda hastane yatış oranını azaltabileceği gösterilmiş olsa da bu etki tutarlı değildir ve AAP bu kombinasyonun rutin kullanımını önermemektedir (4). Yoğun bakımda yapılan bir randomize çalışmada, sistemik kortikosteroid ve inhalasyon yoluyla epinefrin kombinasyonunun pozitif basınçlı solunum desteği süresini azaltabileceği gösterilmiştir, ancak bu bulgu genel popülasyona genellenemez (140). Beta-2 agonist (albuterol/salbutamol) ile ipratropium bromid kombinasyonunun bronşiolitli infantlarda solunum parametrelerini veya hastanede kalış süresini iyileştirdiğine dair yeterli kanıt yoktur ve bu kombinasyonun rutin kullanımı önerilmez (131). Hipertonik salin ile bronkodilatörlerin birlikte kullanımı, klinik skorları hafifçe iyileştirebilir ve hastanede kalış süresini kısaltabilir; ancak bu etki düşük kesinliktedir ve AAP yalnızca hastanede yatan olgularda hipertonik salin kullanımını zayıf bir öneriyle desteklemektedir (128). Hipertonik salin ile epinefrin kombinasyonu, bazı çalışmalarda hastanede kalış süresini azaltmış olsa da, bu bulgu düşük kesinliktedir ve rutin

kullanım için önerilmemektedir (130). İpratropium ve albuterol, albuterol ve oral prednizolon, inhale epinefrin veya Heliox tedavisinin yüksek akım nazal oksijenle kombinasyonu çeşitli kombinasyon tedavilerinde çalışılmış ancak klinik olarak anlamlı iyileşme göstermemiştir (130, 170, 171). Steroidlerle birlikte rasemik epinefrin kullanımının bir hafta içinde acil servis başvurusunda hastaneye yatırılma oranını azaltarak kısa süreli faydası gösterilmiştir (171). Kombinasyon tedavileri maliyet, yan etki profili ve tedavinin uygulanma zorluğu gibi faktörler nedeniyle klinik pratiğe geniş ölçekli olarak girmeden önce, çok merkezli ve güçlü metodolojiye sahip randomize kontrollü çalışmalarla doğrulanmalıdır (4). Sonuç olarak, bronşiolit yönetiminde çok çeşitli “kombinasyon tedavisi” denemeleri rapor edilse de güncel kılavuzlar yalnızca destek tedavisine (hidrasyon, oksijen vb.) ek olarak rutin tek ilaç bile önermezken iki veya daha fazla ajanın sistematik biçimde uygulanmasını hiç tavsiye etmemektedir (4).

2.5.5. Nonfarmakolojik Tedavi

Göğüs Fizyoterapisi

Göğüs fizyoterapisinin temel amacı, hava yollarında biriken sekresyonların atılmasını kolaylaştırarak solunum eforunu hafifletmek ve gaz değişimini iyileştirmektir (172). Bronşiolit, ağırlıklı olarak küçük hava yolu inflamasyonu ve ödemiyle seyrettiği için postüral drenaj ve perküsyon gibi klasik fizyoterapi yöntemlerinin bu yaş grubunda rutinde etkin olmadığına dair görüşler ağır basmaktadır (173). Cochrane veritabanındaki derleme, özellikle titreşim ve perküsyon tekniklerinin bronşiolitli infantlarda klinik seyri veya hastanede kalış süresini belirgin biçimde kısaltmadığını bildirmektedir (173). Buna rağmen bazı uzmanlar, nazal aspirasyon ve nazofarengeal temizlikle birlikte uygulanan hafif göğüs fizyoterapisinin solunum konforunda geçici de olsa bir iyileşme sağlayabileceğini öne sürmektedir (174). Göğüs fizyoterapisinin, standart tedavilere (oksijen, hidrasyon vb.) ek olarak verilmesinin, yoğun bakım veya ileri solunum desteği ihtiyacı üzerindeki etkisine dair sonuçlar henüz net değildir (175). Bazı kılavuzlar, bronşiolitte rutin göğüs fizyoterapisi uygulamasının önerilmediğini, ancak hastanın yaşına, klinik durumuna ve sekresyon miktarına göre bireysel değerlendirme yapılabileceğini belirtmektedir (1). Agresif yöntemler (ör. postüral drenaj, perküsyon) infantlarda rahatsızlık/hipoksemi gibi riskler doğurabilir ve aşırı sekresyon yanıtını tetikleyebilir (176). Sonuç olarak, mevcut kanıtlar ışığında bronşiolit yönetiminde göğüs fizyoterapisi uygulamasının rutinde yer almadığı, ancak seçili vakalarda,

uzman gözetimi altında ve sekresyon yönetimini hedefleyerek sınırlı yarar sağlayabileceği ifade edilmektedir (177).

Yüksek Akım Nazal Kanül/CPAP/Mekanik Ventilasyon

Ciddi bronşiolitte solunum yetmezliğinin en önemli klinik göstergeleri arasında artmış solunum sayısı, derin interkostal/subkostal retraksiyonlar, burun kanadı solunumu ve hipoksemi bulunur (1). Standart düşük akımlı oksijen desteğiyle (nazal kanül) yeterli SpO₂ sağlanamıyor veya solunum eforu belirgin artıyorsa, tedavi basamaklı bir şekilde ilerletilerek ileri solunum desteği (ör. HFNC veya CPAP) düşünülmelidir (178). HFNC; ısılmış-nemlendirilmiş yüksek akım ile hava/oksijen karışımı vererek nazofarengeal ölü boşluğu yıkaması ve belirli düzeyde distansiyon basıncı sağlaması sayesinde oksijen sunumunu artırır ve solunum işini konvansiyonel nazal kanüle kıyasla azaltır (179). Çocuklarda akım ayarı tipik olarak 2–3 L/kg/dk olup toplam akımlar cihaz ve hasta büyüklüğüne göre 8–40 L/dk ve hatta 60 L/dk'ye kadar çıkabilmektedir (178, 180, 181). Bronşiolitli çocuklarda HFNC'nin solunum işini azalttığı, bunun pozitif ekspiratuvar basınç artışından bağımsız mekanizmalarla da gerçekleşebileceği fizyolojik çalışmalarda gösterilmiştir (182). Gözlemsel veriler, ağır bronşiolitli çocuklarda HFNC kullanımının entübasyon oranlarının düşmesi ve hastanede kalışın kısalması ile ilişkili olabileceğini bildirmektedir (183). Ayrıca HFNC, solunum distressi/yetmezliği olan hastalarda yüz maskesi ile oksijene göre genellikle daha iyi tolere edilen, konforu yüksek bir noninvaziv destek biçimi olarak rapor edilmiştir (184). Acil servis ve servis ortamlarında yapılan randomize çalışmalar, HFNC'nin standart oksijene göre ileri tedavi gereksinimini azaltabileceğini; ancak entübasyon ve yatış süresi üzerine tutarlı bir üstünlük göstermediğini ortaya koymuştur (116). Yoğun bakıma yatırılan ve bronşiolit nedeniyle noninvaziv desteğe gereksinim duyan <24 ay çocuklarda, tarihsel kontrollerle karşılaştırılan gözlemsel çalışmalar HFNC uygulanmaya başladıktan sonra entübasyon oranlarında anlamlı azalma saptamıştır (183). Klinik şiddeti yüksek bronşiolitte, oksijen hedeflerine ulaşamaması veya klinik kötüleşme halinde, HFNC'nin SOT (standart oksijen tedavisi) ile CPAP arasında konumlanan kurtarma tedavisi olarak kullanılabileceği sistematik derlemelerde vurgulanmıştır (178). AAP, bronşiolitte temel yaklaşımın destek tedavisi olduğunu ve hipoksemide oksijen ile noninvaziv solunum desteğine basamaklı geçiş yapılmasını önermektedir (116).

CPAP (Continuous Positive Airway Pressure), alveoler kollapsı önleyerek gaz değişimini iyileştirebilir ve özellikle solunum işinin belirgin arttığı, ancak entübasyon gerektirecek kadar ağır olmayan vakalarda tercih edilebilir (4). Bu çerçevede, klinik etkiler ve hasta seçimine ilişkin kanıtlar CPAP'ın alveoler kollapsı önleyerek gaz değişimini iyileştirebileceğini ve entübasyon gerektirmeyecek, ancak solunum işinin belirgin arttığı olgularda tercih edilebileceğini destekler; bu etki mekanizması ve kullanımına dair özet kanıt CPAP sistematik derlemesinde sunulmuştur. Bununla birlikte, HFNC ile CPAP'ın hangi hasta alt gruplarında en çok fayda sağladığı ve ideal başlangıç akım/basınç parametreleri konusunda uzlaşa bulunmadığı, karşılaştırmalı RKT'lerin azlığı ve heterojenliği nedeniyle vurgulanmaktadır (185). Ciddi solunum yetmezliği veya hiperkapni bulguları (ör. solunumsal asidoz, ağır hipoksemi) gelişen hastalarda invaziv mekanik ventilasyon gereksinimi ortaya çıkabilir. Bu durum, CPAP uygulamalarına ilişkin çalışmaların, klinik olarak kötüleşen olgularda entübasyon gereksinimini tamamen ortadan kaldırmadığını ortaya koyan bulgularıyla tutarlıdır (185). Mekanik ventilasyon uygulanan bronşiolitli infantların yönetiminin pnömoni ya da sekonder bakteriyel enfeksiyon gibi eşlik eden komplikasyonları dikkate alan multidisipliner bir planlamayla yürütülmesi gerektiği, bronşiolitli çocuklarda noninvaziv ve invaziv destek konumlandırmasını tartışan kapsamlı derlemede belirtilmiştir (179).

Tablo 2.3: Kötü Prognoz Belirtileri (4, 49, 186, 187)

Yatan hasta servisi	Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi (PICU)
Solunum sayısı >60 soluk/dk	Kötüleşen solunum sıkıntısı
Retraksiyonların olduğu artmış solunum iş yükü	Toksik görünüm
Oksijen saturasyonu <92% oda havasında	Letarji
Siyanoz	>40% Oksijen desteği gerektiren hipoksemi
Apne	Hiperkapni
Özellikle hasta oksijen desteğindeyken altta yatan kronik akciğer hastalığı bulunması	
Hemodinamik olarak önemli konjenital kalp hastalığı veya pulmoner hipertansiyon bulunması	
Kötü oral alım	

2.7. Profilaksi

Bronşiolitte en yaygın etken olan RSV (Respiratuvar Sinsityal Virüs) enfeksiyonunu önlemeye yönelik temel yaklaşımlar arasında el hijyeni ve kalabalık ortamlardan kaçınma yer alır (188). RSV, özellikle prematüre doğan veya kronik akciğer hastalığı olan yüksek riskli infantlarda ağır seyredebileceğinden, bu gruplarda koruyucu önlemler daha kritik önemdedir (189). Palivizumab, yüksek riskli çocuklarda RSV nedeniyle hastane yatışlarını azaltan bir monoklonal antikordur (1). RSV döneminde aylık enjeksiyonlar şeklinde uygulanır (ABD’de tipik olarak kasım–mart arası) (188). Palivizumab 15 mg/kg i.m. ayda bir, tipik ABD RSV döneminde en fazla 5 doz verilir; açık kalp cerrahisi sonrası ek doz önerilir (AAP yönergesi) (188). ≥ 29 hf prematüre ek komorbiditesi olmayan infantlar; yalnızca Down sendromu, kistik fibrozis veya hafif KKH’si olan sağlıklı infantlar; ya da nirsevimab almış infantlara rutin palivizumab profilaksisi önerilmez (AAP yönergesi) (188). 32–35 hf prematüre veya ciddi kalp-akciğer hastalığı bulunan çocuklar, RSV döneminde aylık palivizumab enjeksiyonlarından yarar görebilir (190). Bu profilaksi bronşioliti tamamen engellemez; ancak ağır hastalık ve RSV ile ilişkili hastaneye yatışı azaltır (191). Pasif sigara maruziyetinden ve kalabalık ortamlardan kaçınma, yüksek riskli çocuklarda bronşiolitten korunmanın temel bir parçasıdır; AAP bronşiolit kılavuzu tütün dumanı maruziyetinin risk ve şiddeti artırdığını ve kaçınmayı önerir (4). Anne sütüyle beslenme, solunum yolu enfeksiyonlarına karşı ek koruma sağlayarak bronşiolitten korunmada pozitif etki gösterir; AAP bronşiolit kılavuzu en az 6 ay emzirmeyi bronşiolit morbiditesini azaltmak için teşvik eder (4). RSV salgınlarında nozokomiyal yayılımı azaltmak için sağlık çalışanlarının el hijyeni ile eldiven ve (aerosol beklenen işlemlerde) maske kullanımına dikkat etmesi AAP bronşiolit kılavuzunca önerilir (4). RSV aşılarının gelecekte infantlarda korunmada rolü olabileceği, etkin ve güvenli aşı geliştirilmesinin öncelik olduğu AAP rehberinde belirtilmiştir; güncel olarak pediatrik rutin kullanıma giren aktif infant aşısı bulunmadığı vurgulanmıştır (ABD bağlamında) (188). Yüksek riskli gruplarda bronşiolit profilaksisi, palivizumab, hijyen önlemleri, pasif sigaradan kaçınma ve emzirmeyi içeren kombine bir yaklaşımla RSV mevsimi boyunca titizlikle uygulanmalıdır (4, 188). CDC’nin Bağışıklama Uygulamaları Danışma Komitesi (ACIP) 2023 MMWR önerisine göre ABD’de FDA onaylı uzun etkili monoklonal antikor nirsevimab, ilk RSV dönemi öncesinde 8 aydan küçük tüm infantlara tek doz (tipik doz: <5 kg için 50 mg, ≥ 5 kg için 100 mg) ve ikinci döneme 8–19 ayda yüksek riskle girenlere toplam 200 mg önerilerek palivizumaba klinik bir alternatif sunar (192).

Tablo 2.4: AAP – Palivizumab Profilaksisi (4, 188)

Yüksek risk grubu	Yaş sınırı & sezon	Kriterin özeti
Prematüre (<29 hf 0 gün GA)	<12 ay	RSV sezonu başlarken kronolojik yaşı ≤12 ay olan, <29 hf 0 günde doğanlar.
Bronkopulmoner displazi (BPD)	<12 ay (1. dönem)	<32 hf GA ve yaşamın ilk ≥28 gününde >%21 O ₂ gereksinimi olanlar.
	12–24 ay (2. dönem)	Yukarıdaki BPD tanımını karşılayıp RSV sezonundan önceki 6 ayda ek oksijen veya kronik sistemik kortikosteroid veya diüretik tedavisi gereksinimi sürenler.
Hemodinamik olarak önemli KKH	<12 ay	Asiyantik KKH’de KY için ilaç kullanan ve cerrahi gerekecek olanlar veya orta-ağır pulmoner hipertansiyon olanlar; siyantik KKH’de karar pediatrik kardiyoloji ile vaka bazında.
Ciddi nöromüsküler hastalık / anatomik havayolu anomalisi	<12 ay	Sekresyon temizliğini bozan nöromüsküler tablo/üst havayolu anomalisi (ör. trakeo-/bronkomalazi vb.) olanlarda profilaksi düşünülebilir.
Derin immünsüpresyon (HKHT/KİT, SOT, KT)	<24 ay	Profound immünsüpresyonu olan çocuklarda (ör. hematopoetik kök hücre transplantasyonu – HKHT/KİT, solid organ transplantasyonu – SOT, kemoterapi alanlar) profilaksi düşünülebilir.
Kardiyak transplant	<24 ay	RSV sezonunda kardiyak transplantasyon geçiren çocuklarda profilaksi düşünülebilir.

Bronşiolitte en sık etken RSV’dir ve olguların çoğu destek tedavisiyle iyileşir (145). Prematüreler veya 12 haftadan infantlar; bronkopulmoner displazi, kistik fibrozis ya da hemodinamik olarak anlamlı konjenital kalp hastalığı olanlar komplikasyon açısından artmış riske sahiptir; AAP bunu değerlendirme ve yönetimde dikkate alınması gereken şiddet risk faktörleri olarak belirtir (4). Sağlıklı infant ve çocuklarda bronşiolit genellikle kendini sınırlayan bir hastalıktır (3). Tedavi esas olarak semptomatiktir; amaç yeterli oksijenizasyonu (SpO₂ ≥%90) ve hidrasyonu sürdürmektir (180). Ağır olgularda acil servis ve yoğun bakımda yüksek akımlı nazal kanül (HFNC) kullanımı umut verici sonuçlar göstermiştir; randomize çalışmaların ve derlemelerin sentezi, düşük akıma göre tedaviyi

basamak şeklinde ilerletme gereksinimini riskini azaltma ve hastanede kalış süresinde mütevazı azalma gibi faydalar bildirmektedir (2, 180).

2.8. Sonuç ve Özet

Akut bronşiolit, iki yaş altı çocuklarda sık görülen ve çoğu olguda kendi kendini sınırlayan viral bir alt solunum yolu enfeksiyonudur. Tedavinin temeli destek bakımındır (hidrasyon/beslenme, nazal aspirasyon, yakın izlem). SpO₂ <%90 (bazı merkezlerde <%92) olduğunda oksijen desteği başlanır; ağır olgularda HFNC/CPAP gibi solunum desteği gerekebilir. Bronkodilatörler, kortikosteroidler ve antibiyotikler rutin olarak önerilmez; seçilmiş olgular dışında kullanımdan kaçınılır. Hastanede yatan hafif-orta şiddetteki olgularda %3 hipertonic salin semptomlarda mütevazı düzelme sağlayabilir; acil/ayaktan rutinde önerilmez. RSV profilaksisi, ülke rehberlerine göre nirsevimab (ilk dönem tek doz) veya uygun endikasyonda palivizumab ile yapılabilir. CBC-temelli göstergeler (ör. NLR/PLR, MPV/PLT) bazı durumlarda destekleyici bilgi sağlasa da klinik ciddiyet değerlendirmesi ve CRP ile birlikte yorumlanmalıdır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Dizaynı

Çalışmaya 01/10/2021 ve 30/06/2024 tarihleri arasında Kırşehir Ahi Evran Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde pediatri poliklinikleri ve çocuk acil servisine başvurarak akut bronşiolit tanısı alıp ayaktan takip edilen 1 ay-30 ay arasındaki çocuklarla çocuk yoğun bakım ünitesine sevkı yapılan veya çocuk hastalıkları servisine yatırışı yapılan 1 ay ve 30 ay arasındaki çocukların verileri dahil edildi. Veriler Kırşehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği arşiv ve bilgi yönetim sistemi kayıtlarından elde edilmiştir. İnceleme dönemi 01.10.2021–30.06.2024 tarihlerini kapsamaktadır. Çalışma geçmiş klinik kayıtların incelenmesine dayandığından retrospektif karakterde olup; başvuru anındaki hematolojik parametreler (maruziyet) izlem sonunda belirlenen bronşiolit ciddiyetiyle (çıktı) zaman sıralı olarak analiz edildi; böylece çalışma tasarımı retrospektif kohort niteliği taşımaktadır. Aynı yaş grubundan pediatri polikliniklerine başvuran ve başvuru anında sağlıklı olan, kronik hastalığı olmayan, zamanında doğmuş ve hemogram parametrelerini etkileyecek ilaç kullanımı olmayan veya tedavi almamış çocuklar kontrol grubu olarak alındı. Çalışmada akut bronşiolit tanısıyla toplam 212 hasta verisi toplanmış, 49 çocuğun verisi kontrol grubuna dahil edilmiştir. Çalışmaya başlamadan önce 22/10/2024 tarihinde 2024/17-145 sayılı toplantıda Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu onayı alındı, yine 13/11/2024 tarihinde de Kırşehir il Sağlık Müdürlüğü'nden bilimsel çalışma izni alındı.

3.2. Çalışma Grubu

Bu tezde kullanılan veriler, Kırşehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi hasta kayıt sisteminden geriye dönük (retrospektif) olarak incelenerek elde edilmiştir. Akut bronşiolit tanısıyla poliklinik veya çocuk acil birimlerine 01/10/2021 ve 30/06/2024 tarihleri arasında başvuran Modifiye Tal Skoru ve klinik/oksijenasyon bulgularına göre kontrol, hafif ($SpO_2 \geq \%94$, beslenmesi iyi, belirgin retraksiyon yok); orta ($SpO_2 \%90-94$, belirgin takipne/retraksiyon, azalmış oral alım); ağır ($SpO_2 < \%90$, belirgin dispne, yardımcı solunum kası kullanımı, ajitasyon/letarji; yoğun bakım gereksinimi) olmak üzere üç kategoriye ayrılan yaş grubu

olarak 1 ay-30 ay arasındaki çocukların geçmişe yönelik dosya bilgileri taranmıştır. Başvuruda kaydedilen laboratuvar değişkenleri WBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$), nötrofil sayısı ($\times 10^3/\mu\text{L}$), lenfosit sayısı ($\times 10^3/\mu\text{L}$), NLR (nötrofil/lenfosit), PLT ($\times 10^3/\mu\text{L}$), MPV (fL), PLR (PLT/lenfosit), CRP (mg/L), nötrofil %, lenfosit %'sidir. Klinik sonuç değişkenleri hastanede kalış süresi (gün), yoğun bakım yatış süresi (gün)'dür. Demografik değişkenler yaş (ay) ve cinsiyet (erkek=1, kız=0)'dır. Tüm ölçümler başvuru anındaki ilk değerlerdir. Nihai örneklem: kontrol n=49, hafif n=68, orta n=103, ağır n=41 olarak oluşturulmuştur. Hafif kategoride yer alan hastalarda solunum sıkıntısının belirgin olmadığı, subkostal veya interkostal çekilmenin bulunmadığı, oda havasında oksijen satürasyonunun çoğunlukla %94–95'in üzerinde seyrederek beslenmenin ve sıvı alımının korunduğu görülmüştür. Bu gruptaki hastaların hafif öksürük, hafif hırıltı (wheezing) veya burun tıkanıklığı gibi semptomlarla başvurduğu ve ayaktan ya da gününbirlik takip sonrasında taburcu edildikleri belirlenmiştir.

