



ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONU NEDENİYLE ÇOCUK YOĞUN
BAKIM ÜNİTESİNE YATAN 1 YAŞ ALTI ÇOCUKLARDA RİSK
FAKTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. ASLI CABİRİ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. AGOP ÇITAK

İSTANBUL-2022

BEYAN

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

Aslı Cabiri

İstanbul 2022

TEŞEKKÜR

Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, her konuda desteklerini aldığım başta Anabilim dalı başkanımız Sayın *Prof. Dr. Serap SEMİZ*'e ve tüm değerli öğretim üyesi hocalarıma,

Asistanlık eğitimime sonsuz katkıları olan, tezimin yürütülmesinde büyük emekler veren, her aşamada bilgilerini ve desteklerini benden esirgemeyen, beraber sayısızca eğitimler yaptığımız ve öğrencisi olduğum için kendimi şanslı hissettiğim, yol gösterici saygıdeğer tez hocam Sayın *Prof. Dr. Agop ÇITAK*'a,

Eğitimim boyunca her daim desteğini hissettiğim, kıymetli tecrübelerinden yararlandığım, bana cesaret veren, teşvik eden sevgili *Doç. Dr. Güntülü ŞIK*'a,

Varlığı ile güvende hissettiğim, değerli bilgileri ile beni aydınlatan, her türlü zorlukta sevgi dolu yaklaşımları ile hocadan öte olan Sayın *Prof. Dr. Serdar BEKEN*'e,

Asistanlığım boyunca keyifle çalışmamı sağlayan, beraber güzel anılar biriktirdiğim değerli uzmanım *Uzm Dr. Eda ALBAYRAK*'a, tüm *asistan arkadaşlarıma*,

Hayatım boyunca her anımda benimle olan, sevgi ve destekleri ile bugünlere gelmemi sağlayan, eğitimim süresince büyük emek veren, özverili, çok kıymetli *anne, babama* ve benim gibi çocuk hekimi olacak canım *kardeşime*,

En içten duygularıyla teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Aslı Cabiri

İstanbul, 2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR.....	iv
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
ÖZET.....	1
ABSTRACT.....	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	5
2. GENEL BİLGİLER.....	7
2.1. Akut Solunum Yolu Enfeksiyonu	7
2.1.1. Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu.....	9
2.1.1.1. Epidemiyoloji.....	9
2.1.1.2. Patofizyoloji.....	9
2.1.1.3. Belirti ve Bulgular.....	11
2.1.1.4. Tanı ve Ayırıcı Tanı.....	13
2.1.1.5. Komplikasyonlar.....	14
2.1.2. Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu.....	16
2.1.2.1. Bronşiyolit.....	16
2.1.2.1.1. Epidemiyoloji.....	16
2.1.2.1.2. Patofizyoloji.....	16
2.1.2.1.3. Mikrobiyoloji.....	17
2.1.2.1.4. Belirti ve Bulgular.....	17
2.1.2.1.5. Tanı ve Ayırıcı Tanı.....	18
2.1.2.2. Pnömoni.....	19
2.1.2.2.1. Epidemiyoloji.....	19
2.1.2.2.2. Patofizyoloji.....	19
2.1.2.2.3. Mikrobiyoloji.....	22
2.1.2.2.4. Belirti ve Bulgular.....	24
2.1.2.2.5. Ayırıcı Tanı.....	27
2.2. Solunum Yolu Enfeksiyonu için Risk Faktörleri.....	29
2. 3. Solunum Yolu Enfeksiyonlarında D vitaminin Rolü.....	31

2.4. Solunum Yolu Enfeksiyonlarında Serum İmmünglobulin Düzeyleri	32
3. HASTALAR VE YÖNTEMLER.....	34
4. BULGULAR.....	38
5. TARTIŞMA.....	54
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	66
7.KAYNAKLAR.....	70
8. EKLER.....	78
8.1. Etik Kurul Onayı.....	78
8.2. Bilgilendirilmiş Onam Formu.....	80
8.3. Hasta Takip Formu.....	82
9. ÖZGEÇMİŞ.....	84

KISALTMALAR

AOM:	Akut Otitis Media
ASYE:	Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu
CDC:	Amerika Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi
CRP:	C-Reaktif Protein
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
ÜSYE:	Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu
IgA:	İmmünglobulin A
IgG:	İmmünglobulin G
IgM:	İmmünglobulin M
IL-8:	İnterlökin-8
IL-10:	İnterlökin-10
IL-17A:	İnterlökin-17A
MRSA:	Metisiline Dirençli Staphylococcus aureus
PALS:	Pediatric Advanced Life Support
PCR:	Polymerase Chain Reaction
PMN:	Polimorfonükleer Nötrofil
RSV:	Respiratuar Sinsityal Virüs
RXR:	Retinoik Asit X Reseptörü
TKP:	Toplum Kökenli Pnömoni
UV-B:	Ultraviyole-B
VDR:	Vitamin D Reseptörü