Orta kategorideki hastalarda belirgin öksürük, dikkat çeken nefes darlığı ve takipne, interkostal ve/veya subkostal çekilmeler, hafif burun kanadı solunumu gibi klinik özelliklerin var olduğu, oda havasında oksijen satürasyonunun çoğunlukla %90–94 aralığında seyrettiği ve beslenme miktarının azalarak dehidratasyon riskinin arttığı tespit edilmiştir. Bu grubun en az bir gün ve en fazla 12 gün süreyle çocuk servisinde yatırılarak izlenmesi gerekmiştir.

Ağır kategorideki hastaların ise şiddetli öksürük, belirgin dispne ve takipne, burun kanadı solunumu, inleme ve kostalar arası şiddetli çekilmeler, yardımcı veya aksesuar solunum kasları gibi yoğun solunum eforu belirtilerine ek olarak oda havasında oksijen satürasyonunun %90'ın altında seyrettiği, ciddi ajitasyon veya letarji bulgularının var olduğu ve tamamının çocuk yoğun bakım ünitesine sevk edilip yatırıldığı görülmüştür. Bu gruptaki hastalardan biri progresif hipoksemik solunum yetmezliği nedeniyle ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) desteğine alınmış; ancak tedaviye yanıt vermeyerek exitus olmuştur. Bu hastalardan çocuk yoğun bakım yatış süresi ve süreci bilgilerine sistemden ulaşılamayanlar için hasta dosyalarındaki iletişim numaraları üzerinden ailelerle bağlantı kurularak bilgi eksiklikleri giderilmiştir. Çalışma genelinde 41 hasta ağır, 103 hasta orta ve 68 hasta hafif kategoriye dahil edilmiştir.

Ek olarak, kontrol grubu oluşturmak amacıyla Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne rutin kontrol amacıyla başvuran, başvuru günü hemogram ve biyokimya tetkikleri alınan ve

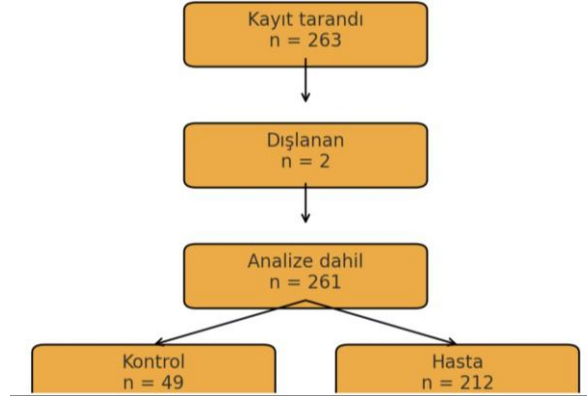
retrospektif olarak dosya bilgileri incelenen sağlıklı çocuklar değerlendirildi. Kontrol grubuna, 1 ay ile 30 ay aralığında olan, term (≥ 37 hafta) doğmuş, yenidoğan yoğun bakımda veya başka bir serviste yatış öyküsü bulunmayan, kronik bir hastalığa sahip olmayan (ör. kronik akciğer hastalığı, konjenital kalp hastalığı, immün yetmezlik, vb.), son 2–4 hafta içinde herhangi bir akut enfeksiyon öyküsü bulunmayan, rutin aşıları yaşına uygun şekilde tamamlanmış, RSV profilaksisi (palivizumab) gibi ek önlem gerektiren risk faktörlerine sahip olmayan, muayenelerinde patolojik bir bulgu saptanmayan, polikliniğe rutin çocuk sağlığı ve gelişimi izlemi nedeniyle başvuran çocukların verileri dahil edildi. Bu gruptaki bireylerin yaşa göre normal büyüme ve gelişme gösterdiği, vital değerlerinin normal sınırlarda olduğu ve oksijen satürasyonlarının beklenen düzeyde seyrettiği belirlendi.

3.3. Verilerin Toplanması

Çalışma grubu ve kontrol grubuna dahil edilen vakaların geriye dönük incelemesinde, Kırşehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi kayıt sistemi ile hasta dosyaları kullanıldı. Bronşiolit tanısı konulan hastaların ayaktan veya yatarak izlem süreleri, muayene bulguları, vital değerleri (solunum sayısı, kalp hızı, oksijen satürasyonu gibi), laboratuvar sonuçları (özellikle nötrofil/lenfosit oranı) ve taburculuk süreçleri ayrıntılı olarak kaydedildi. Hastaların Modifiye Tal Skoru'na göre hangi klinik kategoride (hafif, orta, ağır) yer aldığı belirlendikten sonra, her hasta için tanıdan taburculuğa dek uzanan tüm kayıtlara ulaşıldı. Eksik veya teyit edilmesi gereken bilgilere, hasta dosyalarındaki telefon numaraları aracılığıyla ailelerle iletişim kurulması yoluyla ulaşıldı. Kontrol grubundaki çocukların verileri de hastane bilgi sistemi ile poliklinik kayıtları üzerinden taranarak, demografik özellikleri ve hemogram sonuçları başta olmak üzere gerekli tüm bilgiler benzer olacak şekilde toplandı. Tam kan sayımı parametreleri, EDTA'lı tam kan örnekleri Sysmex XN-1000 hematoloji analizöründe (Sysmex Corporation, Kobe, Japonya) çalışılarak elde edildi. Analizörde RBC ve PLT sayımları için hidrodinamik odaklamalı DC impedans yöntemi, lökosit diferansiyeli ve ileri trombosit parametreleri için ise floresans lazer akış sitometrisi kullanılmaktadır. Böylece elde edilen veriler, akut bronşiolit ciddiyet skoru ile nötrofil/lenfosit oranı arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla istatistiksel analizlere tabi tutuldu.

Bu çalışma sürecinde, tüm verilerin elde edilmesi ve kullanılması aşamalarında Helsinki Deklarasyonu'nda belirtilen etik ilkeler ile hasta mahremiyetine ilişkin gereklilikler eksiksiz

şekilde gözetildi; kişisel verilerin korunmasına yönelik gerekli önlemler alındı ve hastaların kimlik bilgileri gizli tutuldu.



Şekil 3.1: Strobe Akış Diyagramı.

3.4. İstatistik

Çalışmanın istatistik analizleri Statistical Package for Social Sciences version 29.0 software for Windows (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 29.0. Armonk, NY: IBM Corp., USA) kullanılarak yapılmıştır. Kantitatif değişkenlerin normallik varsayımları Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro Wilk testleri kullanılarak yapılmıştır. Değişkenlere ait açıklayıcı istatistikler mean± standart sapma, median (Min-Max) ve n(%) şeklinde özetlenmiştir. Çalışmada yer alan değişkenlerin tek değişkenli analizleri için değişken tipine ve varsayımların sağlanma durumuna göre Kruskal Wallis testi, Kruskal-Wallis testi sonucunda aralarında anlamlı farklılık bulunan grupların ikişerli karşılaştırmaları Mann-Whitney U testi kullanılarak yapılmıştır ve Bonferroni düzeltmesi (0.05/grup sayısı) uygulanarak değerlendirilmiştir. Ciddiyet skorlarına göre hastaların hangi gruba düşeceğini belirlemede etkili olan faktörlerin tespiti için Ordinal logistik regresyon analiz yapılmıştır. Ordinal logistik regresyon analiz sonucunda hastaların ciddiyet skoru gruplarının tayin edilmesinde etkili faktörlere ait tanısal bir cut-off değerinin olup olmadığını belirleyebilmek için ROC eğrisi analizi kullanılmıştır. ROC eğrileriyle NLR ve CRP'nin bronşiolit şiddet gruplarını kontrol grubundan ayırt etme gücü ROC analizi ile değerlendirildi. Ek analiz olarak NLR için, her bir şiddet grubunun ikili karşılaştırmasında (hafif-orta, hafif-ağır, orta-ağır) yüksek duyarlılık öncelikli iki hedef eşik belirleme stratejisi uygulandı. ROC eğrilerinden, duyarlılık $\geq 90\%$ ve duyarlılık $\geq 80\%$ koşullarını sağlayan noktalar arasından özgüllüğü maksimize eden (yani en düşük FPR'ye sahip) eşikler seçildi. Referans olarak ayrıca Youden J istatistiğini ($J = \text{duyarlılık} + \text{özgüllük} - 1$) maksimize eden eşik raporlandı. Her eşik için duyarlılık,

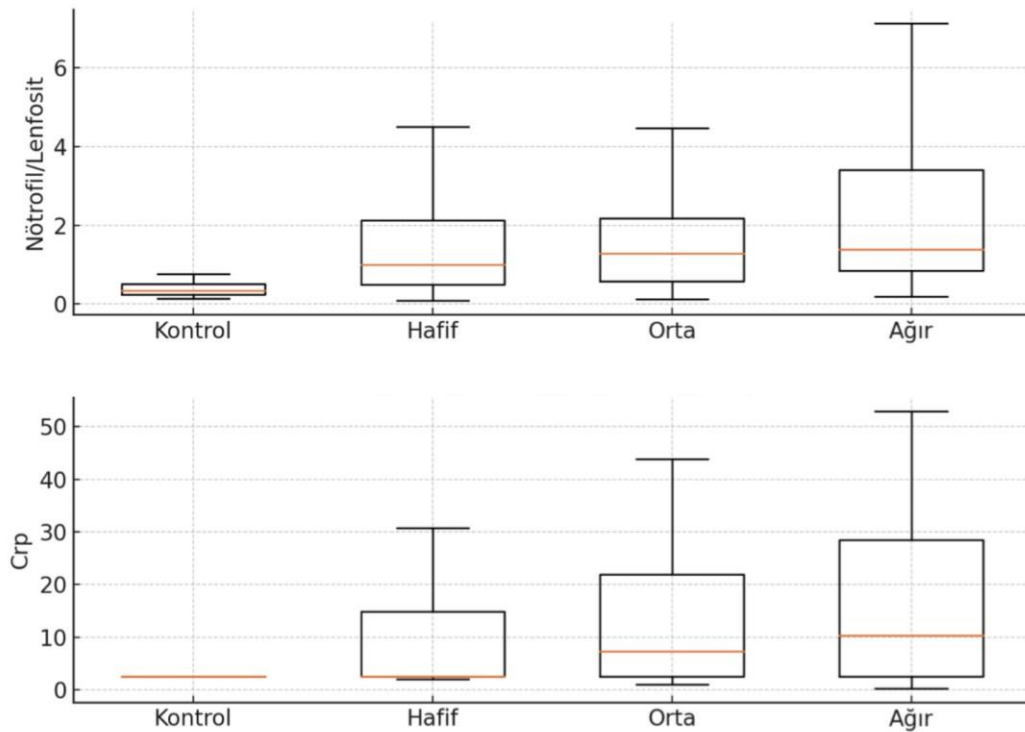
özgüllük, PPV, NPV, doğruluk ve karışıklık matrisi (TP/FP/TN/FN) hesaplandı; ROC eğrileri üzerinde bu üç nokta görsel olarak işaretlendi. PLR için de bronşiolit şiddeti alt gruplarına yönelik ROC analizi yapıldı; AUC ve %95 güven aralıkları hesaplandı, öncelik NLR olduğu için PLR sonuçları grafik olarak değil; metinde ve tabloda sayısal olarak raporlandı; aynı örneklemdaki korele ROC eğrilerinin AUC'leri arasındaki fark DeLong testi ile iki yönlü olarak sınıandı ($\alpha=0,05$). Tüm istatistik analizlerde p değeri 0.05'in altında olan durumlar istatistiksel anlamlı olarak yorumlanmıştır.



4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 261 hasta dahil edilmiştir. Hastaların 156'sı (%59.8) erkek, 105'i (%40.2) kızdır. Ciddiyet skorlarına göre hastaların 68'i (%26.1) hafif, 41'i (%15.7) ağır, 103'ü (%39.5) orta ve 49'u (%18.8) kontrol grubunda yer almıştır. En küçük hasta 1 aylık, en büyük hasta 30 aylıktır. Hastaların yaş ortalaması 10.23 ± 6.77 aydır. Hastalara ait tanımlayıcı istatistikler ve grup karşılaştırmaları Tablo 4.1'de verilmiştir. Yaş değerleri bakımından gruplar arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlıdır ($p=0.001$). Ciddiyet skoruna göre ağır grupta yer alan hastaların yaş ortalaması düşmektedir. Çalışma verilerimiz, anonim şekilde toplanması nedeniyle aylık kesin hasta sayıları şeklinde raporlanmamıştır. Bununla birlikte, vaka kayıtlarımızın büyük bölümünün Aralık, Ocak ve Şubat aylarından elde edildiği gözlenmiş, yaz aylarında ise bütün ciddiye gruplarından çok az sayıdaki hasta çalışmaya dâhil edilebilmiştir. “Kontrol” grubunun nötrofil değerleri diğer gruplara göre daha düşük bulunmuştur. Ciddiyet skoru arttıkça nötrofil değerleri de artmaktadır. Kontrol grubundan “ağır” grubuna doğru nötrofil değerleri artmaktadır. Nötrofil değerleri bakımından ciddiye skorları grupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$). Lenfosit değerleri bakımından ciddiye skorları grupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$). Ciddiyet skoru arttıkça lenfosit değerleri azalmaktadır. NLR değerleri bakımından ciddiye skorları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$). “Kontrol” grubunun NLR değerleri diğer gruplara göre daha düşük bulunmuştur. Ciddiyet skoru arttıkça NLR değerleri de artmaktadır. “Kontrol” grubundan “ağır” grubuna doğru NLR değerleri artmaktadır. CRP değerleri bakımından ciddiye skorları grupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$). Ciddiyet skoru arttıkça CRP değerleri de artmaktadır. WBC değerleri bakımından ciddiye skorları grupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$). “Kontrol” grubunun WBC değerleri diğer gruplara göre daha düşük bulunmuştur. PLT değerleri bakımından ciddiye skorları grupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.055$). MPV değerleri bakımından ciddiye skorları grupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.0842$). Kontrol grubunun PLR değerleri diğer gruplara göre daha düşük bulunmuştur. Ciddiyet skoru arttıkça PLR değerleri de artmaktadır. “Kontrol” grubundan “ağır” grubuna doğru PLR değerleri artmaktadır. PLR değerleri bakımından ciddiye skorları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$).

“Kontrol” grubunun nötrofil %’si değerleri diğer gruplara göre daha düşük bulunmuştur. Ciddiyet skoru arttıkça nötrofil %’si değerleri de artmaktadır. “Kontrol” grubundan “ağır” grubuna doğru nötrofil %’si değerleri artmaktadır. Nötrofil %’si değerleri bakımından ciddiye skorları grupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır($p<0.001$). Lenfosit %’si değerleri bakımından ciddiye skorları grupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır($p<0.001$). Ciddiyet skoru arttıkça lenfosit %’si değerleri azalmaktadır. Ciddiyet skoru arttıkça hastane kalış süresi (gün) değerleri artmaktadır. Hastanede kalış süresi (gün) değerleri bakımından ciddiye skorları grupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır($p<0.001$). Ordinal lojistik regresyon analizine göre hastanede kalış süresi ($OR = 39,4$; $p < 0,001$) ve CRP ($OR = 1,06$; $p = 0,005$) bronşiolit ciddiyetiyle bağımsız olarak ilişkili bulundu; yaş koruyucu faktör olarak seyretti ($OR = 0,92$; $p = 0,031$). Buna karşın NLR ve diğer hematolojik indeksler çok değişkenli modelde istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$). ROC analizinde tanımlanan $NL > 0,765$ cut-off’u, çok değişkenli modelde bağımsız istatistiksel anlamını korumadı. Hastanede kalış süresi şiddete paralel biçimde artmaktadır: hafif ≈ 0 gün, orta ≈ 4 gün, ağır ≈ 10 gün ($p < 0.001$). PICU yatışı sadece ağır grupta vardır (ort. 5.4 gün).



Şekil 4.1: Gruplar Arası Biyobelirteç Farkı.

Tablo 4.1: Tanımlayıcı İstatistikler ve Ciddiyet Skor Gruplarına Göre Karşılaştırmalar.

	Total n=261	Kontrol n=49	Hafif n=68	Orta n=103	Ağır n=41	p†
Yaş, (ay)	10.23± 6.77 10(1-30)	12.04± 5.31a 12.0(2.0-24.0)	11.73± 7.14a 11.5(1.0-30.0)	8.97± 5.90b 8.0(1.0-24.0)	8.73± 8.74b 5.5(1.0-30.0)	0.001
Nötrofil	5722.41± 4377.12 4410(780-21240)	2513.27± 1445.23a 2060(950-7140)	6286.9± 4046.01b 5580(780-17800)	6387.57± 4423.33b 5450(800-19060)	6950.49± 5373.29b 4600(1050-21240)	<0.001
Lenfosit	5205.33± 2531.62 4920(840-16290)	6355.92 ± 1970.96a 6090(2730-10340)	5314.26± 2404.78b 5085(1470-11570)	5181.26± 2829.25b 4680(840-16290)	3710.0± 1721.66c 3360(1010-7430)	<0.001
NLR	1.53± 1.68 0.9(0.09-10.98)	0.40± 0.22a 0.32(0.14-1.16)	1.61± 1.63b 1(0.09-8.4)	1.66± 1.57b 1.29(0.13-10.98)	2.38± 2.27c 1.39(0.19-9.47)	<0.001
CRP	14.58± 25.76 3.5(0.3-245)	-	11.17± 13.49a 2.5(2-62.3)	19.22± 32.84ab 7.3(1-245)	23.02± 30.53b 10.3(0.3-110.1)	<0.001
WBC	12279.32± 4957.46 11420(4.02-29910)	9962.24± 3112.10a 9460(4680-18660)	13165.58± 4210.59b 12565(4410-24890)	12982.23± 5244.38b 12820(2330-27690)	11812.78± 6235.91b 10420(4.02-29910)	<0.001
PLT	398440.61± 132572.56 374000(101000- 960000)	366693.88± 104899.19a 338000(245000- 746000)	393117.65± 144967.06ab 382000(124000- 960000)	407359.22± 134089.36ab 385000(101000- 940000)	422804.88± 133754.29b 415000(167000- 704000)	0.055
MPV	9.68± 0.77 9.6(7.9-12.2)	9.60± 0.75 9.7(7.9-11.1)	9.62± 0.78 9.6(8.2-11.6)	9.70± 0.67 9.6(8.0-11.6)	9.84± 0.98 9.9(8.2-12.2)	0.842
PLR	101.95± 104.47 79.8(1.6-1425)	63.42± 20.26a 68.1(18.4-106.4)	85.86± 53.0ab 68.15(8.6-290)	114.32± 145.41bc 84.9(1.6-1425)	143.58± 86.02c 112.9(38.6-369.6)	<0.001
Nötrofil %	43.15± 20.18 40.6(7.7-90.6)	24.59± 8.48a 22.7(10.9-45.9)	44.69± 19.07b 41.8(7.7-83.9)	46.98± 19.93bc 49.5(10.6-90.6)	53.13± 19.33c 49.8(14.3-86.7)	<0.001
Lenfosit %	45.42± 19.26 44.9(8-92)	64.20± 9.17a 66.0(39-78)	43.36± 18.78b 43.05(10-92)	41.83± 18.42b 37.1(8-81)	35.41± 16.76c 35.2(9-72)	<0.001
Hastane kalış süresi (gün)	3.25± 4.42 1.0(0.0-24.0)	-	0.07± 0.39a 0.0(0.0-3.0)	4.18± 2.62b 4.0(1.0-12.0)	10.22± 5.37c 9.0(2.0-24.0)	<0.001
Yoğun bakım Yatış süresi (gün)	-	-	-	-	5.42± 3.40 5.0(1.0-14.0)	-

Değerler Ort ± SS ve altında medyan (min–maks) olarak verilmiştir. Gruplar: kontrol (n=49), hafif (n=68), orta (n=103), ağır (n=41). Karşılaştırma p†: Kruskal–Wallis ile, ikili karşılaştırmalar Mann–Whitney U ile yapılmış; Bonferroni için 0.05/ikili karşılaştırma sayısı (=6) kullanılmıştır. Aynı harfle gösterilen gruplar arasında fark yoktur (p>Bonferroni eşiği). CRP yalnız bronşiolit gruplarında değerlendirilmiştir (Toplam istatistikler CRP için n=212). Birimler: WBC, nötrofil, lenfosit, PLT /µL (mutlak sayı); MPV fL; CRP mg/L; NLR ve PLR oransal. p- değerleri üç ondalıklı raporlanmış, 0.001’in altı p<0.001 olarak yazılmıştır.

Hastaların ciddiyet skoru üzerine etkisi olan faktörleri belirlemek için yapılan Ordinal logistik regresyon analiz sonuçları Tablo 4.2 ve 4.3’te verilmiştir. Bu sonuçlara göre ordinal logistik regresyon Modelinin uyum ölçüt sonuçlarına göre model, veriye iyi bir uyum sağlamaktadır (Deviance/df =0.889, Pearson/df = 1.012, AIC (Akaike Bilgi Kriteri) = 688.674 ve BIC (Bayesian Bilgi Kriteri) = 699.344).

Eşik değerler, bağımlı değişkenin kategoriler arasındaki geçiş olasılıklarını tanımlar. Bu katsayılar, bağımsız değişkenlerin ortalama etkisi altında, belirli bir kategoride kalma veya bir üst kategoriye geçme sınırlarını belirtir. Kontrol kategorisinde kalma olasılığı daha yüksektir. Bu eşik değeri istatistiksel olarak anlamlı değildir ($B=6.738$, $P=0.318$). “Hafif” grubundan “orta” grubuna geçiş eşik değerine ait katsayı işaretinin pozitif olması ve katsayının büyük olması hafif kategorisinde kalma olasılığının oldukça yüksek olduğunu göstermektedir. Bu eşik değeri de istatistiksel olarak anlamlı değildir ($B=12.042$, $p=0.076$). “Orta” grubundan “ağır” grubuna geçiş değerine ait eşik değeri istatistiksel olarak anlamlıdır ve oldukça büyüktür. Bu eşik değeri “orta” kategorisinde kalma olasılığının çok yüksek olduğunu ve “orta” kategorisinden “ağır” kategoriye geçişin oldukça zor olduğunu göstermektedir. Eşik değerlerine ait B katsayıları sırasıyla $6.738 < 12.042 < 54.3666.738$ şeklinde artmaktadır. Bu kategoriler arasındaki geçişlerin zorluk düzeyini göstermektedir. Kontrol grubundan “hafif” ve “orta” grubuna geçişlerin “orta” grubundan “ağır” grubuna geçişe nazaran daha kolay olduğunu göstermektedir. “orta”dan “ağır” kategoriye geçiş ise en zoru olup güçlü bir bağımsız değişken etkisi gerektirmektedir.

Bağımsız değişkenlere ait katsayılar incelendiğinde hastaların hastanede kalış süresinin artmasının, hastaların ciddiye skor gruplarında daha yüksek kategorilere geçmesinde etkili bir faktör olduğu; hastanede kalış süresindeki 1 günlük artışın, daha ağır kategorilere geçiş olasılığını arttırdığı ($B=3.673$, $p=0.000$, 95% C.I. 2,393-4,953); CRP düzeyindeki bir birimlik artışın daha ağır kategoriye geçiş olasılığını arttırdığı tespit edildi ($B=0.061$, $p=0.005$, 95% C.I. 0.018-0.104). Yaş değişkenine ait regresyon katsayısının işaretinin negatif olması yaşın artmasının hastaların daha ağır kategorilere geçme olasılığını düşürdüğünü göstermektedir ($B=-0.082$, $p=0.031$, 95% CI=-0.156—0.007). Tablo 4.3’te verilen diğer bağımsız değişkenlerin ciddiye skor grupları üzerine etkilerinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ve bunların kategoriler arası geçişlere etkilerinin olmadığı tespit edildi ($p>0.05$).

Sonuç olarak hastanede kalış süresinin yüksek kategorilere geçişte baskın etkiye sahip olduğu; CRP’nin daha hafif bir etkisi olmakla birlikte anlamlı olduğu; yaşın, daha düşük kategorilerde kalmayı destekleyen tek anlamlı değişken olduğu tespit edildi.

PLT ve MPV değerleri dört grup (kontrol, hafif, orta, ağır) arasında karşılaştırıldığında, farklar PLT için fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.055$), MPV için de anlamlı fark saptanmadı ($p=0.842$). Bronşiolit ciddiye alt grupları (hafif-orta-ağır) arasında hem PLT

hem MPV açısından anlamlı fark izlenmedi. PLT değerlerinde ise kontrol grubuna kıyasla bronşiolit gruplarında yükselme eğilimi gözlemlense de bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Tablo 4.2: Ordinal Logistik Regresyon Analizi Sonuçları (Eşik Değişkenler İçin).

Eşik	B	SE	Wald χ^2	p
Kontrol→Hafif	6.738	6.753	0.996	0.318
Hafif→Orta	12.042	6.795	3.140	0.076
Orta→Ağır	54.366	10.697	25.831	<0.001

B: katsayı; SE: standart hata; Wald χ^2 : Wald istatistiği Eşik değerleri (cut-point) model sabitleridir, klinik olarak yorumlanmaz ve OR hesaplanmaz.

Tablo 4.3: Ordinal Logistik Regresyon Analizi Sonuçları (Bağımsız Değişkenler İçin).

Bağımsız Değişkenler	B	Std.Hata	Wald	p	B için %95 GA Alt	B için %95 GA Üst	OR = e ^B	OR için %95 GA Alt	OR için %95 GA Üst
Nötrofil (×10 ³ /μL)	-0,001	0,001	2,13	0,144	-0,002	0	0,999	0,998	1
Lenfosit (×10 ³ /μL)	-0,001	0,001	1,262	0,261	-0,002	0,001	0,999	0,998	1,001
NLR	0,066	0,4	0,027	0,869	-0,719	0,851	1,068	0,487	2,342
CRP (mg/L)	0,061	0,022	7,765	0,005	0,018	0,104	1,063	1,018	1,11
WBC (×10 ³ /μL)	0,001	0,001	2,163	0,141	0	0,002	1,001	1	1,002
MPV (fL)	0,278	0,291	0,912	0,34	-0,292	0,848	1,32	0,747	2,335
PLT/Lenfosit	-0,002	0,007	0,086	0,77	-0,017	0,012	0,998	0,983	1,012
Nötrofil (%)	0,113	0,077	2,166	0,141	-0,038	0,264	1,12	0,963	1,302
Lenfosit (%)	0,004	0,058	0,004	0,947	-0,109	0,117	1,004	0,897	1,124
Hastanede kalış süresi (gün)	3,673	0,653	310,647	0	2,393	4,953	39,37	10,946	141,599
Yaş (ay)	-0,082	0,038	40,635	0,031	-0,156	-0,007	0,921	0,856	0,993
Cinsiyet [erkek=1]	-0,585	0,465	1,579	0,209	-1,496	0,327	0,557	0,224	1,387

B: katsayı; SE: standart hata; Wald χ^2 : Wald istatistiği; OR = e^B. %95 GA(OR) = e^(B ± 1.96×SE). OR>1 üst ciddiyet kategorilerinde olma olasılığını artırır; OR<1 azaltır. Birim artışlar: CRP (mg/L), WBC (×10³/μL), MPV (fL), yaş (yıl), hastanede kalış süresi (gün).

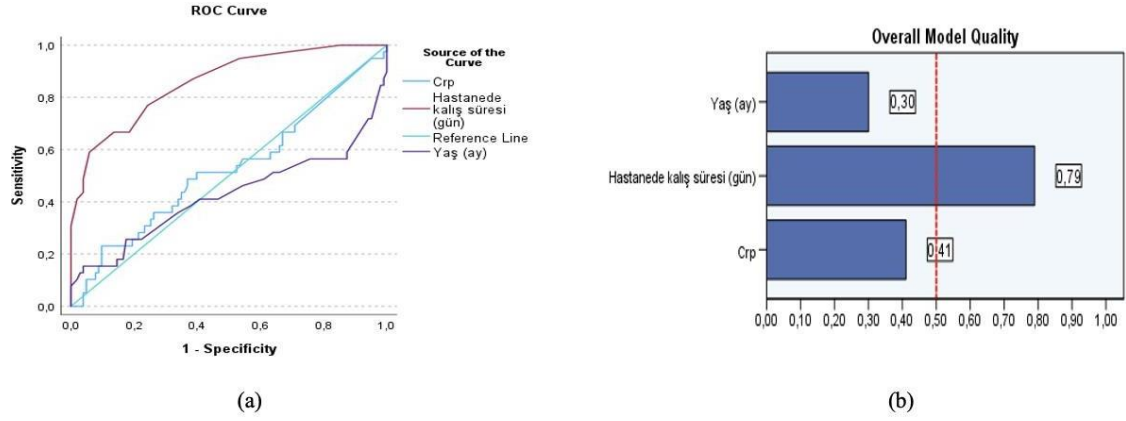
Ordinal lojistik regresyon analizinde hastanede kalış süresi bronşiolit üst ciddiyet kategorilerinde olma olasılığını her 1 günlük artış için 39.37 kat arttırdı (%95 GA: 10.95–141.60; $p<0.001$). CRP'deki her 1 mg/L artış için olasılık %6 artış gösterdi (OR=1.063; %95 GA: 1.018–1.110; $p=0.005$). Yaş ise her 1 yıl artışta olasılığı %7.9 azalttı (OR=0.921; %95 GA: 0.856–0.993; $p=0.031$). Diğer değişkenlerde %95 güven aralıklarının 1'i içermesi ve $p>0.05$ olması nedeniyle istatistiksel anlamlılık saptanmadı. Eşik (cut-point) katsayıları model uyumu için verilmiş olup klinik olarak yorumlanmamıştır.

Ordinal logistik regresyon analizinin neticesinde ciddiyet skoruna göre hastaların üst gruplara geçmesi üzerine etkili olan faktörlere ait bir cut-off değeri olup olmadığını tespit etmek için ROC analizi yapılmıştır. ROC analizi yapılırken hastaların “orta” gruptan “ağır” gruba geçişi ile ilgili yapılan ROC analizine ait ROC eğrisi Şekil 4.2a'da, modelin anlamlılığı Şekil 4.2b'de ve bu eğrilere ait katsayılar Tablo 4.4'te verilmiştir. Tablo 4.4'te verilen AUC değerlerinin anlamlılığı ve Şekil 4.2 incelendiğinde hastanede kalış süresinin hastaların ciddiyet skoruna göre “orta” gruptan “ağır” gruba geçişine ait anlamlı cut-off değerine sahip olduğu tespit edilmiştir. Hastanede kalış süresinin “orta” gruptan “ağır” gruba geçişe ait cut-off değeri 5.5 gündür. Bu değere ait duyarlılık (sensitivity) değeri % 77.0, özgüllük (specifity) değeri %75.7'dir. CRP ve yaş değişkenleri anlamlı cut-off değeri vermemiştir.

Tablo 4.4: Ciddiyet Skoru ROC Analiz Sonuçları.

	AUC±SE	95% CI	p	Cut-off value	Sensitivity	Specificity
Ciddiyet Skoru						
Hastanede kalış süresi	0.859±0.035	0.790-0.927	<0.001	>5.5	77.0	75.7
CRP	0.523±0.057	0.411-0.634	0.693			
Yaş	0.424±0.063	0.300-0.548	0.228			

AUC: Area under the curve; SE: Standart Error; CI: Confidence Interval



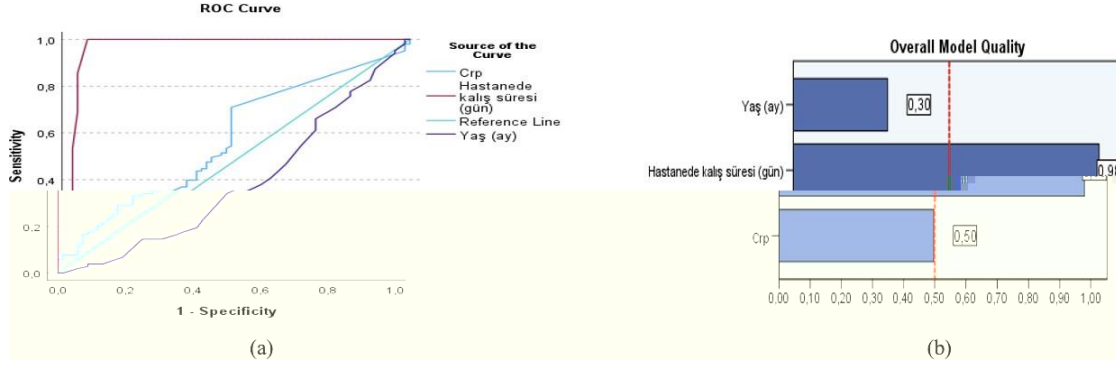
Şekil 4.2: Ciddiyet Skoru Modellerinin Performansı. (a) CRP, yaş (ay) ve hastanede kalış süresi (gün) değişkenlerinin ROC eğrileri ve referans doğrusu. (b) Değişkenlere göre genel model kalitesi (AUC); kesikli çizgi 0,50 eşik değerini göstermektedir.

“Hafif” gruptan “orta” gruba geçiş ile ilgili yapılan ROC analizine ait ROC eğrisi Şekil 4.3a’da modelin uyumuna ait grafik Şekil 4.3b’de ve bu eğrilere ait katsayılar Tablo 4.5’te verilmiştir. Tablo 4.5’te verilen AUC değerlerinin anlamlılığı ve Şekil 4.3 incelendiğinde hastanede kalış süresinin hastaların ciddiyet skoruna göre “hafif” gruptan “orta” gruba geçişe ait anlamlı cut-off değerine sahip olduğu tespit edilmiştir. Hastanede kalış süresine ait cut-off değeri 1.5 gündür. Bu değere ait duyarlılık değeri %85.4, özgüllük değeri %98.5’tir. CRP ve yaş değişkenleri anlamlı cut-off değeri vermemiştir.

Tablo 4.5: Ciddiyet Skoru ROC Analiz Sonuçları.

	AUC±SE	95% CI	p	Cut-off value	Sensitivity	Specificity
Ciddiyet Skoru						
Hastanede kalış süresi	0.992±0.006	0.980-1.000	<0.001	>1.5	85.4	98.5
CRP	0.584±0.045	0.497-0.672	0.059			
Yaş	0.391±0.045	0.302-0.479	0.055			

AUC: Area under the curve; SE: Standart Error; CI: Confidence Interval



Şekil 4.3: Ciddiyet Skoru Modellerinin Performansı. (a) CRP, yaş (ay) ve hastanede kalış süresi (gün) değişkenlerine ait ROC eğrileri ve referans doğrusu; (b) Değişkenlere göre genel model kalitesi (AUC) çubuk grafiği; kesikli çizgi 0,50 eşik değerini göstermektedir.

Ciddiyet skoru gruplarını öngörmeye NLR'nin tanısıl gücünü değerlendirmek amacıyla yapılan ROC analizleri sonucunda hem kontrol grubundan hafif gruba hem de kontrol grubundan ağır gruba geçişler açısından istatistiksel olarak anlamlı cut-off değerleri saptanmıştır.

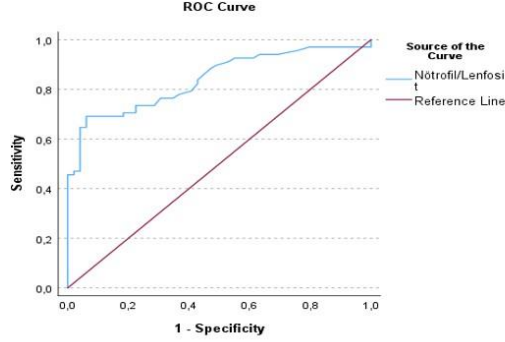
Kontrol grubundan hafif gruba geçiş için yapılan analizde, NLR için saptanan cut-off değeri >0.615 olarak belirlenmiştir. Bu eşik değerin duyarlılığı %70.6, özgüllüğü ise %81.6 olarak hesaplanmıştır. ROC eğrisi altında kalan alan (AUC) 0.839 ± 0.036 olup, %95 güven aralığı 0.768–0.910 ve p değeri <0.001 olarak bulunmuştur. Bu bulgular, NLR'nin hafif düzeyde ciddiye gösteren olguları ayırt etmede anlamlı bir biyobelirteç olduğunu gösterebilmektedir. İlgili istatistiksel verilere Tablo 4.6, ROC eğrisine Şekil 4.4a, model anlamlılığına ilişkin grafik ise Şekil 4.4b'de yer almaktadır.

Kontrol grubundan ağır gruba geçiş için yapılan ROC analizinde ise NLR için cut-off değeri >0.765 olarak saptanmıştır. Bu eşik değerde duyarlılık %80.5, özgüllük ise %95.9 olarak belirlenmiştir. AUC değeri 0.923 ± 0.031 olup, %95 güven aralığı 0.862–0.983, p değeri ise <0.001 'dir. Bu değerler, NLR'nin ileri düzeyde ciddiye olan olguları ayırt etmek için yüksek doğrulukta bir ayırt edici olduğunu göstermektedir. Bu analizle ilişkili veriler Tablo 4.7, ROC eğrisi Şekil 4.5a'da, model anlamlılık grafiği ise Şekil 4.5b'de sunulmuştur.

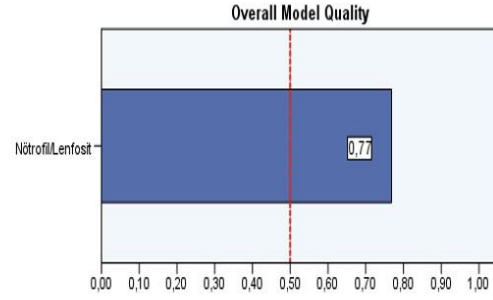
Tablo 4.6: Ciddiyet Skoru ROC Analiz Sonuçları.

	AUC±SE	95% CI	p	Cut-off value	Sensitivity	Specificity
Ciddiyet Skoru						
NLR	0.839±0.036	0.768-0.910	<0.001	>0.615	70.6	81.6

AUC: Area under the curve; SE: Standart Error; CI: Confidence Interval



(a)

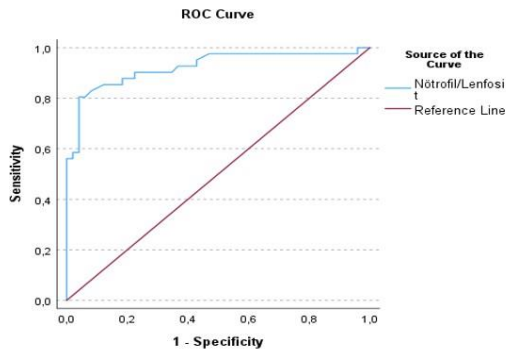


(b)

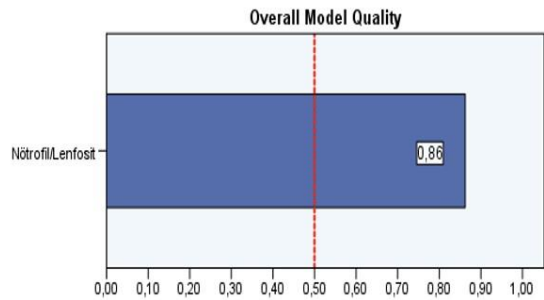
Şekil 4.4: NLR ile Bronşiolit Ciddiyeti — (a) ROC Eğrisi (pozitif sınıf = hafif); (b) Model Kalitesi.**Tablo 4.7:** Ciddiyet Skoru ROC Analizi Sonuçları.

	AUC±SE	95% CI	p	Cut-off value	Sensitivity	Specificity
Ciddiyet Skoru						
NLR	0.923±0.031	0.862-0.983	<0.001	>0.765	80.5	95.9

AUC: Area under the curve; SE: Standart Error; CI: Confidence Interval

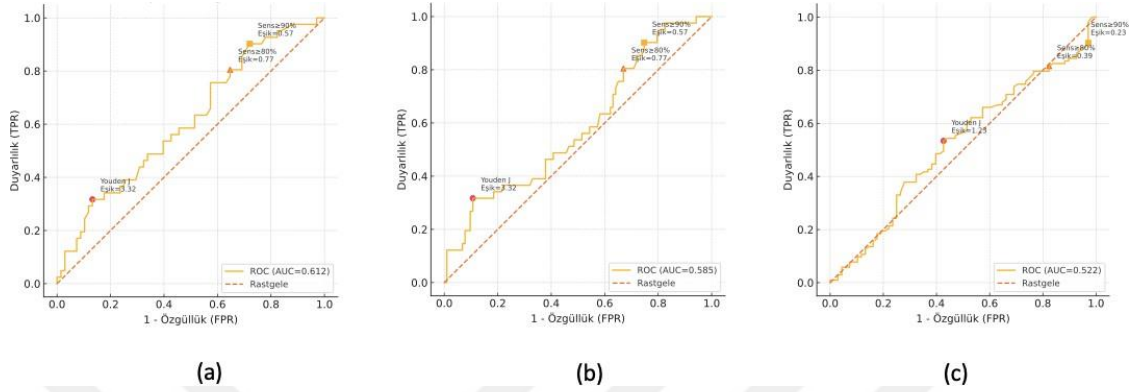


(a)



(b)

Şekil 4.5: NLR (Nötrofil/Lenfosit) ile Bronşiolit Ciddiyet Skoru — (a) ROC Eğrisi (pozitif sınıf = ağır); (b) Model Kalitesi.



Şekil 4.6: NLR İçin ROC Eğrileri — (a) Hafif–Ağır (pozitif sınıf = ağır), (b) Orta–Ağır (pozitif sınıf = ağır), (c) Hafif–Orta (pozitif sınıf = orta).

Bronşiolit alt grup karşılaştırmaları (hafif–orta, orta–ağır, hafif–ağır) için NLR’nin ayırt ediciliği ek ROC analizi ile değerlendirildi. En iyi eşik değerleri Youden J indeksi ile seçildi. AUC için %95 güven aralıkları 4000 tekrar bootstrap ile hesaplandı; AUC’nin 0.5’ten büyük olması için iki yönlü bootstrap p-değeri raporlandı. Analizde yalnızca bronşiolit olguları kullanıldı; kontrol grubu hariç tutuldu. NLR’nin bronşiolit şiddeti alt gruplarını ayırt etme performansı için yapılan ek yüksek duyarlılık analizlerinde şunlar tespit edilmiştir:

- Şekil 4.6c’de hafif–orta ayrımında (pozitif=orta; AUC=0.522), duyarlılık $\geq$ %90 hedefinde $NLR \geq 0.23$ ile duyarlılık %90.3, özgüllük %2.9; duyarlılık $\geq$ %80 hedefinde $NLR \geq 0.39$ ile duyarlılık %81.6, özgüllük %17.6 bulundu. Referans Youden J eşiği $NLR=1.23$ olup duyarlılık %53.4, özgüllük %57.4 idi.
- Şekil 4.6b’de orta–ağır ayrımında (pozitif=ağır; AUC=0.585), duyarlılık $\geq$ %90 için $NLR \geq 0.57$ ile duyarlılık %90.2, özgüllük %25.2; duyarlılık $\geq$ %80 için $NLR \geq 0.77$ ile duyarlılık %80.5, özgüllük %33.0 saptandı. Youden J eşiği $NLR=3.32$ (duyarlılık %31.7, özgüllük %89.3).
- Şekil 4.6a’da hafif–ağır ayrımında (pozitif=ağır; AUC=0.612), duyarlılık $\geq$ %90 için $NLR \geq 0.57$ ile duyarlılık %90.2, özgüllük %27.9; duyarlılık $\geq$ %80 için $NLR \geq 0.77$ ile duyarlılık %80.5, özgüllük %35.3 hesaplandı. Youden J eşiği yine $NLR=3.32$ olup duyarlılık %31.7, özgüllük %86.8 idi.