TABLO LİSTESİ

Tablo1: Dallman kriterlerinde yaşa göre hemoglobin ve hematokrit ortalama ve alt sınırları.....	36
Tablo 2: Yaşa göre lökosit dağılımı.....	36
Tablo 3: Olguların aylara göre çocuk yoğun bakıma yatış sayıları.....	40
Tablo 4: Olgulara ait özgeçmiş bilgileri.....	42
Tablo 5: Olguların çevresel ve ailesel özellikleri.....	43
Tablo 6: Olguların başvuru semptomları ve fizik muayene bulguların sıklığı.....	44
Tablo 7: Olgulara ait kan sayımı değerleri.....	45
Tablo 8: Olguların kan tetkik sonuçları.....	46
Tablo 9: Olgulardan alınan kültürlerde üreme oranları ve patojen etkenler.....	47
Tablo 10: Olguların nazofaringeal örneklerinde saptanan viral etkenler (PCR).....	47
Tablo 11: Olguların akciğer grafi bulguları.....	48
Tablo 12: Olguların kan gazı parametreleri.....	49
Tablo 13: Olguların solunum desteği gerekliliği ve yoğun bakımda yatış süreleri.....	50
Tablo 14: Mekanik ventilatöre bağlanan ve bağlanmayan iki grup arasında demografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması.....	50
Tablo 15: Olguların immünglobulin seviyeleri (mg/dL).....	51
Tablo 16: Ig grupları arasında başvuru yaşı ve doğum ağırlığı ortalamalarının karşılaştırılması.....	52
Tablo 17: Ig grupları arasında preterm ve term oranlarının karşılaştırılması.....	52
Tablo 18: Ig grupları arasında CRP ve prokalsitonin değerlerinin karşılaştırılması.....	52
Tablo 19: Ig grupları arasında kan sayımı parametrelerinin karşılaştırılması.....	53

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Patojen etkenin epitel hücrelerini enfekte etmesi ile meydana gelen süreçler.....	10
Şekil 2: Olguların kız ve erkek oranı.....	38
Şekil 3: Olguların yaşlarının aylara göre dağılımı.....	39
Şekil 4: Olguların çocuk yoğun bakım ünitesine yatış sayılarının aylara göre dağılımı-2020	40
Şekil 5: Yaştan bağımsız olarak solunum yolu enfeksiyonu sebebi ile çocuk yoğun bakıma yatan hastaların yıllara göre dağılımı.....	41
Şekil 6: Olguların başvuru semptomları ve fizik muayene bulguların dağılımı.....	44
Şekil 7: Saptanan viral etkenlerin dağılımı.....	48

ÖZET

Solunum Yolu Enfeksiyonu Nedeniyle Çocuk Yoğun Bakım Ünitesine Yatan 1 Yaş Altı Çocuklarda Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi

Amaç: Solunum yolu enfeksiyonları; yaygınlığı ve toplum içerisinde bulaşıcılığının yüksek olması, epidemilere ve pandemilere yol açması sebebiyle önemli bir halk sağlığı sorunudur ve küçük çocuklarda morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerindendir. Yaptığımız bu çalışmada solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle çocuk yoğun bakıma yatan 1 yaş altı çocuklarda risk faktörlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: 01 Mart – 31 Aralık 2020 tarihleri arasında akut solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle çocuk yoğun bakıma yatan, daha önceden sağlıklı olduğu bilinen, 1 yaş altı çocuklar prospektif olarak incelendi.

Bulgular: 56 hasta çalışmaya alındı. 31'i (%55,4) erkek, 25'i (%44,6) kız idi. Hastaların yaşları 31-357 gün arasındaydı, ortalama 123 gündü. En fazla yatış, mart ayında (%33,9) gerçekleşti, bunu nisan ayı (%25,0) takip etti. Yılın ikinci yarısında görülmesi beklenen ikinci pik, 2020 yılında görülmedi ve hasta yatışların sadece %1,8'i eylül ayında, %3,6'sı ise ekim ayında gerçekleşti. 42 hastada (%75) viral etken tespit edildi. 7 hastada (%12,5) ise ikili virüs saptandı. %30,4 rhinovirüs, %26,8 RSV (Respiratuar Sinsityal Virüs) A, %17,9 RSV B, %7,1 influenza A, %5,4 human metapnömovirüs tespit edildi. 30 hastada (%54) immünglobulin (Ig) G düşüklüğü, 21 hastada (%38) IgM düşüklüğü, 14 hastada (%25) ise IgA düşüklüğü görüldü. D vitamini eksikliği %38, D vitamini yetersizliği %43 oranında bulundu. %7,1 serbest akışlı oksijen, %66,2 yüksek akımlı nazal oksijen, %26,7 oranında ise invaziv mekanik ventilatör kullanıldı.