Bu sonuçlar, özellikle ağır grubu içeren karşılaştırmalarda Youden J eşiğinin seçiciliği arttırdığını, buna karşılık klinik olarak duyarlılığın önceliklendirildiği senaryolarda daha düşük özgüllük pahasına daha düşük NLR eşiklerinin tercih edilebileceğini göstermektedir. NLR, bronşiolit alt grupları arasında sınırlı ayırım sağlamıştır (AUC $\approx$ 0.52–0.61); bu durum, gruplar arası medyan farklarına rağmen dağılımların örtüşmesi ile uyumludur.

PLR'nin AUC'si, ağır grubu içeren karşılaştırmalarda NLR'den yüksek bulunmuştur (Tablo 4.8).

Tablo 4.8: NLR vs PLR (AUC) — DeLong Karşılaştırması

Karşılaştırma	n (pozitif/negatif)	AUC (NLR) [95% GA]	AUC (PLR) [95% GA]	Δ AUC (PLR– NLR) [95% GA]	DeLong Z	p (iki yönlü)
Hafif–Orta (pozitif=Orta)	103 / 68	0.522 [0.426– 0.619]	0.585 [0.489– 0.682]	0.063 [–0.017– 0.143]	–1.540	0.124
Orta–Ağır (pozitif=Ağır)	41 / 103	0.585 [0.440– 0.730]	0.652 [0.507– 0.797]	0.067 [–0.053– 0.187]	–1.092	0.275
Hafif–Ağır (pozitif=Ağır)	41 / 68	0.612 [0.485– 0.739]	0.733 [0.607– 0.860]	0.121 [0.011– 0.232]	–2.147	0.032

Yalnızca hafif–ağır ayrımında PLR, NLR'ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek AUC verdi (Δ AUC=0.121; p=0.032).

Hafif–orta ve orta–ağır karşılaştırmalarında AUC farkları anlamlı olmadığı (p>0.05) ve her iki belirtecin de ayırt ediciliğinin sınırlı olduğu tespit edildi.

Tablo 4.9: NLR vs PLR (ROC–AUC) Kontrol ve Şiddet Alt Grupları Karşılaştırması.

Karşılaştırma	NLR AUC	PLR AUC	Daha iyi
Kontrol vs Hafif	0.839	0.601	NLR
Kontrol vs Ağır	0.923	0.845	NLR

Tablo 4.9’de kontrole karşı bronşiolit olgularını ayırt etmede NLR “iyi–mükemmel” arası performans gösterirken ($AUC \approx 0.84\text{--}0.92$), PLR daha zayıf kalıyor ($AUC \approx 0.60\text{--}0.85$).



5. TARTIŞMA VE SONUÇ

5.1. Ana Bulguların Değerlendirilmesi

Bu çalışmada Akut Bronşiolit Ciddiyet Skoru (Modifiye Tal skorlaması) ile nötrofil/lenfosit oranı (NLR) başta olmak üzere çeşitli laboratuvar parametreleri arasındaki ilişkiyi değerlendirildi. Çalışmada, akut bronşiolit tanısıyla takip edilen çocuklar “hafif”, “orta” ve “ağır” olarak üç gruba ayrıldı ve bu gruplar da kontrol grubuyla karşılaştırıldı. Elde edilen verilerin ışığında, bronşiolit ciddiyetiyle ilişkili olabilecek laboratuvar ve demografik faktörler de Ordinal Lojistik Regresyon Analizi ile incelendi.

- Univaryant analiz sonuçları, bronşiolit ciddiyeti arttıkça nötrofil değerlerinin, NLR ve CRP seviyelerinin anlamlı düzeyde yükseldiğini, buna karşın lenfosit sayılarının azaldığını göstermektedir. Bu durum, klinik pratikte de gözlemlendiği gibi, inflamasyonun şiddeti arttıkça nötrofil bazlı yanıtın güçlendiğini ve buna paralel olarak lenfosit sayısının görece azaldığını düşündürmektedir.
- Ordinal lojistik regresyon ise, hasta yaşının artmasıyla ağır bronşiolit kategorisine geçiş olasılığının azaldığını; hastanede yatış süresi ve CRP artışının ise daha ağır bronşiolit tablosuyla anlamlı şekilde ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu sonuç, yaşça küçük infantların klinik seyir açısından daha dikkatle izlenmesi gerektiğini ve CRP yüksekliği ile uzun hastane yatışının olumsuz klinik gidişata işaret edebileceğini göstermektedir.
- NLR, univaryant analizlerde anlamlı farklılık göstermesine rağmen, model içerisine CRP ve hastanede kalış süresi gibi diğer değişkenlerin girmesiyle birlikte etkisini yitirmiştir ($p>0.05$). Bu durum, multipl (çok değişkenli) analiz yapıldığında CRP ile hastanede kalış süresinin baskın çıktığını, NLR’nin bu iki değişken kadar güçlü bir bağımsız belirteç olmadığını düşündürmektedir. NLR cut-off’ı tek parametre olarak yetersizdir; CRP ve yatış süresiyle kombine edilmesi daha doğru olacaktır. NLR’nin klinik alarm eşiği olarak önerilebileceği düşünülebilir. Ancak çok değişkenli model bu kesim noktasının bağımsız gücünü doğrulamadı. Ayrıca bronşiolit şiddeti alt gruplarını ayırt etmede tek başına sınırlı kalmıştır. Bu nedenle NLR, CRP ve yatış süresi gibi göstergelerle birlikte kombine edilerek kullanılabilir.

- Akut bronşiolit ciddiyet skorunun, çalışmada çocukların klinik gidişatını tutarlı biçimde yansıtan güvenilir bir çerçeve sunduğu görüldü. Skor yükseldikçe nefes darlığı ve oksijen gereksiniminin belirginleştiği, hastanede kalış süresi uzadığı ve özellikle en küçük infantların tabloya karşı daha hassas olduğu görüldü. Böylece pediatristler, skoru kullanarak yoğun bakım ihtiyacını henüz başvuru anında öngörebilecek pratik bir araç elde etmektedirler.
- Tam kan sayımından hesaplanan nötrofil/lenfosit oranı ise hem hafif olguları erken dönemde ayırt etmede hem de ağırlaşma riski yüksek olguları önceden belirlemede iki aşamalı bir “erken uyarı aracı” vazifesi gördüğü söylenebilir. Daha düşük eşik, hafif olguları ayırmaya yardım ederken, biraz daha yüksek düzeye çıkan oran ağırlaşma ihtimalini erkenden göstermiştir. Bu yükseliş ciddiyet skorundaki kötüleşmeyle (hafif-ağır) yan yana ilerlemiştir ve uzamış yatışla yakından ilişki göstermiştir. Böylece birkaç kan değeri parametresinin, poliklinikte gereksiz yatışların önünü kesmeye; acil serviste ise yoğun bakım hazırlığını erkenden başlatmaya imkân tanıyabileceği düşünülebilir.
- Diğer laboratuvar göstergeleri arasında C-reaktif proteinin özellikle ağır grupta öne çıkması dikkat çekiciydi; yine de modelde belirleyici olan unsurun klinik izlemi temsil eden yatış süresi olduğu görüldü. Bu bulgu, sayısal kestirimlerin ötesinde, hasta başı değerlendirmenin hala vazgeçilmez olduğunu hatırlatmaktadır.
- Sonuç olarak, klinik ciddiyet skoru ile nötrofil/lenfosit oranının birlikte değerlendirilmesi, hem başvuruda hem de izlem boyunca riskin daha iyi anlaşılmasına yardımcı olabilir. Basit bir hemogramdan elde edilen bu oran, klinik değerlendirme ve skorlamayla birleştirildiğinde, hangi çocuğun evde izlenebileceği ya da yakın takip gerektirdiği konusunda düşük maliyetli ve kolay ulaşılabilir bir destek sunabilir. NLR’nin tek başına değil, diğer klinik bulgularla birlikte yorumlanması gerekmektedir.

5.2. Literatürle Karşılaştırma

Pek çok çalışma, NLR’nin bronşiolit ve diğer alt solunum yolu enfeksiyonlarında inflamasyonun ciddiyetini ve seyrini değerlendirmede kullanılabileceğini göstermektedir: Öner ve arkadaşlarının sistematik derlemesinde, RSV’li çocuklarda çok sayıda biyobelirtecın bronşiolit şiddetiyle ilişkisi özetlenmiştir, NLR gibi hücresel yanıt göstergelerinin şiddetle bağlantısı vurgulanmıştır (193). Burrack ve arkadaşları tek merkezli kohort çalışmalarında NLR/MLR çeyreklerine göre yapılan analizde en yüksek çeyrekte yer

alan çocukların PICU kabul riskinin arttığını bildirmiştir, bu çalışmada en yüksek NLR değerlerine sahip çocukların yoğun bakım ünitesine (PICU) yatış oranları daha yüksek bulunmuştur; çalışma, bu biyobelirtecın kullanımının özellikle ciddi vakaların erken tanınmasında yardımcı olabileceğini, böylece uygun müdahalelerin zamanında yapılmasını sağlayacağını belirtmiştir (8). Öte yandan bazı çalışmalar da NLR'nin bronşiolit ve benzeri hastalıklarda hastalık şiddetiyle her zaman paralel artmadığını veya prognostik değerinin sınırlı olabileceğini göstermektedir; özellikle Gambadauro ve ark., bronşiolitli infantlarda NLR dahil çeşitli inflamatuvar indekslerin hastalık şiddetiyle ilişkisini değerlendirmiş ve NLR'nin hastanede kalış süresi dışında diğer şiddet göstergeleriyle anlamlı bir ilişki göstermediğini bildirmiştir (91). Ayrıca, Prozan ve ark., NLR'nin RSV ve influenza enfeksiyonlarında kötü klinik sonuçlarla anlamlı bir ilişki göstermediğini, bu ilişkinin esas olarak COVID-19'da belirgin olduğunu belirtmiştir (194). Kirsebom ve ark. ise, RSV enfeksiyonunda nötrofillerin hastalık şiddeti veya viral yük üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığını deneysel olarak göstermiştir (195). Bu bulgular, NLR'nin bronşiolit ve bazı diğer solunum yolu enfeksiyonlarında hastalık şiddetini öngörmeye her zaman güvenilir bir biyobelirteç olmadığını ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak, NLR'nin bronşiolit ve bazı diğer hastalıklarda hastalık şiddetiyle paralel olarak artmadığını veya prognostik değerinin sınırlı olduğunu savunan çalışmalar da mevcuttur. Bu çalışmada NLR, univaryant analizlerde bronşiolit ciddiyetiyle anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur. Ancak çok değişkenli analizde CRP ve hastanede kalış süresi modele dahil edildiğinde, NLR bağımsız anlamlılığını kaybetmiştir; ayrıca bronşiolit şiddet gruplarını ayırt etmede tek başına sınırlı kalmıştır. Bu bulgu, NLR'nin tek başına güçlü bir belirteç olmadığını; ancak özellikle CRP ve klinik parametrelerle birlikte kullanıldığında bronşiolit şiddetini öngörmeye faydalı olabileceğini göstermektedir.

Bronşiolit hastalığında platelet/lenfosit oranı (PLR)'nın hastalık ciddiyetini değerlendirmede kullanılabilirliği, son yıllarda araştırılmıştır. Gambadauro ve ark.'nın çalışmasında, PLR yüksekliği yalnızca hastanede kalış süresinin uzaması (≥ 6 gün) ile anlamlı ilişki göstermiş, diğer ciddi klinik sonuçlarla (yoğun bakım gereksinimi, ventilasyon desteği, intravenöz rehidrasyon) anlamlı bir ilişki saptanmamıştır; NLR ise bu çalışmada hiçbir şiddet göstergesiyle anlamlı korelasyon göstermemiştir (91). Bronşiolit özelinde yapılan diğer bazı çalışmalarda, PLR'nin klinik şiddet öngörüsünde NLR'ye üstün olmadığı ve her iki parametrenin de hastalık ciddiyetini tek başına güvenilir şekilde öngörmeye yetersiz olduğu gösterilmiştir; özellikle RSV bronşiolitinde, NLR'nin kötü klinik sonuçlarla

anamlı bir ilişki göstermediği, PLR'nin ise bronşiolit şiddetini öngörmeye ek bir avantaj sunmadığı bildirilmiştir (196). Ayrıca, PLR ve NLR'nin bronşiolit gibi spesifik viral enfeksiyonlarda prognostik değerinin sınırlı olduğu, COVID-19 gibi enfeksiyonlarda ise NLR'nin prognostik değerinin daha yüksek olduğu vurgulanmıştır (194). Bazı çalışmalarda da PLR'nin inflamasyon yükünü yansıtarak destekleyici bilgi sağladığı gösterilmiştir (93); bu çalışmada PLR, bronşiolit şiddetini derecelendirmede (hafif-ağır) NLR'ye kıyasla daha iyi ayırt edicilik sağlarken; NLR, tanısal (kontrol-hafif ve kontrol-ağır) ayırma üstün performans göstermiştir.

Rodríguez-González M ve ark. da CRP ve diğer testleri solunum desteği gereksinimini öngörmeye yararlı bulmuştur: Rodríguez-González ve arkadaşları prospektif çalışmalarında CRP'nin ARS gereksinimi ve yatış süresiyle ilişkisini göstermiştir, CRP düzeyinin hastanede kalış süresiyle anlamlı korele olduğu saptanmıştır (109). Bununla birlikte, bazen CRP gibi daha uzun yıllardır kullanılan belirteçlerin, çok değişkenli analizlerde daha güçlü ilişki sergilediği gösterilmiştir: Rodríguez-González ve arkadaşlarının yaptığı çok değişkenli analiz CRP'nin bağımsız kaldığını ve performansının 'yeni' göstergelerle benzer/veya onlardan üstün olabildiğini göstermiştir (109). Bronşiolitli infantlarda bakteriyel enfeksiyon tanısında CRP kullanılabilir, ancak PCT duyarlılık ve özgüllük açısından CRP'den üstündür: Alejandre ve arkadaşları şiddetli bronşiolitli infantlarda PCT'nin bakteriyel enfeksiyon (sepsis, pnömoni) tanısında CRP'den daha yüksek tanısal doğruluğa sahip olduğunu göstermişlerdir (96). Alejandre ve ark. PCT'nin hem sepsis hem pnömoni için daha iyi AUC gösterdiğini, mükemmel bir öngördürücü olup gereksiz antibiyotik kullanımını azaltmaya yardımcı olabileceğini göstermişlerdir, PCT'nin AUC üstünlüğünü ve antibiyotik kullanımını azaltma potansiyelini vurgulamışlardır. Laboratuvar istem protokolleri, maliyet ve ekipman gibi nedenlerle PCT, CRP'ye göre daha az istenmektedir, Zipursky ve arkadaşları farklı ülkeleri kapsayan çok merkezli acil servis uygulamalarına yönelik çalışmalarında bronşiolitte tetkik istek sıklığının değişkenlik gösterdiğini ve daha çok 'rutin' tetkiklere eğilimli olduğunu göstererek PCT'nin daha seyrek kullanımına işaret etmişlerdir (104). Borensztajn ve arkadaşları yaptıkları çalışmada febril çocuklarda kan tetkiki yapılan olguların %98.3'ünde CRP istenirken yalnızca %3.9'unda PCT istendiği göstermişlerdir; çalışmada kılavuz eksikliği, sınırlı erişilebilirlik, daha yüksek maliyet ve yeni stratejilere uyum zorluğu gibi nedenlerle PCT kullanımının sınırlı kaldığı tartışılmıştır (197). Bu çalışmada da laboratuvar tetkiklerinde istem sayısının kısıtlı olması nedeniyle PCT'ye yönelik veri toplanamamış ve bu nedenle sonuç değerlendirmesine dahil

edilememiştir, bu durum da bronşiolite özgü literatürde PCT'nin daha az ve seçici istendiğini yansıtan uygulama desenleri ile uyumludur.

Bronşiolitin seyriyle CRP düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar literatürde mevcuttur. Ancak CRP'nin bronşiolitte ağır seyri öngörmedeki rolü her zaman net değildir ve farklı çalışmalarda farklı sonuçlar rapor edilebilmektedir. Buna rağmen, özellikle ağır tabloya sahip bazı hasta gruplarında CRP artışının istatistiksel olarak anlamlı olduğuna işaret eden çalışmalar da bulunmaktadır. Bu konuda fikir edinilebilecek bazı örnek çalışmalara değinilecek olursa; Schroeder AR ve Mansbach JM'nin yaptığı çok merkezli bir prospektif araştırmada, bronşiolitli çocuklarda serum CRP değerinin ağır seyrin belirlenmesinde rol oynayabileceği gösterilmiştir (198). Çocuklarda ve infantlarda RSV ile ilişkili pnömoni ile bakteriyel pnömoniyi ayırt etmede CRP'nin yararlılığına dair kanıtı ve klinisyene özellikle bakteriyel süperenfeksiyon şüphesinde ek bilgi sağlayabileceğini gösteren en doğrudan ve güçlü kanıt, PERCH çok merkezli çalışmasının alt analizidir: Melissa Higdon ve arkadaşları, <5 yaş çocuklarda CRP'nin "RSV pnömonisi" ile "kanıtlanmış bakteriyel pnömoni"yi ayırt etmede iyi diskriminasyon sağladığını (AUC 0.87; optimal eşik ≈ 37 mg/L) göstermiştir; bu, klinik karar desteğinde CRP'nin yararlı olabileceğini destekler (95). Bunun yanı sıra Gambadauro ve arkadaşları 2025 yılında yaptıkları çalışmada, RSV bronşioliti nedeniyle hastaneye yatırılan çocuklarda CRP düzeylerinin hastalık şiddetiyle ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (91). Yine Rodríguez-González ve arkadaşlarının prospektif gözlemsel çalışmasında CRP'nin ileri solunum desteği gereksinimiyle bağımsız ilişkili olduğu; ancak tanısal performansının yalnızca "orta" düzeyde olduğu ve diğer klinik/laboratuvar parametreleriyle birlikte yorumlanması gerektiği vurgulanarak bronşiolit yönetiminde "destekleyici" bir biyobelirteç olarak konumlandırılmıştır (109). Bu çalışmada da bronşiolit şiddeti arttıkça CRP yükselmekteydi ve çok değişkenli modelde de bağımsız olarak daha ağır seyirle ilişkiliydi; ancak ROC analizinde klinik uygulama için tek ve güvenilir bir kesim noktası saptanmamıştır. Bu nedenle CRP'nin, klinik bulgular ve ciddiyet skorlarıyla birlikte yorumlanması gerektiği söylenebilir.

Geniş ölçekli pediatrik çalışmalar, alt solunum yolu enfeksiyonlarında NLR'nin şiddet öngörüsü için pratik bir gösterge olabileceğini göstermektedir (199). Burrack ve arkadaşları, RSV bronşioliti nedeniyle yatırılan infantlarda hafif NLR artışlarının dahi yoğun bakım gereksinimi için güvenilir bir laboratuvar belirteci olabileceğini vurgulamıştır (8). Okay ve ekibi ise RSV-pozitif ve mekanik ventilasyon gerektiren olgularda NLR'nin belirgin yükseldiğini bildirmiştir (200).

Bu çalışmanın serisinde; ROC analizinde belirlenen NLR eşik değeri esas alındığında, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında hafif tabloları yine benzer biçimde sınırlı bir artışla ayırt etmek mümkün olmaktadır. Ağır olgular söz konusu olduğunda ise, önceki çalışmalarda bildirilen “yüksek” eşik değer aralıklarının alt sınırına yakın değerler belirleyici görünmekteydi. Bu durum, Burrack ve arkadaşları (8) tarafından önerilen sınırla büyük ölçüde örtüşmektedir; Okay ve arkadaşlarının (200) yalnızca ağır hastalar için tarif ettiği üst sınıra göre ise nispeten daha düşük bir referans noktası oluşturmaktadır.

Shusterman ve arkadaşlarının Heliyon'da yayınlanan çalışmasına göre, hastaneye yatırılan RSV enfeksiyonlu hastalarda NLR ile kötü klinik sonuçlar arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur; özellikle, ilk 48 saat içinde NLR'deki artış (pozitif delta NLR) kötü klinik sonuçların öngörülmesinde bağımsız bir prognostik faktör olarak saptanmıştır; ancak aynı çalışmada NLR'nin prognostik performansı sınırlı kalmıştır; ROC analizinde delta NLR için AUC değeri 0.58 olarak bildirilmiştir ve toplam modelde AUC 0.63'e ulaşmıştır (201). Bu bulgular, bizim çalışmamızda şiddet alt grupları arası (hafif–orta–ağır) ayırım yönünden saptanan düşük AUC'lar (≈ 0.52 – 0.61) ile uyumludur. Sonuç olarak, NLR'deki erken artış kötü klinik sonuçları öngörmede istatistiksel olarak anlamlı olsa da klinik uygulamada bronşiolit şiddet gruplarını ayırmada NLR'nin prognostik değeri sınırlı olduğu söylenebilir.

Literatürde bir çalışmada bronşiolitli çocuklarda MPV değeri, özellikle RSV enfeksiyonu varlığında anlamlı şekilde düşük bulunmuştur; RSV pozitif hastalarda MPV genellikle 9.7–9.9 fL civarında saptanmış ve bu değer RSV negatif hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük saptanmıştır (202). Sun ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada trombosit sayısı açısından, bronşiolitli çocuklarda başvuru sırasında trombositozun %19.6 oranında görüldüğü saptanmış; ancak başvuru PLT düzeyleri ile hastalık şiddeti arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (90). Bu çalışmada MPV, bronşiolitin varlığı veya ciddiyeti ile ilişkili bulunmamıştır. PLT'nin ise, Sun ve arkadaşlarının çalışmasının (90) sonucuyla uyumlu olarak bronşiolit varlığında hafif artış gösterebildiği; ancak ciddiyetle ilişkili olmadığı saptanmamıştır; klinik kullanımda sınırlı bir belirteç olduğu söylenebilir.

Öte yandan Suh ve arkadaşlarının çalışması, ulusal hastane örnekleminde 2009–2019 döneminde RSV'ye bağlı akut bronşiolitin tüm infant hastaneye yatışlarının kış aylarında (Aralık–Mart) her yıl en önde gelen tanı olduğunu ve Ocak–Şubat'ta $> \%15$ 'e ulaştığını bildirirken mevsimsel kümelenmeyi net biçimde ortaya koymaktadır (203, 204). Bu

çalışmadaki olguların büyük kısmının kış aylarında başvurmuş olması, söz konusu mevsimsel kümelenmeyi doğrular niteliktedir.

Hastanede kalış süresinin uzaması da literatürde sıklıkla ağır klinik tabloyla ilişkilendirilen bir parametredir. Örneğin Corneli ve arkadaşları, çok merkezli analizde başlangıç SpO2 gibi şiddet belirteçlerinin daha uzun yatışla ilişkili olduğunu göstermiştir (205). Boccard ve arkadaşlarının 2024 yılında yaptıkları bir çalışmada bronşiolitin ciddiyeti arttıkça ortalama yatış süresinin belirgin şekilde uzadığı rapor edilmiştir (206). Merkezler arasında uygulanan tedavilerin çeşitliliğine rağmen, ağır seyirli olgularda uzun yatışın ortak bir bulgu olduğu belirtilmiştir (207, 208). CRP'nin solunum yolu enfeksiyonlarında LOS ile ilişkisine dair pediatri literatürü mevcut olmakla birlikte bu veriler bronşiolite doğrudan genellenemez (209). CRP yüksekliğinin düşmemesiyle daha ağır seyir ve daha uzun yatış birlikteliği yönündeki çıkarım, CRP'nin bronşiolitte hastalık şiddeti göstergeleri ve LOS ile anlamlı ilişkilere sahip olduğunu, fakat klinik kararın çok parametreliliği değerlendirme gerektirdiğini bildiren prospektif verilerin yanı sıra gerçek yaşam verileriyle de desteklenir (91, 109). Bronşiolit şiddeti arttıkça hastanede kalış süresinin uzadığı, çok merkezli ve tek merkezli kohort çalışmalarında tekrarlanan bir bulgudur; yatış kabulünde hem daha düşük SpO2 gibi şiddet göstergeleri hem de prematürite ve kardiyak anomaliler gibi risk faktörleri daha uzun LOS ile ilişkilidir (205, 207). Artmış şiddetin ek oksijen gereksinimi, bakteriyel süperenfeksiyon/pnömoni, PICU kabulü, mekanik ventilasyon ve çoklu virüs enfeksiyonu gibi faktörlerle ilişkisi, RSV'li hastane kohortlarında pnömoni ve oksijen gereksiniminin uzamış LOS ile bağlantılı olması ve PICU/mekanik ventilasyon belirleyicilerinin tanımlanması ile gösterilmiştir; viral tespit ile klinik sonuçlar arasındaki ilişki ise çok merkezli kohort çalışmalarında ayrıntılandırılmıştır (49, 210-212). Literatürde, sadece “uzamış hastane yatışı” ya da sadece “CRP/prokalsitonin” gibi tek parametreye bakmak yerine; çocukların klinik bulgularını (solunum sıkıntısı şiddeti, oksijen saturasyonu, beslenme durumu vb.) ve laboratuvar tetkik sonuçlarını bir arada değerlendirmek daha doğru bir öngörü sağlamaktadır. Hastaneye yatış/endikasyon kriterleri, tedavi protokolleri ve hasta profilleri merkezden merkeze değişebildiği için “uzun yatış” tanımlamasının süre sınırları da değişkenlik gösterebilir (ör. 3 gün mü, 5 gün mü?). Bu nedenle karşılaştırmalar yapılırken çalışmanın tanımlayıcı verileri göz önünde bulundurulmalıdır. Bu çalışmada “uzun yatış” kavramı için spesifik bir süre sınırı tanımlanmamış olmasına rağmen, ağır bronşiolit kategorisindeki hastaların hastanede kalış süresinin, orta ve hafif kategorilerdekine kıyasla belirgin şekilde daha fazla olduğu görülmüştür. Bu durum da hastalığın ciddiyetinin

artmasıyla birlikte hastanede kalış süresinin uzadığına işaret etmektedir. Ancak uzamış yatışın kendisi, hastalığın ciddiyetinin bir yansıması olabileceği gibi, tedavi yanıtında gecikme veya ek enfeksiyonların gelişimi gibi başka nedenlere de bağlı olabilir.

Bu çalışmada yaş değişkeninin bronşiolit ciddiyetiyle ters orantılı olması (yaş arttıkça ağır gruba geçiş olasılığının azalması) da önceki araştırmalarla uyumludur. Bronşiolitin klasik tanımı çoğunlukla 24 ay altı çocukları kapsasa da birçok büyük ölçekli epidemiyolojik ve klinik çalışma, bronşiolitin klinik spektrumunu ve hastalık yükünü daha geniş yaş aralığında değerlendirmek amacıyla iki yaşın (24 ay) ötesine uzanan yaş gruplarını da dahil etmiştir; özellikle, bronşiolitin hastane yatışları ve sağlık sistemi üzerindeki maliyetinin incelendiği çalışmalarda, iki yaşına kadar olan çocuklar temel alınmakla birlikte, 30 aya kadar olan çocukların da bronşiolit tanısı ile değerlendirildiği görülmektedir (1-3, 213).

AAP'nin bronşiolit tanı ve yönetim kılavuzunda, bronşiolitin tipik olarak 24 ay altı çocuklarda görüldüğü belirtilmekle birlikte, tanı ve tedavi algoritmalarında yaş sınırı olarak kesin bir üst limit konmamış, klinik bulgular ve öyküye dayalı tanı vurgulanmıştır. Kılavuzun literatür tarama stratejisinde ise, 23 ay ve altı çocuklar için veri toplama ön planda olsa da klinik pratikte 30 aya kadar olan çocukların benzer semptomlarla bronşiolit tanısı alabileceği ve bu yaş grubunun da değerlendirmeye alınabileceği görülmektedir (4). Bu çalışmada, başvuru sırasında akut bronşiolit tanısı konmuş ve belirlenen kriterleri karşılayan 1–30 ay arasındaki çocuklar değerlendirilmiştir.

Özellikle 3-6 aylık infantlarda bronşiolitle ilgili komplikasyonların ve solunum sıkıntısının daha ağır seyrettiği, prematüre veya ÇDDA infantların daha riskli olduğu da literatürde vurgulanmaktadır. RSV'ye bağlı hastaneye yatışı olan çocukların yaklaşık üçte ikisi yaşamının ilk 5 ayındadır ve en yüksek oran da 30–90. günler arasındadır (1). Örneğin 2015 tek merkezli bir kohortta yoğun bakıma kabul durumunun, daha küçük yaş ve prematürite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (1, 211). Prematüre/ÇDDA infantlarda artmış risk: Prematürite (özellikle <29 hf) bağımsız risk faktörüdür ve ağır bronşiolit olasılığını artırır. 2017–2018 popülasyon verilerinde en yüksek bronşiolit hastaneye yatış hızları 30–<90 günlük infantlar ve en düşük gebelik haftası gruplarındadır (5). Prematüre <35 hf infantlarda ağır hastalık riski artmıştır (1, 5, 214). Düşük yaş gruplarında henüz yeterince gelişmemiş immün sistem, dar hava yolları ve ek risk faktörlerinin (ör. düşük doğum ağırlığı, yetersiz beslenme) etkisiyle bronşiolit daha ağır seyredebilmekte; yaş ilerledikçe bu risk azalmaktadır. Bu çalışmanın bulguları da daha küçük infantlarda hastalığın daha ağır seyretme eğilimiyle

uyumlu bulunmuştur; buna göre yaştan bağımsız koruyucu etkisi, klinik risk sınıflandırmasında yaştan temel değişkenler arasında yer alması gerektiğini destekleyebilir.

Bu çalışmada örneklemin çoğunluğunu erkek cinsiyet oluşturmakla birlikte; cinsiyet değişkeninin, bronşiolit ciddiyet skoru gruplarına geçişi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmadığı görülmüştür. Ordinal logistik regresyon analizinde de cinsiyetin regresyon katsayısı istatistiksel anlam taşımamaktadır. Bu sonuç, bu örnekleimde erkek ve kız çocukların bronşiolit ciddiyet skorları arasında anlamlı bir farklılık göstermediğini, diğer bir deyişle hastalığın erkek cinsiyette daha ağır veya daha hafif seyrettiğine dair bir kanıt sunmadığını ortaya koymuştur.

Mevcut literatürde, bronşiolit ve diğer alt solunum yolu enfeksiyonlarında cinsiyetin rolü konusunda farklı bulgular rapor edilmektedir. Örneğin erkek cinsiyetin (özellikle ilk 6 ayda) daha ağır klinik tablolarla ilişkili olabileceğini bildiren çalışmalardan olan bir NEJM derlemesi erkek çocuklarda daha ağır RSV bronşioliti riski olduğuna işaret eder ve biyolojik açıklamaları tartışır; bu bulguyu destekleyen epidemiyolojik veriler erkeklerde çocukluk çağı solunumsal morbiditenin ve bronşiolitin daha sık/ağır olduğunu gösterir; ayrıca doğumsal verilerin incelendiği kohort çalışmalarında erkeklerde doğuştan antiviral IFN yanıtlarının daha düşük olduğu ve infantil dönemde solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatışların daha sık olduğu gösterilmiştir (1, 215, 216). Cinsiyet ile hastalık şiddeti arasında anlamlı ilişki olmadığını (veya bulgunun bağlama/alt gruba göre değiştiğini) bildiren çalışmalardan olan 682 infantlık prospektif bir kohort çalışmasında genel analizde cinsiyetin bronşiolit şiddetiyle doğrudan ilişkisiz olduğu, ancak genotipe (IL28B) göre kızlarda hafif hastalıkla ilişki saptandığı; dolayısıyla cinsiyet etkisinin genetik bağlama göre değişkenlik gösterebildiği bildirilmiştir. Ayrıca, günümüz acil servis verilerinin incelendiği çok merkezli gözlemsel bir çalışmada cinsiyete göre başvuru ve yönetimde farklar saptansa da şiddet göstergeleri için genellenebilir tutarlı bir üstünlük ortaya konmamıştır (217, 218). Çalışmamızda da bu etkiyi gözlemleyememiş olmamız, (i) örneklem büyüklüğü, (ii) katılımcıların yaş dağılımının farklılık göstermesi, (iii) ek risk faktörlerinin olmaması (prematürite, altta yatan hastalıklar vb.) veya (iv) merkezlerarası vaka farklılıklarının olması gibi bir dizi etkene bağlı olabilir.

5.3. Olası Mekanizmalar ve Yorumlar

- NLR'nin Yükselmesi: Solunum yolu enfeksiyonlarında vücudun ilk yanıtı, nötrofillerin hızla mobilize olması ve inflamatuvar yanıtı düzenlemesidir. Lenfositler ise uzun süreli ve daha spesifik immün yanıtlardan sorumludur. Akut fazda nötrofil sayısı belirgin artarken lenfositler rölatif olarak baskılanabilir (74). Bu nedenle NLR, enfeksiyonun ilk safhalarında yükselir ve bronşiolit gibi durumlarda erken dönemde fikir verebilir.
- PLR'nin Yükselmesi: Viral enfeksiyonlarda sekonder trombositoz ve lenfosit dinamikleri PLR'yi etkiler; bu da PLR'nin bronşiolit şiddetiyle paralel gitmesine yol açabilir (219, 220). Bununla birlikte PLR, farklı viral etkenler ve hastalık evresine duyarlı olduğundan PLR için tek başına standart bir eşik değeri belirlenmesi güçtür (93).
- CRP'nin Yükselmesi: CRP, karaciğerden salınan akut faz reaktanlarından biridir ve doku hasarı veya inflamasyonun şiddeti arttıkça yükselir (221). Bu çalışmada CRP, NLR'den farklı olarak çok değişkenli analiz aşamasında dahi bronşiolit ciddiyetiyle anlamlı ilişkisini korumuştur. Bu, CRP'nin daha baskın ve spesifik bir yanıt olduğunu düşündürmektedir.
- Hastanede Kalış Süresi: Akut bronşioliti ağır seyreden hastalar oksijen desteği, yoğun bakım ihtiyacı ve ek tedaviler nedeniyle daha uzun süre hastanede kalmaktadır. Bu parametrenin ciddiyet skoruyla ilişkisinin güçlü çıkması beklenebilecek bir sonuçtur.

5.4. Çalışmanın Güçlü Yönleri ve Sınırlılıkları

Güçlü yönler:

- Hem poliklinik hem de yatan hasta popülasyonunun dahil edilmesi, bronşiolitin hafif, orta ve ağır formlarının geniş bir yelpazede değerlendirilmesini sağlamıştır.
- NLR yanında, PLR ve MPV gibi ek parametreleri de inceleyerek literatüre kapsamlı bir bakış eklenmeye çalışılmıştır.

Sınırlılıklar:

- Tek merkezli, tek parametreyle risk öngörmeyi değerlendiren retrospektif bir çalışma olması, sonuçlarımızın daha geniş popülasyonlara genellenmesinde dikkatli olmayı gerektirmektedir.
- Hastaların viral etkeninin (RSV, Rhinovirus, vb.) alt tiplendirilmesi yapılamadığı için, bronşioliti tetikleyen etkenlerarası olası farklılıklar tam olarak analiz edilememiştir.
- Akut bronşiolit ciddiyetini etkileyecek bazı sosyoekonomik ve çevresel faktörler (pasif sigara maruziyeti, kalabalık yaşam koşulları vb.) tam kontrol edilememiştir.

- Bu çalışmada, hasta verilerinin veri gizliliğini korumak amacıyla anonim olarak toplanması nedeniyle aylık kesin hasta sayıları (örneğin, Aralık ayında X sayıda hasta, Ocak ayında Y sayıda hasta) şeklinde bir dağılım oluşturulamadı. Dolayısıyla, bronşiolit vakalarının hangi ayda tam olarak ne kadar yoğunlaştığını istatistiksel olarak net biçimde ortaya koymak mümkün olmadı. Veriler toplanırken büyük kısmını kış aylarında başvuran veya yatışı yapılan hastaların oluşturduğu gözlenirse de net sayı olarak kaydedilmediği için elde edilen vakaların ay bazındaki istatistiksel karşılaştırması bu yöntemle yapılamadı. Bu durum, çalışmanın aylık/ mevsimsel analiz boyutunda bir kısıtlılığını oluşturmaktadır.

5.5. Sonuç

Bu çalışma, bronşiolit şiddetinin (Modifiye Tal Skorlaması ile) nötrofil/lenfosit oranı (NLR) üzerinden öngörülebilirliğini araştırmayı amaçlamıştır. Bulgularımız, sağlıklı grup ile bronşiolitli çocuklar karşılaştırıldığında artmış NLR ile artan ciddiyet skoru arasında belirgin bir ilişki olduğunu göstermektedir, ancak çok değişkenli modelde bağımsız anlamını korumamıştır; ayrıca bronşiolitli çocukları şiddet gruplarına göre ayırt ediciliği yetersiz bulunmuştur. NLR, sağlıklı çocukları bronşiolit grubundan ayırmada çok güçlü; ancak bronşiolit alt grupları arasında etkinliği düşük kalmaktadır. PLR bu noktada NLR'ye göre biraz daha iyi ve 'hafif-ağır' ayrımında istatistiksel olarak üstün bulunmuştur. Eşik değer seçiminde amacın önemli olduğu söylenebilir: ağır olgular kaçırılmamak isteniyorsa duyarlılık odaklı düşük eşik değerler (ör. 0.57) işe yarayabilir; ancak bu durumda özgüllük düşmektedir. Bu nedenle NLR/PLR'nin klinik skor ve CRP ile birlikte, destekleyici bir araç olarak kullanılması önerilir.

Başka bir açıdan, bu çalışma NLR ve CRP gibi inflamatuvar belirteçlerin akut bronşiolit ciddiyetiyle ilişkili olduğunu, ancak çok değişkenli analizler yapıldığında CRP ve hastanede kalış süresinin öne çıktığını göstermektedir. Ayrıca yaşın artmasının daha hafif bronşiolit seyriyle ilişkilendirilmesi, küçük infantların klinik gidişat açısından daha yüksek risk taşıdığı yönündeki literatür bulgularını destekler niteliktedir. Gelecekte yapılacak daha kapsamlı, çok merkezli ve prospektif çalışmalarla bu sonuçların doğrulanması ve klinik uygulamalara dönük ek kılavuzların hazırlanması faydalı olabilir.

5.5.1. Ciddiyet Skorunun Yaş ile İlişkisi

- Yaşın artmasıyla birlikte bronşiolit ciddiyet skorunun azaldığı gözlenmiştir. Ordinal logistik regresyon analizinde yaşın, daha ağır gruba geçişi %7,9 oranında azalttığı ($B=-0.082$) ile istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.031$).

5.5.2. Hastanede Kalış Süresinin Belirleyici Rolü

- Hastanede kalış süresinin (gün) artması, daha ağır ciddiyet skoruna geçişi önemli ölçüde etkileyen bir faktör olarak tespit edilmiştir ($B=3.673$, $p=0.000$).
- Ayrıca ROC analizinde hastanede kalış süresi için “orta”dan “ağır” gruba geçişte 5.5 gün cut-off değeri ($AUC=0.859$) anlamlı bulunmuş, 5.5 gün üzeri yatışın ağır gruba geçiş riskini arttırabileceği düşünülebilir. Ancak LOS’a (hastanede kalış süresi) ilişkin $>1,5$ ve $>5,5$ günlük sınırlar ise sonuç değişkenine dayalı tanımlayıcı eşiklerdir; başvuru anında öngörücü olarak kullanılmaları amaçlanmamıştır.

5.5.3. CRP’nin Etkisi

- CRP değerindeki her bir birim artışın, daha ağır kategoriye geçiş olasılığını arttırdığı ($B=0.061$, $p=0.005$) saptanmıştır. Ancak ROC analizinde CRP için anlamlı bir cut-off değeri tespit edilememiştir.

5.5.4. Cinsiyet Değişkeni

- Çalışmada cinsiyetin bronşiolit ciddiyet skoru üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmadığı gözlenmiştir ($p>0.05$). Bu sonuç, bazı literatür kaynaklarıyla uyumlu olmakla birlikte, erkek cinsiyetin ilk 6 ayda daha ağır seyirle ilişkili olduğunu (222) savunan çalışmalarla çelişebilmektedir.

5.5.5. Hematolojik Parametrelerin Grup Farkları

- NLR, bronşiolit varlığı açısından güçlü bir ayırım yapmaktadır: sağlıklı kontrol grubundan hem hafif hem de ağır olguları belirgin biçimde ayırabilmektedir. Bu da bronşiolit düşündürülen bir çocukta yüksek NLR'nin, "hasta vs sağlıklı" ayrımında destekleyici bir bulgu olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, bronşiolitin hafif-orta-ağır şiddet grupları arasında ayırt ediciliği sınırlı kalmıştır.
- Çok değişkenli modelde NLR cut-off'ının bağımsızlığını yitirmesi, tek parametrelili risk öngörümünün sınırlılıklarından biridir; bronşiolit ciddiyet alt grupları arasındaki ayırt ediciliği de sınırlı kalmıştır. Bu nedenle NLR tek başına tanı koydurmadığı söylenebilir. Yaş, CRP, klinik bulgular ve risk faktörleriyle birlikte yorumlanması gerekmektedir ve protokollere "NLR > 0,765 + klinik kötüleşme bulguları" gibi birleşik kriter eklemek daha güvenilir olur.
- Bu çalışmada MPV bronşiolit varlığı veya ciddiyetiyle ilişkili bulunmamıştır. PLT değerleri bronşiolitli olgularda kontrole göre hafif yükselmekle birlikte ciddiyet alt gruplarında farklılık göstermemiştir. Daha geniş örneklem bu bulgunun klinik önemini netleştirebilir.
- NLR, bronşiolitli çocukları sağlıklılardan ayırmada güçlü bir belirteçtir; ancak bronşiolitin şiddet düzeyini tek başına güvenilir biçimde sınıflamak için yeterli değildir. Yüksek NLR ($\approx 3,3$) ağır olgular için "rule-in" niteliğinde yardımcı bir ipucu sunabilir (özellik yüksek), fakat duyarlılığı düşük olduğundan tarama/triaj amacıyla tek başına kullanılmaması gerekmektedir. Klinik kararlar Modifiye Tal skoru, CRP ve diğer klinik göstergelerle birlikte verilmesi gerekmektedir.
- CRP ve klinik ciddiyet değerlendirmesiyle birlikte kullanıldığında tanısal amaçla NLR, şiddet sınıflandırması için PLR daha uygun görünmektedir. Çünkü bronşiolit şiddeti alt gruplarını ayırt etmede PLR, hafif-ağır karşılaştırmasında NLR'ye üstün performans göstermiştir (AUC farkı anlamlı); ancak diğer karşılaştırmalarda fark saptanmamıştır. Bu nedenle PLR, ağır olguların saptanmasında yararlı olabilir; ancak ayırt ediciliği orta düzeyde olduğundan klinik bağlamda diğer parametrelerle birlikte kullanılması gerektiği söylenebilir. Literatürün ortak mesajı; artmış NLR'nin PICU transferi, mekanik ventilasyon gereksinimi, uzamış yatış süresi gibi olumsuz klinik sonuçlarla ilişkilendiği yönündedir (8, 223, 224). Bu çalışmanın verilerinde de NLR; hafif < orta < ağır grupları şeklinde kademeli artış göstermiştir ve hastanede kalış süresiyle pozitif korele olmuştur. Böylece NLR'nin: basit, ucuz ve hızlı bir inflamasyon göstergesi, bronşiolitli infantlarda erken risk sınıflaması için

potansiyel bir araç olduğu düşünülebilir. Bununla birlikte, çok değişkenli modelde NLR'nin bağımsız anlamını yitirmesi, literatürde kombine biyobelirteç kullanım önerisini desteklemektedir. Ayrıca bu çalışmada NLR'nin, ağır olguların saptanmasında faydalı bir tarama göstergesi olabileceği düşünülse de şiddet alt gruplarını ayırt etmede tek başına yeterli olmadığı görülmüştür. RSV bronşioliti nedeniyle hospitalize edilen çocuklarda NLR ve MLR'nin şiddet sonlanımlarıyla (PICU yatışı, uzamış yatış) ilişkili olduğunu, ancak ROC analizinde belirlenen cut-off değerlerinin ayırt edicilik gücünün (AUC) sınırlı kaldığını ve tahmin gücünün çok değişkenli modellerde arttığını gösteren büyük tek merkezli bir kohort çalışması, NLR'nin bağımsız bir eşik değer olarak değil, şiddet risk sınıflandırmasında diğer klinik/laboratuvar değişkenleriyle birlikte değerlendirilmesi gerektiğini desteklemektedir (8). Daha karmaşık inflamatuvar indekslerin (örn. SII, SIRI vb.) ve CBC/CRP ile birlikte hesaplanan bileşik göstergelerin bronşiolit şiddetiyle ilişkisinin gerçek yaşam verisiyle sorgulandığı bir çalışmada da tekil indekslerin performansının daha az tespit gücünün olduğu, bazı bileşik göstergelerin belirli sonlanımlar için daha iyi ayırım sağlayabildiği rapor edilmiştir; bu bulgular, NLR'yi tek başına bir eşik değer olarak kullanmak yerine çok değişkenli/bileşik skorların parçası yapma önerisini desteklemektedir 10.09.2025 13:32:00. NLR'nin CRP ile birlikte yorumlandığında şiddet tahminini güçlendirdiği (8) ve sistemik immün-inflamatuvar indeks (SII) gibi bileşik göstergelerin tek başına NLR'ye göre daha yüksek AUC sağladığı (9, 91) bildirilmiştir. Bu nedenle, NLR'yi klinikte bir 'eşik değer' olarak değil, CRP ve LOS gibi parametreleri içeren çok değişkenli veya bileşik skorların bir parçası olarak kullanmak daha rasyonel olabilir.