Sonuç: Bu çalışma; Covid-19 pandemisine denk gelmiştir ve maske takma zorunluluğunun olduğu, sokağa çıkma yasaklarının ve kısıtlamaların yaşandığı bu dönemde meydana gelen solunum yolu enfeksiyonlarında belirgin azalma, çalışmamıza da yansımıştır. 1 yaş altında yoğun bakıma yatışların en fazla yaşamın ilk 3 ayında meydana geldiği ve enfeksiyon etkeninin daha çok viral kaynaklı olduğu görülmüştür. Hastaların %54'ünde serum IgG

düşüklüğü saptanması dikkat çekici idi. Yatan hastaların sadece %19'unda D vitamini yeterli seviyede olduğu görülmüştür. Bu araştırmanın, birçok faktöre bağlı olarak gelişen solunum yolu enfeksiyonlarının etiyolojisini ve prognozunu incelemeye yönelik yapılan çalışmalara katkı sağlayacağını düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: Alt solunum yolu enfeksiyonu, pnömoni, bronşiyolit, çocuk yoğun bakım, risk faktörleri

ABSTRACT

Evaluation of Risk Factors in Children Under 1 Year Old, Hospitalized in the Pediatric Intensive Care Unit due to Respiratory Tract Infection

Aim: Respiratory tract infections are an important public health problem due to its frequency and high contagiousness in the community, leading to epidemics and pandemics and is one of the main causes of morbidity and mortality in young children. In this study we conducted, it was aimed to evaluate the risk factors in children under the age of 1 who were admitted to the pediatric intensive care unit due to respiratory tract infection.

Method: Children under the age of 1 who were admitted to the pediatric intensive care unit between March 01 and December 31, 2020 due to acute respiratory tract infection and who were previously known to be healthy were investigated prospectively.

Results: 56 patients were included in the study. 31 (55.4%) were male and 25 (44.6%) were female. The patients were between 31-357 days old, with a mean of 123 days. The highest number of hospitalization was in March (33.9%), followed by April (25.0%). The second peak, which was expected in the second half of the year, did not occur in 2020 and only 1.8% of the hospitalizations were in September and 3.6% in October. Viral agents were identified in 42 patients (75%). Dual virus was identified in 7 patients (12.5%). 30.4% rhinovirus, 26.8% RSV (Respiratory Syncytial Virus) A, 17.9% RSV B, 7.1% influenza A, 5.4% human metapneumovirus were identified. Low serum IgG in 30 patients (54%), low serum IgM in 21 patients (38%), and low serum IgA in 14 patients (25%) were observed. Vitamin D deficiency was found in 38% and Vitamin D insufficiency in 43% of the patients. 7.1% free flow oxygen, 66.2% high flow nasal oxygen, and 26.7% invasive mechanical ventilator were used.

Conclusion: This study coincided with the Covid-19 pandemic, and the notable decrease in respiratory tract infections that occurred during this period when there were curfews, restrictions, and an obligation to wear face masks were also reflected in our study. It was noted that admissions to the intensive care unit under the age of 1 occurred mostly in the

first 3 months of infancy and the cause of infections is mostly of viral origin. It was remarkable that 54% of the patients had low serum IgG levels. Vitamin D was found to be sufficient in only 19% of hospitalized patients. We think that this study will contribute to studies on the etiology and prognosis of respiratory tract infections that emerge due to various factors.

Keywords: Lower respiratory tract infection, pneumonia, bronchiolitis, pediatric intensive care unit, risk factors

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Solunum yolu enfeksiyonları çocuklarda önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Prematürelilik, düşük doğum ağırlığı, immün yetmezlik durumu gibi hastaya ait nedenlerin yanı sıra kalabalık ailede yaşamak, okula giden kardeş öyküsü, çevresel maruziyetler, yaşam tarzı şekilleri hastalığa yakalanma riskini arttırmaktadır.