5.5.6. Hastaların Demografik Özellikleri

- Çalışmaya toplam 261 çocuk hasta dahil edilmiş, en küçük hasta 1 aylık, en büyük hasta 30 aylıktır. Yaş ortalaması 10.23 ± 6.77 aydır.
- Hastaların %59.8'i erkek, %40.2'si kız çocuğudur. Bu cinsiyet dağılımına rağmen cinsiyetin ciddiye skoruna etkisi anlamlı görülmemiştir.

5.6. Gelecek Çalışmalar İçin Öneriler

- Farklı merkezlerin katılımıyla planlanacak daha büyük ölçekli, prospektif tasarıma sahip çalışmalarda NLR, CRP ve diğer inflamatuvar belirteçlerin (örn. IL-6, prokalsitonin vb.) ciddiye skoru ile ilişkisi daha kapsamlı değerlendirilebilir.

- Viral etkenlerin (RSV, Rhinovirus, Metapnömovirus vb.) alt gruplarına göre NLR ve CRP paternleri karşılaştırılarak, hangi virüsün daha şiddetli bronşiolite yol açtığı ve inflamatuvar yanıtın hangi belirteçlerle daha iyi izlendiği ortaya konabilir.
- Bronşiolit yönetiminde son dönemde gündeme gelen yüksek akım nazal oksijen tedavisi (HFNC) ve diğer destek tedavilerinin, NLR ve diğer kan parametreleriyle birlikte izlenmesi, erken dönemde agresif tedaviye ihtiyaç duyacak hastaların belirlenmesini kolaylaştırabilir.
- İleride yapılacak benzer araştırmalarda, verilerin toplanması sırasında her hastanın kesin başvuru veya kayıt tarihinin (ay, hafta bazında) anonimlik ilkesine zarar vermeden tutulması önerilir. Bu sayede, bronşiolit olgularının mevsimsel dağılımı (özellikle kış-yaz farkı) istatistiksel olarak daha güçlü biçimde değerlendirilebilir. Ayrıca, detaylı tarih kayıtları sayesinde aylık/haftalık pik noktaları belirlenerek, koruyucu önlemler ve sağlık hizmeti planlaması da daha verimli yapılabilir.
- Cinsiyet değişkeninin bronşiolit ciddiyet skorlarını etkilemediği bulgumuz, bazı literatür sonuçları ile paralellik göstermekte; ancak erkek cinsiyetin ağır seyirle ilişkili olduğunu bildiren çalışmalardan da farklılaşmaktadır. Gelecekte, farklı yaş grupları, daha geniş örneklemeler veya çok merkezli çalışmalar ile cinsiyetin bronşiolit prognozuna etkisini derinlemesine incelemek yararlı olabilir. Bu sayede, cinsiyete özgü ek önlemler veya tedavi yaklaşımları gerekli olup olmadığı daha net ortaya konabilir.
- Prematürite, altta yatan kronik hastalıklar veya ailede astım öyküsü gibi faktörlerin ciddiyet skorları ile etkileşimi incelenebilir.
- Farklı oksijen saturasyon hedeflerini (örneğin %90 ve %94 gibi) karşılaştıracak, çok merkezli ve iyi tasarlanmış randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu tür araştırmalar, hedef saturasyon değerinin hastanede kalış süresi, yeniden yatış oranları, maliyet ve komplikasyonlar üzerindeki etkisini netleştirecek ve kılavuzların bu konuda daha kesin öneriler geliştirmesine katkıda bulunabilir.
- Benzer araştırmaların daha fazla sayıda merkezde, farklı sosyoekonomik koşullarda ve büyük örneklemelerle yapılması, cinsiyet ve yaş gibi değişkenlerin bronşiolit ciddiyeti üzerindeki etkilerini daha net ortaya koyabilir.
- Hastanede kalış süresi 5.5 günü geçen ve CRP düzeyleri artış eğiliminde olan hastaların “ağır” gruba geçiş riski artabileceğinden, bu süreçte daha yakından takip ve destekleyici tedaviler planlanabilir.
- Aktif inflamasyon ve ödemi baskılayıcı etkileri olduğu düşünülen kortikosteroidlerin, bronşiolit yönetiminde rutin kullanımını destekleyen güçlü kanıtlar hâlâ yoktur; buna rağmen bazı raporlar, bronşiolit tanısıyla hastaneye yatırılan infantların büyük bir kısmında

bu tedavinin uygulandığını göstermektedir; örneğin Polonya’da yapılan çok merkezli retrospektif bir kohort çalışmasında, bronşiolit nedeniyle hastaneye yatırılan infantlarda kullanım oranları hastaneler arasında farklılık göstermekle birlikte kortikosteroid kullanımının kesin oranının sistemik kortikosteroidler için %42, nebülize steroidler için ise %76,9 olduğu gösterilmiştir (144). Bu çelişkinin giderilebilmesi için, büyük ölçekli ve çok merkezli randomize kontrollü çalışmalarla hem kortikosteroidlerin kısa ve uzun vadeli etkileri hem de potansiyel olarak yarar görebilebilecek alt gruplar (örneğin ağır inflamatuvar yanıtı olan veya reaktif hava yolu öyküsüne sahip hastalar) belirlenebilir. Böylelikle, kortikosteroid tedavisinin klinik açıdan anlamlı bir iyileşme sağladığı durumlar netleştirilebilir, tedavi protokolleri daha tutarlı hale getirilebilecek ve kılavuzlar da bu veriler ışığında daha güvenilir öneriler sunabilir.

- Nebülize hipertonic salin, bronşiolit tedavisinde yararlanılan destek yaklaşımlarından biri olmasına karşın; hangi hasta grubunun en çok yarar göreceği ve optimal uygulama protokolünün (konsantrasyon, uygulama sıklığı gibi) nasıl olması gerektiği konusunda daha kapsamlı ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.
- Literatürde, bronşiolitli infantlarda hastanede kalış süresi, oksijen gereksinimi ve ciddiyet skoru açısından vibrasyon ile perküsyon tekniklerini içeren farklı göğüs fizyoterapi yöntemlerini doğrudan karşılaştıran ve aralarında belirgin bir fark olduğunu gösteren herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır (173). Dolayısıyla, bu alanda yapılacak kontrollü çalışmalar, farklı göğüs fizyoterapi protokollerinin etkinlik ve güvenlik profillerini netleştirmeye yardımcı olabilir.
- Servis–PICU ayrımı: Bu çalışmada NLR’nin ağır olguları içeren karşılaştırmalarda duyarlılığı yüksek, ancak özgüllüğü düşük bir tarama göstergesi olabileceği izlendi. NLR $\geq 0,6$ – $0,8$ bandındaki değerler, yaş < 3 ay, prematürite, KKH gibi risk faktörleri ve klinik ciddiyet (MTS), SpO₂ ve CRP ile birlikte yakın izlem/erken konsültasyon gereksinimini düşündürebilir; ancak NLR tek başına servis–PICU kararını belirlemez. Çok değişkenli analizde CRP ve yaş daha güçlü belirleyiciler olarak öne çıktığından, NLR klinik kararın destekleyici bir parçası olarak yorumlanabilir.
- Taburculuk kararı: Pratikte, kliniği stabil, MTS değeri hafif düzeyde olan, oda havasında SpO₂ ≥ 94 ölçülen ve ek risk faktörü bulunmayan olgularda NLR $< 0,6$ olarak görülmesi, ağır hastalık olasılığını azaltan ek bir kriter olarak taburculuk kararını destekleyebilir; ancak bu çalışmada NLR, çok değişkenli analizde bağımsız kalmadığından, kararın klinik

değerlendirmenin yanında oksijenizasyon ve CRP gibi parametrelerle birlikte verilmesi gerekmektedir.

- Gelecekteki araştırma gereksinimi: Yaş-spesifik NLR referans aralıklarını netleştirmek ve RSV ile diğer viral etkenler arasındaki olası farklılıkları irdelenmek için ve bulgularımızın doğrulanması için çok merkezli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.
- AAP kılavuzunda ve benzeri uluslararası kılavuzlarda akut bronşiolit viral etiyolojili bir hastalık olduğundan antibiyotiklerin klinik yararının bulunmadığı belirtilmekte, yalnızca eşlik eden veya güçlü şüphe uyandıran bakteriyel enfeksiyon varlığında antibiyotik başlanması önerilmektedir (4). Ancak güncel literatür, gerek ayaktan gerekse yatan hasta grubunda antibiyotiklerin hala gereksiz yere sıkça reçete edildiğini göstermektedir (144, 225). Özellikle makrolidlerin, çocuklarda alt solunum yolu enfeksiyonları için en sık reçete edilen antibiyotikler arasında kalmaya devam ettiği belirtilmektedir (226, 227). Klinisyen farkındalığının artırılması, ulusal kılavuzların etkin uygulanması ve antimikrobiyal yönetim programlarıyla (stewardship) desteklenen eğitim, denetim ve geri bildirim süreçleri sayesinde gereksiz antibiyotik kullanımının azaltılması hem kanıta dayalı bakıma uyumu güçlendirebilir hem de antibiyotik direnciyle mücadeleye katkı sağlayabilir.
- Bu bulguların doğrulanması için çok merkezli, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Yaş, CRP ve klinik ciddiyet ile NLR/PLR'yi birleştiren çok değişkenli bir risk modeli geliştirilip iç/dış doğrulama, kalibrasyon ve karar eğrisi analizi ile değerlendirilebilir. NLR eşikleri bağımsız kohortlarda yeniden belirlenebilir; zamansal değişim, etyolojiye göre performans ve alt gruplardaki etkileşimler incelenebilir. Analizörler arası uyum, raporlama standartları (TRIPOD) ve önyargı (PROBAST) gözetilebilir; son olarak, klinik karar noktalarına dönük net fayda ve maliyet-etkililik değerlendirmeleri yapılabilir.

KAYNAKLAR

1. Meissner HC. Viral Bronchiolitis in Children. *N Engl J Med*. 2016;374(1):62-72.
2. Florin TA, Plint AC, Zorc JJ. Viral bronchiolitis. *Lancet*. 2017;389(10065):211-24.
3. Teshome G, Gattu R, Brown R. Acute bronchiolitis. *Pediatr Clin North Am*. 2013;60(5):1019-34.
4. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, Alverson BK, Baley JE, Gadomski AM, et al. Clinical Practice Guideline: The Diagnosis, Management, and Prevention of Bronchiolitis. *Pediatrics*. 2014;134(5):e1474-e502.
5. Mahant S, Parkin PC, Thavam T, Imsirovic H, Tuna M, Knight B, et al. Rates in Bronchiolitis Hospitalization, Intensive Care Unit Use, Mortality, and Costs From 2004 to 2018. *JAMA Pediatr*. 2022;176(3):270-9.
6. Sheikh Z, Potter E, Li Y, Cohen RA, Dos Santos G, Bont L, et al. Validity of Clinical Severity Scores for Respiratory Syncytial Virus: A Systematic Review. *J Infect Dis*. 2024;229(Supplement_1):S8-S17.
7. Sheikh Z, Potter E, Li Y, Drysdale SB, Wildenbeest JG, Robinson H, et al. External Validation of the Discriminative Validity of the ReSVinet Score and Development of Simplified ReSVinet Scores in Secondary Care. *J Infect Dis*. 2024;229(Supplement_1):S18-S24.
8. Burrack N, Adar A, Goldbart A, Weissmann S, Cohen B, Hazan I, et al. Monocyte and neutrophil to lymphocyte ratios in hospitalized children with RSV bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol*. 2023;58(12):3530-41.
9. Okuyan O, Elgormus Y, Dumur S, Sayili U, Uzun H. New Generation of Systemic Inflammatory Markers for Respiratory Syncytial Virus Infection in Children. *Viruses*. 2023;15(6):1245.
10. Cotterell E, Farrugia R. Bronchiolitis. In: Cameron P, Browne G, Mitra B, Dalziel S, Craig S, editors. *Textbook of Paediatric Emergency Medicine*. 4th ed. Amsterdam: Elsevier; 2024. p. 142-5.

11. Kenmoe S, Kengne-Nde C, Ebogo-Belobo JT, Mbaga DS, Fatawou Modiyinji A, Njouom R. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of common respiratory viruses in children < 2 years with bronchiolitis in the pre-COVID-19 pandemic era. *PLOS ONE*. 2020;15(11):e0242302.
12. Hancock DG, Charles-Britton B, Dixon DL, Forsyth KD. The heterogeneity of viral bronchiolitis: A lack of universal consensus definitions. *Pediatr Pulmonol*. 2017;52(9):1234-40.
13. Scheller LL, Crandall CN, Carlin KE, Lein MA, DiBlasi RM. Clinical Features of Patients With Bronchiolitis Prior to the Initiation of Noninvasive Respiratory Support. *Respir Care*. 2025;70(7):838-46.
14. Margolis P, Gadomski A. Does This Infant Have Pneumonia? *JAMA*. 1998;279(4):308-13.
15. Thompson M, Vodicka TA, Blair PS, Buckley DI, Heneghan C, Hay AD. Duration of symptoms of respiratory tract infections in children: systematic review. *BMJ*. 2013;347:f7027.
16. Petruzella FD, Gorelick MH. Duration of illness in infants with bronchiolitis evaluated in the emergency department. *Pediatrics*. 2010;126(2):285-90.
17. House SA, Ralston SL. Wheezing, Bronchiolitis, and Bronchitis. In: Robert M. Kliegman MJWSG, MD; Nathan J. Blum, MD; Robert C. Tasker, MBBS, MD; Karen M. Wilson, MD, MPH; Abigail M. Schuh, MD, MMHPE; Cara L. Mack, MD, editor. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 22 ed. Philadelphia: Elsevier; 2025. p. 2585-94.
18. Zorc JJ, Hall CB. Bronchiolitis: Recent Evidence on Diagnosis and Management. *Pediatrics*. 2010;125(2):342-9.
19. Welliver R. The relationship of meteorological conditions to the epidemic activity of respiratory syncytial virus. *Paediatr Respir Rev*. 2009;10 Suppl 1:6-8.
20. Broor S, Parveen S, Bharaj P, Prasad VS, Srinivasulu KN, Sumanth KM, et al. A prospective three-year cohort study of the epidemiology and virology of acute respiratory infections of children in rural India. *PLOS ONE*. 2007;2(6):e491.
21. Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, Simoes EAF, Madhi SA, Gessner BD, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory

- infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet*. 2017;390(10098):946-58.
22. Hamid S, Winn A, Parikh R, Jones JM, McMorrow M, Prill MM, et al. Seasonality of Respiratory Syncytial Virus - United States, 2017-2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2023;72(14):355-61.
 23. Presti S, Manti S, Gammeri C, Parisi GF, Papale M, Leonardi S. Epidemiological shifts in bronchiolitis patterns and impact of the COVID-19: A two-season comparative study. *Pediatr Pulmonol*. 2024;59(5):1298-304.
 24. Petros BA, Milliren CE, Sabeti PC, Ozonoff A. Increased Pediatric Respiratory Syncytial Virus Case Counts Following the Emergence of SARS-CoV-2 Can Be Attributed to Changes in Testing. *Clin Infect Dis*. 2024;78(6):1707-17.
 25. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious D, American Academy of Pediatrics Bronchiolitis Guidelines C. Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics*. 2014;134(2):e620-e38.
 26. Curatola A, Lazzareschi I, Bersani G, Covino M, Gatto A, Chiaretti A. Impact of COVID-19 outbreak in acute bronchiolitis: Lesson from a tertiary Italian Emergency Department. *Pediatr Pulmonol*. 2021;56(8):2484-8.
 27. Ohuma EO, Okiro EA, Ochola R, Sande CJ, Cane PA, Medley GF, et al. The natural history of respiratory syncytial virus in a birth cohort: the influence of age and previous infection on reinfection and disease. *Am J Epidemiol*. 2012;176(9):794-802.
 28. Fauroux B, Hascoët J-M, Jarreau P-H, Magny J-F, Rozé J-C, Saliba E, et al. Risk factors for bronchiolitis hospitalization in infants: A French nationwide retrospective cohort study over four consecutive seasons (2009-2013). *PLOS ONE*. 2020;15(3):e0229766.
 29. Carroll KN, Gebretsadik T, Griffin MR, Wu P, Dupont WD, Mitchel EF, et al. Increasing Burden and Risk Factors for Bronchiolitis-Related Medical Visits in Infants Enrolled in a State Health Care Insurance Plan. *Pediatrics*. 2008;122(1):58-64.
 30. Obando-Pacheco P, Justicia-Grande AJ, Rivero-Calle I, Rodríguez-Tenreiro C, Sly P, Ramilo O, et al. Respiratory Syncytial Virus Seasonality: A Global Overview. *J Infect Dis*. 2018;217(9):1356-64.

31. Bennett MV, McLaurin K, Ambrose C, Lee HC. Population-based trends and underlying risk factors for infant respiratory syncytial virus and bronchiolitis hospitalizations. *PLOS ONE*. 2018;13(10):e0205399.
32. Pickles RJ, DeVincenzo JP. Respiratory syncytial virus (RSV) and its propensity for causing bronchiolitis. *J Pathol*. 2015;235(2):266-76.
33. Johnson JE, Gonzales RA, Olson SJ, Wright PF, Graham BS. The histopathology of fatal untreated human respiratory syncytial virus infection. *Mod Pathol*. 2007;20(1):108-19.
34. Aherne W, Bird T, Court SD, Gardner PS, McQuillin J. Pathological changes in virus infections of the lower respiratory tract in children. *J Clin Pathol*. 1970;23(1):7-18.
35. Harrison AM, Bonville CA, Rosenberg HF, Domachowske JB. Respiratory Syncytial Virus-induced Chemokine Expression in the Lower Airways. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(6):1918-24.
36. Bohmwald K, Gálvez NMS, Canedo-Marroquín G, Pizarro-Ortega MS, Andrade-Parra C, Gómez-Santander F, et al. Contribution of Cytokines to Tissue Damage During Human Respiratory Syncytial Virus Infection. *Front Immunol*. 2019;10:452.
37. Miller AL, Strieter RM, Gruber AD, Ho SB, Lukacs NW. CXCR2 Regulates Respiratory Syncytial Virus-Induced Airway Hyperreactivity and Mucus Overproduction1. *J Immunol*. 2003;170(6):3348-56.
38. Barbareschi M, Mengoli MC, Cavazza A. Nonneoplastic pathology of the large and small airways. In: Smith ML, Leslie KO, Wick MR, editors. *Practical Pulmonary Pathology Pattern Recognition*. 4 ed. New Delhi: Elsevier; 2024. p. 303-44.
39. Bush A, Thomson AH. Acute bronchiolitis. *BMJ*. 2007;335(7628):1037-41.
40. Colosia A, Costello J, McQuarrie K, Kato K, Bertzos K. Systematic literature review of the signs and symptoms of respiratory syncytial virus. *Influenza Other Respir Viruses*. 2023;17(2):e13100.
41. Wainwright C. Acute viral bronchiolitis in children- a very common condition with few therapeutic options. *Paediatr Respir Rev*. 2010;11(1):39-45.

42. Bordley WC, Viswanathan M, King VJ, Sutton SF, Jackman AM, Sterling L, et al. Diagnosis and Testing in Bronchiolitis: A Systematic Review. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004;158(2):119-26.
43. Ferronato ÂE, Gilio AE, Ferraro AA, Paulis Md, Vieira SE. Etiological diagnosis reduces the use of antibiotics in infants with bronchiolitis. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67:1001-6.
44. Wrotek A, Czajkowska M, Jackowska T. Nosocomial Infections in Patients Hospitalized with Respiratory Syncytial Virus: A Practice Review. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1271:1-10.
45. Gill PJ, Richardson SE, Ostrow O, Friedman JN. Testing for Respiratory Viruses in Children: To Swab or Not to Swab. *JAMA Pediatr*. 2017;171(8):798-804.
46. Levine DA, Platt SL, Dayan PS, Macias CG, Zorc JJ, Krief W, et al. Risk of serious bacterial infection in young febrile infants with respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics*. 2004;113(6):1728-34.
47. Luginbuhl LM, Newman TB, Pantell RH, Finch SA, Wasserman RC. Office-Based Treatment and Outcomes for Febrile Infants With Clinically Diagnosed Bronchiolitis. *Pediatrics*. 2008;122(5):947-54.
48. Mallory MD, Shay DK, Garrett J, Bordley WC. Bronchiolitis Management Preferences and the Influence of Pulse Oximetry and Respiratory Rate on the Decision to Admit. *Pediatrics*. 2003;111(1):e45-e51.
49. Franklin D, Babl FE, Neutze J, Craig S, Oakley E, Furyk J, et al. Predictors of Intensive Care Admission in Hypoxemic Bronchiolitis Infants, Secondary Analysis of a Randomized Trial. *J Pediatr*. 2023;256:92-7.e1.
50. Katherine NS, Steven LS. Acute viral bronchiolitis. In: JD ZJCRFBRAKSRMT, editor. *Fuhrman and Zimmerman's Pediatric Critical Care*. 6 ed: Elsevier; 2022. p. 546-51.e5.
51. Wrotek A, Czajkowska M, Jackowska T. Chest Radiography in Children Hospitalized with Bronchiolitis. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1222:55-62.
52. Liguoro I, Patui M, Vidoni M, Pilotto C, Cogo P, Martini G. Comparison of the sensitivity and specificity of bronchiolitis severity scores in infants: a systematic review and meta-analysis. *Respir Med*. 2025;242:108111.

53. Esposito S, Salice P, Bosis S, Ghiglia S, Tremolati E, Tagliabue C, et al. Altered cardiac rhythm in infants with bronchiolitis and respiratory syncytial virus infection. *BMC Infect Dis.* 2010;10:305.
54. Fleming S, Thompson M, Stevens R, Heneghan C, Plüddemann A, Maconochie I, et al. Normal ranges of heart rate and respiratory rate in children from birth to 18 years of age: a systematic review of observational studies. *Lancet.* 2011;377(9770):1011-8.
55. Joyce JJ, Bogarapu S, Odhiambo C, Ferns SJ, Kennedy HL. Holter Monitor Rhythm Parameters in Healthy Infants, Children, and Adolescents: Defining Reference Limits With Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2025;14(11):e039783.
56. Fernandes RM, Plint AC, Terwee CB, Sampaio C, Klassen TP, Offringa M, et al. Validity of bronchiolitis outcome measures. *Pediatrics.* 2015;135(6):e1399-e408.
57. Lowell DI, Lister G, Von Koss H, McCarthy P. Wheezing in Infants: The Response to Epinephrine. *Pediatrics.* 1987;79(6):939-45.
58. Tal A, Bavilski C, Yohai D, Bearman JE, Gorodischer R, Moses SW. Dexamethasone and Salbutamol in the Treatment of Acute Wheezing in Infants. *Pediatrics.* 1983;71(1):13-8.
59. Wang EE, Milner RA, Navas L, Maj H. Observer agreement for respiratory signs and oximetry in infants hospitalized with lower respiratory infections. *Am Rev Respir Dis.* 1992;145(1):106-9.
60. Golan-Tripto I, Goldbart A, Akel K, Dizitzer Y, Novack V, Tal A. Modified Tal Score: Validated score for prediction of bronchiolitis severity. *Pediatr Pulmonol.* 2018;53(6):796-801.
61. Duarte-Dorado DM, Madero-Orostegui DS, Rodriguez-Martinez CE, Nino G. Validation of a scale to assess the severity of bronchiolitis in a population of hospitalized infants. *J Asthma.* 2013;50(10):1056-61.
62. Granda E, Urbano M, Andrés P, Corchete M, Cano A, Velasco R. Comparison of severity scales for acute bronchiolitis in real clinical practice. *Eur J Pediatr.* 2023;182(4):1619-26.
63. McCallum GB, Morris PS, Wilson CC, Versteegh LA, Ward LM, Chatfield MD, et al. Severity scoring systems: are they internally valid, reliable and predictive of oxygen use in children with acute bronchiolitis? *Pediatr Pulmonol.* 2013;48(8):797-803.

64. Miller JM, Binnicker MJ, Campbell S, Carroll KC, Chapin KC, Gonzalez MD, et al. Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2024 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM). *Clin Infect Dis*. 2024;ciae104.
65. Hu S, Yu B, Xu R, Pang K. Leukocyte analysis: Current status and future direction. *Clin Chim Acta*. 2025;577:120477.
66. Ti G. Malignant or benign leukocytosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:475-84.
67. Li K, Peng Y, Yan R, Song W, Peng X, Ni X. Age-dependent changes of total and differential white blood cell counts in children. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(16):1900-7.
68. Cerny J, Rosmarin A. Why does my patient have leukocytosis? *Hematol Oncol Clin North Am*. 2012;26(2):303-19.
69. Heshmat-Ghahdarijani K, Sarmadi V, Heidari A, Falahati Marvasti A, Neshat S, Raeisi S. The neutrophil-to-lymphocyte ratio as a new prognostic factor in cancers: a narrative review. *Front Oncol*. 2023;13:1228076.
70. Guthrie G, Charles K, Roxburgh C, Horgan P, McMillan D, Clarke S. The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: experience in patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013;88(1):218-30.
71. Chen J, Yasrebinia S, Ghaedi A, Khanzadeh M, Quintin S, Dagra A, et al. Meta-analysis of the role of neutrophil to lymphocyte ratio in neonatal sepsis. *BMC Infect Dis*. 2023;23(1):837.
72. Paudel S, Ghimire L, Jin L, Jeansonne D, Jeyaseelan S. Regulation of emergency granulopoiesis during infection. *Front Immunol*. 2022;13:961601.
73. Wu H, Cao T, Ji T, Luo Y, Huang J, Ma K. Predictive value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in the prognosis and risk of death for adult sepsis patients: a meta-analysis. *Front Immunol*. 2024;15:1336456.

74. Buonacera A, Stancanelli B, Colaci M, Malatino L. Neutrophil to Lymphocyte Ratio: An Emerging Marker of the Relationships between the Immune System and Diseases. *Int J Mol Sci.* 2022;23(7):3636.
75. Juliana A, Plötz F, Achten N, Bultman A, Jongman R, van Meurs M, et al. Requirement of respiratory support in acute bronchiolitis in infants is linked to endothelial and neutrophil activation. *Pediatr Pulmonol.* 2021;56(12):3908-15.
76. Bath P, Butterworth R. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1996;7(2):157-61.
77. Korniluk A, Koper-Lenkiewicz O, Kamińska J, Kemona H, Dymicka-Piekarska V. Mean Platelet Volume (MPV): New Perspectives for an Old Marker in the Course and Prognosis of Inflammatory Conditions. *Mediators Inflamm.* 2019;2019:9213074.
78. Leader A, Pereg D, Lishner M. Are platelet volume indices of clinical use? A multidisciplinary review. *Ann Med.* 2012;44(8):805-16.
79. Hinchliffe R, Bellamy G, Bell F, Finn A, Vora A, Lennard L. Reference intervals for red cell variables and platelet counts in infants at 2, 5 and 13 months of age: a cohort study. *J Clin Pathol.* 2013;66(11):962-6.
80. Biino G, Santimone I, Minelli C, Sorice R, Frongia B, Traglia M, et al. Age- and sex-related variations in platelet count in Italy: a proposal of reference ranges based on 40987 subjects' data. *PLOS ONE.* 2013;8(1):e54289.
81. Demirin H, Ozhan H, Ucgun T, Celer A, Bulur S, Cil H, et al. Normal range of mean platelet volume in healthy subjects: Insight from a large epidemiologic study. *Thromb Res.* 2011;128(4):358-60.
82. Beyan C, Beyan E. Were the measurements standardized sufficiently in published studies about mean platelet volume? *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2017;28(3):234-6.
83. Noris P, Melazzini F, Balduini C. New roles for mean platelet volume measurement in the clinical practice? *Platelets.* 2016;27(7):607-12.
84. Kim MJ, Park P-W, Seo Y-H, Kim K-H, Seo JY, Jeong J-H, et al. Comparison of platelet parameters in thrombocytopenic patients associated with acute myeloid leukemia and primary immune thrombocytopenia. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2014;25(3):221-5.

85. Ignatova AA, Suntsova EV, Pshonkin AV, Martyanov AA, Ponomarenko EA, Polokhov DM, et al. Platelet function and bleeding at different phases of childhood immune thrombocytopenia. *Sci Rep.* 2021;11(1):9401.
86. Zheng S-Y, Xiao Q-Y, Xie X-H, Deng Y, Ren L, Tian D-Y, et al. Association between secondary thrombocytosis and viral respiratory tract infections in children. *Sci Rep.* 2016;6:22964.
87. Kubota M, Maeda H, Yoshimoto J, Kobayashi K, Usami I, Yamaoka K. Thrombocytosis at an early stage of respiratory tract viral infection. *Acta Paediatr.* 2005;94(3):364-6.
88. Christensen RD, Henry E, Del Vecchio A. Thrombocytosis and thrombocytopenia in the NICU: incidence, mechanisms and treatments. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25 Suppl 4:15-7.
89. Kobayashi J, Takezawa Y, Saito S, Kubota N, Sakashita K, Nakazawa Y, et al. Immature Platelet Fraction and Its Kinetics in Neonates. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2023;45(2):e249-e53.
90. Sun H, Xu H, Wang T, Yan Y, Ji W, Zhu C, et al. The implications of platelet count changes during hospitalization in the disease management of paediatric patients with bronchiolitis. *Infect Dis (Lond).* 2020;52(11):786-92.
91. Gambadauro A, Mollica S, Rosa E, Xerra F, Li Pomi A, Valenzise M, et al. Bronchiolitis Severity Affects Blood Count and Inflammatory Marker Levels: A Real-Life Experience. *Viruses.* 2025;17(1):77.
92. Trindade LC, da Paz AR, da Silveira Mendes M, de Barros YO, Ferreira RS, Neto EB, et al. Unveiling inflammatory biomarkers in multibacillary leprosy: the role of lymphocyte-platelet ratio in predicting leprosy reactions. *Arch Dermatol Res.* 2024;316(10):674.
93. Russell CD, Parajuli A, Gale HJ, Bulteel NS, Schuetz P, de Jager CPC, et al. The utility of peripheral blood leucocyte ratios as biomarkers in infectious diseases: A systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2019;78(5):339-48.
94. Kurtul A, Ornek E. Platelet to Lymphocyte Ratio in Cardiovascular Diseases: A Systematic Review. *Angiology.* 2019;70(9):802-18.

95. Higdon MM, Le T, O'Brien KL, Murdoch DR, Prosperi C, Baggett HC, et al. Association of C-Reactive Protein With Bacterial and Respiratory Syncytial Virus-Associated Pneumonia Among Children Aged <5 Years in the PERCH Study. *Clin Infect Dis*. 2017;64(suppl_3):S378-S86.
96. Alexandre C, Guitart C, Balaguer M, Torrús I, Bobillo-Perez S, Cambra FJ, et al. Use of procalcitonin and C-reactive protein in the diagnosis of bacterial infection in infants with severe bronchiolitis. *Eur J Pediatr*. 2021;180(3):833-42.
97. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2004;39(2):206-17.
98. Vo AT, Liu DR, Schmidt AR, Festekjian A. Capillary blood gas in infants with bronchiolitis: Can end-tidal capnography replace it? *Am J Emerg Med*. 2021;45:144-8.
99. Lagina M, Valley TS. Diagnosis and Management of Acute Respiratory Failure. *Crit Care Clin*. 2024;40(2):235-53.
100. Balzanelli MG, Distratis P, Lazzaro R, Pham VH, Del Prete R, Dipalma G, et al. The importance of arterial blood gas analysis as a systemic diagnosis approach in assessing and preventing chronic diseases, from emergency medicine to the daily practice. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2023;27(23):11653-63.
101. Cunningham S. Critical Care Thresholds in Children with Bronchiolitis. *Am J Perinatol*. 2020;37(Suppl 02):S42-S5.
102. Schuh S, Lalani A, Allen U, Manson D, Babyn P, Stephens D, et al. Evaluation of the Utility of Radiography in Acute Bronchiolitis. *J Pediatr*. 2007;150(4):429-33.
103. Nazif JM, Taragin BH, Azzarone G, Rinke ML, Liewehr S, Choi J, et al. Clinical Factors Associated With Chest Imaging Findings in Hospitalized Infants With Bronchiolitis. *Clin Pediatr (Phila)*. 2017;56(11):1054-9.
104. Zipursky A, Kuppermann N, Finkelstein Y, Zemek R, Plint AC, Babl FE, et al. International Practice Patterns of Antibiotic Therapy and Laboratory Testing in Bronchiolitis. *Pediatrics*. 2020;146(2):e20193684.

105. Stewart DL, Elsayed Y, Fraga MV, Coley BD, Annam A, Milla SS, et al. Use of Point-of-Care Ultrasonography in the NICU for Diagnostic and Procedural Purposes. *Pediatrics*. 2022;150(6):e2022060053.
106. Bobillo-Perez S, Girona-Alarcon M, Rodriguez-Fanjul J, Jordan I, Balaguer Gargallo M. Lung ultrasound in children: What does it give us? *Paediatr Respir Rev*. 2020;36:136-41.
107. Biagi C, Pierantoni L, Baldazzi M, Greco L, Dormi A, Dondi A, et al. Lung ultrasound for the diagnosis of pneumonia in children with acute bronchiolitis. *BMC Pulm Med*. 2018;18(1):191.
108. Lobo L, Antunes D. Chest CT in infants and children. *Eur J Radiol*. 2013;82(7):1108-17.
109. Rodríguez-González M, Estepa-Pedregosa L, Estalella-Mendoza A, Rodríguez-Campoy P, Romero-Castillo E, Castellano-Martínez A, et al. Routine laboratory test to assess the need of respiratory support in acute bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol*. 2022;57(5):1339-47.
110. Rodríguez-Martínez CE, Midulla F, Nino G. Viral Bronchiolitis in Infants in the Era of Targeted Therapies: What Now and What's Next? *Pediatr Pulmonol*. 2025;60(7):e71215.
111. Baudin F, Emeriaud G, Essouri S, Beck J, Portefaix A, Javouhey E, et al. Physiological Effect of Prone Position in Children with Severe Bronchiolitis: A Randomized Cross-Over Study (BRONCHIO-DV). *J Pediatr*. 2019;205:112-9.e4.
112. Bhandari AP, Nnate DA, Vasanthan L, Konstantinidis M, Thompson J. Positioning for acute respiratory distress in hospitalised infants and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;6(6):CD003645.
113. Mussman GM, Parker MW, Statile A, Sucharew H, Brady PW. Suctioning and length of stay in infants hospitalized with bronchiolitis. *JAMA Pediatr*. 2013;167(5):414-21.
114. Da Dalt L, Bressan S, Martinolli F, Perilongo G, Baraldi E. Treatment of bronchiolitis: state of the art. *Early Hum Dev*. 2013;89 Suppl 1:S31-S6.
115. Nagakumar P, Doull I. Current therapy for bronchiolitis. *Arch Dis Child*. 2012;97(9):827-30.

116. Franklin D, Babl FE, Schlapbach LJ, Oakley E, Craig S, Neutze J, et al. A Randomized Trial of High-Flow Oxygen Therapy in Infants with Bronchiolitis. *N Engl J Med*. 2018;378(12):1121-31.
117. Cunningham S, Rodriguez A, Adams T, Boyd KA, Butcher I, Enderby B, et al. Oxygen saturation targets in infants with bronchiolitis (BIDS): a double-blind, randomised, equivalence trial. *Lancet* 2015;386(9998):1041-8.
118. Mahant S, Wahi G, Bayliss A, Giglia L, Kanani R, Pound CM, et al. Intermittent vs Continuous Pulse Oximetry in Hospitalized Infants With Stabilized Bronchiolitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*. 2021;175(5):466-74.
119. Louman S, van Stralen KJ, Koppelman G, Vaessen-Verberne A, Bekhof J, Bosmans J, et al. Safe, effective and cost-effective oxygen saturation targets for children and adolescents with respiratory distress: protocol for a randomised controlled trial (OxyKids study). *BMJ Open*. 2024;14(12):e087891.
120. Franklin D, Babl FE, George S, Oakley E, Borland ML, Neutze J, et al. Effect of Early High-Flow Nasal Oxygen vs Standard Oxygen Therapy on Length of Hospital Stay in Hospitalized Children With Acute Hypoxemic Respiratory Failure: The PARIS-2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023;329(3):224-34.
121. Schuh S, Coates AL, Sweeney J, Rumantir M, Eltorki M, Alqurashi W, et al. Nasal Suctioning Therapy Among Infants With Bronchiolitis Discharged Home From the Emergency Department: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2023;6(10):e2337810.
122. Schreiber S, Ronfani L, Ghirardo S, Minen F, Taddio A, Jaber M, et al. Nasal irrigation with saline solution significantly improves oxygen saturation in infants with bronchiolitis. *Acta Paediatr*. 2016;105(3):292-6.
123. Ringer CN, Engberg RJ, Carlin KE, Smallwood CD, DiBlasi RM. Physiologic Effects of Nasal Aspiration and Nasopharyngeal Suctioning on Infants With Viral Bronchiolitis. *Respir Care*. 2020;65(7):984-93.
124. Florin TA, Shaw KN, Kittick M, Yakscoe S, Zorc JJ. Nebulized Hypertonic Saline for Bronchiolitis in the Emergency Department: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*. 2014;168(7):664-70.

125. Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Klassen TP, Wainwright C. Nebulized Hypertonic Saline for Acute Bronchiolitis: A Systematic Review. *Pediatrics*. 2015;136(4):687-701.
126. Yu J-F, Zhang Y, Liu Z-B, Wang J, Bai L-P. 3% nebulized hypertonic saline versus normal saline for infants with acute bronchiolitis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(43):e31270.
127. Angoulvant F, Bellêtre X, Milcent K, Teglas J-P, Claudet I, Le Guen CG, et al. Effect of Nebulized Hypertonic Saline Treatment in Emergency Departments on the Hospitalization Rate for Acute Bronchiolitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*. 2017;171(8):e171333.
128. Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Wainwright CE, Aregbesola A, Klassen TP. Nebulised hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023(4):CD006458.
129. Szupieńko S, Buczek A, Szymański H. Nebulised 3% hypertonic saline versus 0.9% saline for treating patients hospitalised with acute bronchiolitis: protocol for a randomised, double-blind, multicentre trial. *BMJ Open*. 2023;13(11):e080182.
130. Elliott SA, Gaudet LA, Fernandes RM, Vandermeer B, Freedman SB, Johnson DW, et al. Comparative Efficacy of Bronchiolitis Interventions in Acute Care: A Network Meta-analysis. *Pediatrics*. 2021;147(5):e2020040816.
131. Gadomski AM, Scribani MB. Bronchodilators for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(6):CD001266.
132. Storgaard Petersen R, Hallas H, Brustad N, Chawes B. Short-term efficacy of inhaled short-acting beta-2-agonists for acute wheeze/asthma symptoms in preschool-aged children: a systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2025;80(6):349-57.
133. Flores G, Horwitz RI. Efficacy of beta2-agonists in bronchiolitis: a reappraisal and meta-analysis. *Pediatrics*. 1997;100(2 Pt 1):233-9.
134. Cai Z, Lin Y, Liang J. Efficacy of salbutamol in the treatment of infants with bronchiolitis: A meta-analysis of 13 studies. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(4):e18657.
135. Shanahan KH, Monuteaux MC, Nagler J, Bachur RG. Early Use of Bronchodilators and Outcomes in Bronchiolitis. *Pediatrics*. 2021;148(2):e2020040394.

136. Hartling L, Bialy LM, Vandermeer B, Tjosvold L, Johnson DW, Plint AC, et al. Epinephrine for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(6):CD003123.
137. Fernandes RM, Bialy LM, Vandermeer B, Tjosvold L, Plint AC, Patel H, et al. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(6):CD004878.
138. Fernandes RM, Hartling L. Glucocorticoids for Acute Viral Bronchiolitis in Infants and Young Children. *JAMA*. 2014;311(1):87-8.
139. Hartling L, Fernandes RM, Bialy L, Milne A, Johnson D, Plint A, et al. Steroids and bronchodilators for acute bronchiolitis in the first two years of life: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2011;342:d1714.
140. Gelbart B, McSharry B, Delzoppo C, Erickson S, Lee K, Butt W, et al. Pragmatic Randomized Trial of Corticosteroids and Inhaled Epinephrine for Bronchiolitis in Children in Intensive Care. *J Pediatr*. 2022;244:17-23.e1.
141. McCallum GB, Plumb EJ, Morris PS, Chang AB. Antibiotics for persistent cough or wheeze following acute bronchiolitis in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;8(8):CD009834.
142. Wrotek A, Czajkowska M, Jackowska T. Antibiotic Treatment in Patients with Bronchiolitis. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1211:111-9.
143. Kim M, Lee J, Han SB, Lee SY. Serious bacterial infections in infants younger than 90 days of age with acute bronchiolitis. *Eur J Pediatr*. 2025;184(8):494.
144. Szupieńko S, Bojarska-Cikoto K, Woźny-Sędek E, Kazubski F, Kazubska K, Stryczyńska-Kazubska J, et al. Practice in bronchiolitis management in Polish hospitals-a multicenter retrospective cohort study. *Eur J Pediatr*. 2024;184(1):3.
145. Oppenlander KE, Chung AA, Clabaugh D. Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis: Rapid Evidence Review. *Am Fam Physician*. 2023;108(1):52-7.
146. Zhao S, Shang Y, Yin Y, Zou Y, Xu Y, Zhong L, et al. Ziresovir in Hospitalized Infants with Respiratory Syncytial Virus Infection. *N Engl J Med*. 2024;391(12):1096-107.
147. DailyMed. VIRAZOLE- ribavirin powder, for solution: National Library of Medicine (US); 2025 [Available from:

<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=adf16e64-345f-469a-b987-3fbdd17e0ac2>.