Solunum yolu enfeksiyonları çok çeşitli klinik tablolara yol açmaktadır. Patojen etkene maruz kalan çocukların bir kısmının asemptomatik seyretmesi, bir kısmının ise yoğun bakım yatışı gerektirecek şiddette ciddi hastalıklar geliştirmesinin nedeni halen belirsizdir [1,2].

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, 5 yaş altı çocukların hastaneye yatışlarının yaklaşık %20 nedeni akut solunum yolu enfeksiyonudur [3]. Özellikle 1 yaş altı çocuklar hastaneye yatışların büyük bir kısmını oluşturmaktadır. Dünya genelinde alt solunum yolu enfeksiyonları nedeniyle meydana gelen çocuk ölümlerinin 1,9 - 2,2 milyon arasında olduğu tahmin edilmektedir [4].

Solunum yolu enfeksiyonu ile ilgili yapılan bir araştırmada; çocuklarda alt solunum yolu enfeksiyonuna yakalanmayı etkileyen faktörler sorgulanmış ve gündüz bakımevine gitme, tütün dumanına maruz kalma, daha önceden solunum yolu enfeksiyonu geçirme ve son 6 ay içinde antibiyotik kullanma hasta çocuk grubunda daha yüksek oranda saptanırken, karşılaştırılan sağlıklı çocuklarda ise en az 3 ay anne sütü ile beslenme ve ebeveynlerin eğitim düzeyleri hasta çocuklara göre daha yüksek oranda tespit edilmiştir [5].

Tekrarlayan ve ağır enfeksiyon geçirme durumu, immün yetmezliklerin erken bir bulgusu olabilir. İmmün yetmezlik vakalarının büyük bir kısmı solunum yolu enfeksiyonu semptomları ile hastaneye başvurmaktadır. Otozomal resesif geçiş gösteren immün yetmezlik hastalıklarının özellikle akraba evliliğinin sık olduğu toplumlarda daha yüksek oranda görülmesi, hastalığı erken tanıma ve uygulanacak tedavi yöntemleri açısından önemli hale getirmektedir [6].

Solunum yolu enfeksiyonuna yakalanma riskleri arasında etkili olan diğ er bir parametre ise D vitamini düzeyidir. D vitamini desteğinin sağlanması akut solunum yolu enfeksiyonu gelişme riskini azalttığı gösterilmiştir. D vitamini takviyesinin günlük veya haftalık olarak alınmasının, tek seferde veya birçok kez yüksek doz olarak alınmasına göre daha koruyucu olduğu ve özellikle en güçlü etkinin 25-hidroksi vitamin D (kalsidiol [25(OH)D]) düzeyi <25 nmol/l olan kişilerde görüldüğü tespit edilmiştir. Bu nedenle D vitamini durumunun test edilmesi ve eksik olanlarda takviye edilmesi önerilmektedir [7].

Erken  ocukluk döneminde viral alt solunum yolu enfeksiyonu geçirme riski en yüksektir ve bu risk yaşla birlikte azalır. Özellikle 1 yaş altında yeterli bağışıklık yanıtının henüz tamamlanmadığı dönemde meydana gelen enfeksiyonlar, şiddetli bronşiyolit ile ilişkilendirilmiştir. Erken  ocukluk döneminde geçirilen viral enfeksiyonların ileri yaşlarda tekrarlayan hırıltı ve astım gibi solunum yolu problemlerine sebep olduğu düşünülmektedir [5].

Tüm bu bilgiler ışığında solunum yolu enfeksiyonları için en riskli grup olan 1 yaş altı çocuklarda etiyoloji ve risk faktörlerini belirlenmek, solunum patojenleri ile ilişkili hastalık yükünü tahmin etmek ve bu konuda koruyucu tedbirler almak, şiddetli hastalık geçirmeye neden olan faktörleri saptamak ve olsa altta yatan immün yetmezlikleri erken tanımak solunum yolu enfeksiyonuna bağlı morbidite ve mortaliteleri engelleme açısından önemli katkılar sağlayacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akut Solunum Yolu Enfeksiyonu

Akut solunum yolu enfeksiyonları, üst solunum yolu enfeksiyonu ve alt solunum yolu enfeksiyonu olarak sınıflandırılır. Solunum yolu boyunca farklı yerlerin tutulması ile çok çeşitli semptomlar oluşmakta, ayrıca nedensel patojene, çevresel ve konakçı faktörlere bağlı olarak hafif enfeksiyondan ölümcül hastalığa kadar değişen boyutta klinik tablolar meydana gelmektedir.