148. Ventre K, Randolph AG. Ribavirin for respiratory syncytial virus infection of the lower respiratory tract in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(1):CD000181.
149. van Woensel J, Kimpen J. Therapy for respiratory tract infections caused by respiratory syncytial virus. *Eur J Pediatr*. 2000;159(6):391-8.
150. Chen L, Shi M, Deng Q, Liu W, Li Q, Ye P, et al. A multi-center randomized prospective study on the treatment of infant bronchiolitis with interferon α 1b nebulization. *PLOS ONE*. 2020;15(2):e0228391.
151. Elawar F, Oraby AK, Kieser Q, Jensen LD, Culp T, West FG, et al. Pharmacological targets and emerging treatments for respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pharmacol Ther*. 2021;220:107712.
152. Ghazaly M, Nadel S. Overview of prevention and management of acute bronchiolitis due to respiratory syncytial virus. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2018;16(12):913-28.
153. Committee On Infectious D. Recommendations for Prevention and Control of Influenza in Children, 2023–2024. *Pediatrics*. 2023;152(4):e2023063773.
154. Chevrolet JC. Helium oxygen mixtures in the intensive care unit. *Crit Care*. 2001;5(4):179-81.
155. Frazier MD, Cheifetz IM. The role of heliox in paediatric respiratory disease. *Paediatr Respir Rev*. 2010;11(1):46-53.
156. Cambonie G, Milési C, Fournier-Favre S, Counil F, Jaber S, Picaud J-C, et al. Clinical effects of heliox administration for acute bronchiolitis in young infants. *Chest*. 2006;129(3):676-82.
157. Liet J-M, Ducruet T, Gupta V, Cambonie G. Heliox inhalation therapy for bronchiolitis in infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(9):CD006915.
158. Martínón-Torres F, Rodríguez-Núñez A, Martínón-Sánchez JM. Heliox therapy in infants with acute bronchiolitis. *Pediatrics*. 2002;109(1):68-73.

159. Kuitunen I, Kiviranta P, Sankilampi U, Salmi H, Renko M. Helium-oxygen in bronchiolitis-A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol*. 2022;57(6):1380-91.
160. Martínón-Torres F, Rodríguez-Núñez A, Martínón-Sánchez JM. Nasal continuous positive airway pressure with heliox versus air oxygen in infants with acute bronchiolitis: a crossover study. *Pediatrics*. 2008;121(5):e1190-e5.
161. Gupta VK, Cheifetz IM. Heliox administration in the pediatric intensive care unit: an evidence-based review. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6(2):204-11.
162. Hartmann F, Fiori HH, Ramos Garcia PC, Piva J, Fiori RM. Surfactant deficiency in infants with severe acute viral bronchiolitis. *J Pediatr*. 2014;164(6):1432-5.
163. Desai RK, Yildiz Atar H, Lakshminrusimha S, Ryan RM. Use of surfactant beyond respiratory distress syndrome, what is the evidence? *J Perinatol*. 2024;44(4):478-87.
164. Possmayer F, Veldhuizen RAW, Jobe AH. Reflections on the introduction of surfactant therapy for neonates with respiratory distress. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2025;328(4):L554-L63.
165. Sardesai S, Biniwale M, Wertheimer F, Garingo A, Ramanathan R. Evolution of surfactant therapy for respiratory distress syndrome: past, present, and future. *Pediatr Res*. 2017;81(1-2):240-8.
166. Boet A, Brat R, Aguilera SS, Tissieres P, De Luca D. Surfactant from neonatal to pediatric ICU: bench and bedside evidence. *Minerva Anestesiol*. 2014;80(12):1345-56.
167. Tibby SM, Hatherill M, Wright SM, Wilson P, Postle AD, Murdoch IA. Exogenous surfactant supplementation in infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(4 Pt 1):1251-6.
168. Jat KR, Chawla D. Surfactant therapy for bronchiolitis in critically ill infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(8):CD009194.
169. Ventre K, Haroon M, Davison C. WITHDRAWN. Surfactant therapy for bronchiolitis in critically ill infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;2010(1):CD005150.

170. Kim IK, Phrampus E, Sikes K, Pendleton J, Saville A, Corcoran T, et al. Helium-oxygen therapy for infants with bronchiolitis: a randomized controlled trial. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2011;165(12):1115-22.
171. Plint AC, Johnson DW, Patel H, Wiebe N, Correll R, Brant R, et al. Epinephrine and dexamethasone in children with bronchiolitis. *N Engl J Med*. 2009;360(20):2079-89.
172. Oberwaldner B. Physiotherapy for airway clearance in paediatrics. *Eur Respir J*. 2000;15(1):196-204.
173. Roqué-Figuls M, Giné-Garriga M, Granados Rugeles C, Perrotta C, Vilaró J. Chest physiotherapy for acute bronchiolitis in paediatric patients between 0 and 24 months old. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;4(4):CD004873.
174. Postiaux G, Zwaenepoel B, Louis J. Chest physical therapy in acute viral bronchiolitis: an updated review. *Respir Care*. 2013;58(9):1541-5.
175. Gajdos V, Katsahian S, Beydon N, Abadie V, de Pontual L, Larrar S, et al. Effectiveness of chest physiotherapy in infants hospitalized with acute bronchiolitis: a multicenter, randomized, controlled trial. *PLoS Med*. 2010;7(9):e1000345.
176. Hough JL, Flenady V, Johnston L, Woodgate PG. Chest physiotherapy for reducing respiratory morbidity in infants requiring ventilatory support. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(3):CD006445.
177. Rochat I, Leis P, Bouchardy M, Oberli C, Sourial H, Friedli-Burri M, et al. Chest physiotherapy using passive expiratory techniques does not reduce bronchiolitis severity: a randomised controlled trial. *Eur J Pediatr*. 2012;171(3):457-62.
178. Moreel L, Proesmans M. High flow nasal cannula as respiratory support in treating infant bronchiolitis: a systematic review. *Eur J Pediatr*. 2020;179(5):711-8.
179. Sinha IP, McBride AKS, Smith R, Fernandes RM. CPAP and High-Flow Nasal Cannula Oxygen in Bronchiolitis. *Chest*. 2015;148(3):810-23.
180. Armarego M, Forde H, Wills K, Beggs SA. High-flow nasal cannula therapy for infants with bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2024;3(3):CD009609.
181. Nolasco S, Manti S, Leonardi S, Vancheri C, Spicuzza L. High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy: Physiological Mechanisms and Clinical Applications in Children. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:920549.

182. Guglielmo RD, Hotz JC, Ross PA, Deakers TW, Diep JEL, Newth CJL, et al. High-Flow Nasal Cannula Reduces Effort of Breathing But Not Consistently via Positive End-Expiratory Pressure. *Chest*. 2022;162(4):861-71.
183. McKiernan C, Chua LC, Visintainer PF, Allen H. High flow nasal cannulae therapy in infants with bronchiolitis. *J Pediatr*. 2010;156(4):634-8.
184. Ramnarayan P, Richards-Belle A, Drikite L, Saull M, Orzechowska I, Darnell R, et al. Effect of High-Flow Nasal Cannula Therapy vs Continuous Positive Airway Pressure Therapy on Liberation From Respiratory Support in Acutely Ill Children Admitted to Pediatric Critical Care Units: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022;328(2):162-72.
185. Jat KR, Dsouza JM, Mathew JL. Continuous positive airway pressure (CPAP) for acute bronchiolitis in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;4(4):CD010473.
186. Freire G, Kuppermann N, Zemek R, Plint AC, Babl FE, Dalziel SR, et al. Predicting Escalated Care in Infants With Bronchiolitis. *Pediatrics*. 2018;142(3):e20174253.
187. Schlapbach LJ, Straney L, Gelbart B, Alexander J, Franklin D, Beca J, et al. Burden of disease and change in practice in critically ill infants with bronchiolitis. *Eur Respir J*. 2017;49(6):1601648.
188. Caserta MT, O'Leary ST, Munoz FM, Ralston SL, Committee On Infectious D. Palivizumab Prophylaxis in Infants and Young Children at Increased Risk of Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Infection. *Pediatrics*. 2023;152(1):e2023061803.
189. Smith DK, Seales S, Budzik C. Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis in Children. *Am Fam Physician*. 2017;95(2):94-9.
190. Rocca A, Biagi C, Scarpini S, Dondi A, Vandini S, Pierantoni L, et al. Passive Immunoprophylaxis against Respiratory Syncytial Virus in Children: Where Are We Now? *Int J Mol Sci*. 2021;22(7):3703.
191. Sun M, Lai H, Na F, Li S, Qiu X, Tian J, et al. Monoclonal Antibody for the Prevention of Respiratory Syncytial Virus in Infants and Children: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2023;6(2):e230023.
192. Jones JM. Use of Nirsevimab for the Prevention of Respiratory Syncytial Virus Disease Among Infants and Young Children: Recommendations of the Advisory

Committee on Immunization Practices — United States, 2023. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2023;72:920-5.

193. Öner D, Drysdale SB, McPherson C, Lin G-L, Janet S, Broad J, et al. Biomarkers for Disease Severity in Children Infected With Respiratory Syncytial Virus: A Systematic Literature Review. *J Infect Dis.* 2020;222(Suppl 7):S648-S57.
194. Prozan L, Shusterman E, Ablin J, Mitelpunkt A, Weiss-Meilik A, Adler A, et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in COVID-19 compared with Influenza and respiratory syncytial virus infection. *Sci Rep.* 2021;11(1):21519.
195. Kirsebom F, Michalaki C, Agueda-Oyarzabal M, Johansson C. Neutrophils do not impact viral load or the peak of disease severity during RSV infection. *Sci Rep.* 2020;10(1):1110.
196. Bai L, Gong P, Jia X, Zhang X, Li X, Zhang Y, et al. Comparison of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio for the diagnosis of neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pediatr.* 2023;23(1):334.
197. Borensztajn DM, Zachariasse JM, Carrol ED, Nijman RG, von Both U, Emonts M, et al. Procalcitonin use in febrile children attending European emergency departments: a prospective multicenter study. *BMC Pediatr.* 2025;25(1):157.
198. Schroeder AR, Mansbach JM. Recent evidence on the management of bronchiolitis. *Curr Opin Pediatr.* 2014;26(3):328-33.
199. Matera L, Nenna R, Frassanito A, Petrarca L, Mancino E, Rizzo V, et al. Low lymphocyte count: A clinical severity marker in infants with bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol.* 2022;57(7):1770-5.
200. Okay ZU, Okay B, Hatipoglu HU, Akkoc G, Sahin K. The association of fibrinogen-albumin ratio and neutrophil-lymphocyte ratio with the severity of respiratory syncytial virus infection in children. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2024;66:e26.
201. Shusterman E, Prozan L, Ablin JN, Weiss-Meilik A, Adler A, Choshen G, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio trend at admission predicts adverse outcome in hospitalized respiratory syncytial virus patients. *Heliyon.* 2023;9(6):e16482.
202. Renshaw AA, Drago B, Toraya N, Gould EW. Respiratory syncytial virus infection is strongly correlated with decreased mean platelet volume. *Int J Infect Dis.* 2013;17(9):e678-e80.

203. Suh M, Movva N, Jiang X, Bylsma LC, Reichert H, Fryzek JP, et al. Respiratory Syncytial Virus Is the Leading Cause of United States Infant Hospitalizations, 2009-2019: A Study of the National (Nationwide) Inpatient Sample. *J Infect Dis.* 2022;226(Suppl 2):S154-S63.
204. Suh M, Movva N, Jiang X, Reichert H, Bylsma LC, Fryzek JP, et al. Respiratory Syncytial Virus Burden and Healthcare Utilization in United States Infants <1 Year of Age: Study of Nationally Representative Databases, 2011-2019. *J Infect Dis.* 2022;226(Suppl 2):S184-S94.
205. Corneli HM, Zorc JJ, Holubkov R, Bregstein JS, Brown KM, Mahajan P, et al. Bronchiolitis: clinical characteristics associated with hospitalization and length of stay. *Pediatr Emerg Care.* 2012;28(2):99-103.
206. V B, B P, S D, E P-M, N N, H C. Bronchiolitis: Increased severity in the post-COVID-19 era. *Pediatr Pulmonol.* 2024;59(12):3197-203.
207. Masarweh K, Gur M, Leiba R, Bar-Yoseph R, Toukan Y, Nir V, et al. Factors predicting length of stay in bronchiolitis. *Respir Med.* 2020;161:105824.
208. Rodríguez-Martínez CE, Sossa-Briceño MP, Nino G. Predictors of prolonged length of hospital stay for infants with bronchiolitis. *J Investig Med.* 2018;66(6):986-91.
209. Williams DJ, Hall M, Auger KA, Tieder JS, Jerardi KE, Queen MA, et al. Association of White Blood Cell Count and C-Reactive Protein with Outcomes in Children Hospitalized for Community-acquired Pneumonia. *Pediatr Infect Dis J.* 2015;34(7):792-3.
210. Hartmann K, Liese J, Kemmling D, Prietl C, Weißbrich B, Thilakarathne P, et al. Clinical Burden of Respiratory Syncytial Virus in Hospitalized Children Aged ≤ 5 Years (INSPIRE Study). *J Infect Dis.* 2022;226(3):386-95.
211. Sala KA, Moore A, Desai S, Welch K, Bhandari S, Carroll CL. Factors associated with disease severity in children with bronchiolitis. *J Asthma.* 2015;52(3):268-72.
212. Milani GP, Ronchi A, Agostoni C, Marchisio P, Chidini G, Pesenti N, et al. Viral Codetection and Clinical Outcomes of Infants Hospitalized With Bronchiolitis: A Multicenter Cohort Study. *Pediatr Infect Dis J.* 2025;44(6):526-31.
213. Kyler KE, McCulloh RJ. Current Concepts in the Evaluation and Management of Bronchiolitis. *Infect Dis Clin North Am.* 2018;32(1):35-45.

214. Kirolos N, Mtaweh H, Datta RR, Farrar DS, Seaton C, Bone JN, et al. Risk Factors for Severe Disease Among Children Hospitalized With Respiratory Syncytial Virus. *JAMA Netw Open*. 2025;8(4):e254666.
215. Ben-Shmuel A, Sheiner E, Wainstock T, Landau D, Vaknin F, Walfisch A. The association between gender and pediatric respiratory morbidity. *Pediatr Pulmonol*. 2018;53(9):1225-30.
216. Regis E, Fontanella S, Lin L, Howard R, Haider S, Curtin JA, et al. Sex differences in innate anti-viral immune responses to respiratory viruses and in their clinical outcomes in a birth cohort study. *Sci Rep*. 2021;11(1):23741.
217. Astudillo P, Angulo J, Pino K, de Carvalho JB, de Moraes GL, Perez S, et al. Correlation between female sex, IL28B genotype, and the clinical severity of bronchiolitis in pediatric patients. *Pediatr Res*. 2020;87(4):785-95.
218. Tan CD, El Ouasghiri S, von Both U, Carrol ED, Emonts M, van der Flier M, et al. Sex differences in febrile children with respiratory symptoms attending European emergency departments: An observational multicenter study. *PLOS ONE*. 2022;17(8):e0271934.
219. Assinger A. Platelets and infection - an emerging role of platelets in viral infection. *Front Immunol*. 2014;5:649.
220. Schrottmaier WC, Schmuckenschlager A, Pirabe A, Assinger A. Platelets in Viral Infections - Brave Soldiers or Trojan Horses. *Front Immunol*. 2022;13:856713.
221. Mantovani A, Garlanda C. Humoral Innate Immunity and Acute-Phase Proteins. *N Engl J Med*. 2023;388(5):439-52.
222. Denny FW, Collier AM, Henderson FW, Clyde WA. The epidemiology of bronchiolitis. *Pediatr Res*. 1977;11(3 Pt 2):234-6.
223. Li D, Gu H, Chen L, Wu R, Jiang Y, Huang X, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of poor outcomes of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *Front Immunol*. 2023;14:1302702.
224. Xu M, Zhou L, Zhang J, Luo S, Zhao Y, Xiong W. Neutrophil to lymphocyte ratio in pediatric patients with asthmatic exacerbation and community-acquired pneumonia. *BMC Pediatr*. 2023;23(1):640.

225. Snyder RL, King LM, Hersh AL, Fleming-Dutra KE. Unnecessary antibiotic prescribing in pediatric ambulatory care visits for bronchitis and bronchiolitis in the United States, 2006-2015. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2021;42(5):612-5.
226. Kasse GE, Cosh SM, Humphries J, Islam MS. Antimicrobial prescription pattern and appropriateness for respiratory tract infection in outpatients: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* 2024;13(1):229.
227. Korppi M, Heikkilä P, Palmu S, Huhtala H, Csonka P. Antibiotic prescriptions for children with lower respiratory tract infections fell from 2014 to 2020, but misuse was still an issue. *Acta Paediatr.* 2022;111(6):1230-7.



EKLER

EK-1: MODİFİED TAL SCORE

Modified Tal score						
Score	Respiratory rate (breaths/min)		Wheezing/Crackles	O ₂ Saturation (room air)	Accessory respiratory muscle utilization	
	Age <6 months	Age ≥6 months				
0	≤40	≤30	None	≥95	None (no chest in-drawing)	
1	41-55	31-45	Expiration only	92-94	+ Presence of mild intercostal in-drawing	
2	56-70	46-60	Expiration and inspiration with stethoscope only	90-91	++ Moderate amount of intercostal in-drawing	
3	≥71	≥61	Expiration and inspiration without stethoscope	≤89	+++ Moderate or marked intercostal in-drawing, with present of head bobbing or tracheal tug	

AB was defined as either mild (total score ≤ 5), moderate (score between 6 and 10), or severe (score ≥ 11). Oxygen was discontinued when room air saturation was ≥ 90%.

Modifiye Tal Skoru Türkçe Uyarlaması/Uygulanan Form:

Puan	Solunum sayısı/dk <6 ay	Solunum sayısı/dk >6 ay	Wheezing/Raller	SpO ₂ (oda havasında)	Yardımcı Solunum Kaslarının Kullanımı
0	≤40	≤30	Yok	≥95%	Yok (göğüs çekilmesi yok)
1	41-55	31-45	Yalnızca ekspirasyon	92-94%	+Hafif interkostal çekilme
2	56-70	46-60	Ekspirasyon+inspirasyon (yalnız stetoskopi)	90-91%	++Orta derecede interkostal çekilme
3	≥71	≥61	Ekspirasyon+inspirasyon (stetoskop olmadan)	≤89%	+++Belirgin interkostal çekilme ±baş sallama/trakeal çekilme

Kaynakça: Golan-Tripto I, Goldbart A, Akel K, Dizitzer Y, Novack V, Tal A. Modified Tal Score: Validated score for prediction of bronchiolitis severity. Pediatric Pulmonology. 2018;53(6):796-801.

EK-2: AKUT BRONŞİOLİT OLGU RAPOR FORMU

Çalışma: Akut Bronşiolit Ciddiyet Skoru ile Nötrofil/Lenfosit Oranı Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Çalışma Kodu (ID): _____

A) Tarama & Demografik Bilgiler

- Yaş (ay): _____ • Cinsiyet: ☐ E ☐ K
- Uygunluk (Hepsini işaretleyin): ☐ 1–30 ay ☐ Klinik olarak akut bronşiolit ☐ Başvuru verileri mevcut ☐ CBC mevcut
- Dışlama (varsa işaretleyin): ☐ İmmün yetmezlik ☐ Önemli KKH/BPD ☐ Nöromusküler hast. ☐ Son 2–4 hf akut enfeksiyon ☐ 2 hf içinde steroid kullanımı

B) Başvuru Klinik Bulgular

- Solunum Sayısı (/dk): _____ • SpO₂ % (oda havasında): _____
- Solunum eforu: ☐ yok ☐ hafif ☐ orta ☐ belirgin (+baş sallama/trakeal çekilme)
- Oskültasyon: ☐ yok ☐ yalnız ekspirasyonda wheeze ☐ insp.+eksp. wheeze/raller (stetoskopla) ☐ stetoskopsuz duyulur

C) Modifiye Tal Skoru (MTS)

Bileşen	0 puan	1 puan	2 puan	3 puan
Solunum sayısı/dk (<6 ay)	≤40	41–55	56–70	≥71
Solunum sayısı/dk (≥6 ay)	≤30	31–45	46–60	≥61
Wheezing / Raller	Yok	Yalnız ekspirasyonda	İnsp.+eksp. (yaln. stetoskopla)	Stetoskopsuz duyulur
SpO ₂ (oda havasında)	≥95%	92–94%	90–91%	≤89%
Yardımcı solunum kası kullanımı	Yok (göğüs çekilmesi yok)	+ Hafif interkostal çekilme	++ Orta interkostal çekilme	+++ Belirgin çekilme ± baş sallama

Toplam (0–12): ____/12 Sınıf: ☐ Hafif (≤5) ☐ Orta (6–10) ☐ Ağır (≥11)

Not: SpO₂, ölçümden önce en az 5 dk oda havasında; değer ≥30 sn stabil iken kaydedilmiş olacak.

D) Laboratuvar (başvuru)

- WBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$): ____ • Nötrofil (#, $\times 10^3/\mu\text{L}$): ____ • Lenfosit (#, $\times 10^3/\mu\text{L}$): ____
- Nötrofil %: ____ • Lenfosit %: ____ • PLT ($\times 10^3/\mu\text{L}$): ____ • MPV (fL): ____
- CRP (mg/L): ____ • NLR (Nötrofil/Lenfosit): ____ • PLR (PLT/Lenfosit): ____
(NLR/PLR hesaplanacak)

E) Klinik Seyir & Sonlanım

- İzlem yeri: ☐ Ayaktan ☐ Servis yatış ☐ PICU
- Hastanede kalış (gün): ____ • PICU'da kalış (gün): ____
- Taburculuk durumu: ☐ ev ☐ sevk ☐ exitus

Gizlilik Notu: Bu formda kişisel kimlik bilgisi yer almamaktadır. Katılımcılar yalnızca çalışma kodu ile tanımlanmakta olup, veriler anonim olarak kaydedilmektedir.