Solunum yolu enfeksiyonları için bulaşma başlıca üç mekanizma ile olmaktadır [8]:

- El teması - Bir kişi ile el temasından sonra kişinin kendi konjunktiva veya burun mukozasına dokunarak kendi kendini enfekte etmesi
- Öksürük ile havaya yayılan küçük parçacık damlacıklarının solunması (damlacık yolu ile bulaş)
- Hapşırma sırasında dışarı atılan, nazal veya konjunktival mukozaya düşen büyük partikül damlacıklarının birikmesi (genellikle enfekte bir kişiyle yakın temas gerektirir)

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Amerika Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi (CDC) 5 µm'den büyük partikülleri damlacık, ≤5 µm olanları ise aerosol ya da damlacık çekirdeği olarak sınıflandırmaktadır. <10 µm partiküller havada asılı kalabilmekte ve hava akımı ile uzak mesafelere ulaşabilmektedir. Büyüklüğü 10-50 µm olan partiküller kısa mesafe içerisinde sürüklenmeye uğrarken, daha büyük partiküller ise yere doğru hareket eder ve çökerler. Damlacık olarak tanımlanan partiküllerin %90'ı sudur. Öksürük ile kaynaktan atıldıktan sonra suyun buharlaşması ile etrafa yayılan partiküller hızla boyut kaybederler ve bir kısım partikül yakın mesafeye çökerken bir kısım ise aerosol haline dönüşerek havada asılı kalır.

Solunum yolu enfeksiyonları sıklıkla el teması yolu ile yayılır [9]. Çocuklar yetişkinlere kıyasla enfeksiyonun ev içinde taşınmasından daha çok sorumludur. Kişiden

kişiyne transfer riski, insanların birlikte geçirdikleri süreye, birbirleriyle olan temaslarının yakınlığına ve enfekte hastanın yaydığı virüs miktarına bağılıdır. Bu nedenle, kalabalık hanelerde enfeksiyon prevalansı daha yüksektir [10]. Deneysel çalışmalarda rinovirüsün minimal temastan (10 saniye) sonra elden ele etkin bir şekilde aktarıldığı ve alıcının nazal veya konjunktival mukozasına teması ile enfeksiyon oluştuğı görölmüştür. Partikül aerosollerinin, rinovirüs geçişi için etkisiz olduğı; fakat influenza ve koronavirüsün daha çok aerosoller yoluyla bulaştığı tespit edilmiştir [11].

Solunum yolu enfeksiyonlarının etiyojisi çeşitlidir ancak; vakaların büyük kısmını viral enfeksiyonlar oluşturmaktadır. Özellikle rinovirüs, influenza ve RSV çocuklarda akut solunum yolu enfeksiyonlarına yol açabilen ve yerel salgınlara neden olabilen yaygın virüslerdir [3].

Virüs Sınıflandırılması – David Baltimore 1971’de virüsleri genom tiplerine göre ayırarak Baltimore sınıflamasını oluşturmuştur. Bu sınıflama viral mRNA sentez yöntemine dayanmakta ve günümüzde halen geçerliliğini korumaktadır.

Baltimore sınıflaması ile virüsler 7 gruba ayrılmıştır.

- I. Çift sarmallı DNA virüsleri (*Herpesviridae* ailesi, adenovirüs, variola virüs, insan papilloma virüs vs.)
- II. Tek sarmallı DNA virüsleri (*Parvoviridae* ailesinden parvovirüs B19 vs.)
- III. Çift sarmallı RNA virüsleri (*Reoviridae* ailesinden rotavirüs vs.)
- IV. Pozitif polariteli tek sarmallı RNA virüsleri (*Picornaviridae* ailesinden rhinovirüs, enterovirüs, hepatovirüs; *Caliciviridae* ailesinden norovirüs; *Togaviridae* ailesinden rubella; *Coronaviridae* ailesinden koronavirüsler vs.)
- V. Negatif polariteli tek sarmallı RNA virüsleri (*Orthomyxoviridae* ailesinden influenza virüsü; *Paramyxoviridae* ailesinden RSV, parainfluenza virüs, metapnömovirüs vs.)
- VI. Ters transkripsiyonlu RNA virüsleri (*Retroviridae* ailesi virüsleri)
- VII. Ters transkripsiyonlu DNA virüsleri (*Hepadnaviridae* ailesi virüsleri)

2.1.1. Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu

Çocuklarda solunum yolu enfeksiyonları çoğunlukla üst solunum yolu ile sınırlı olup, burun akıntısı, hapşıırma, boğaz ağrısı, öksürük, düşük dereceli ateş (38,5 °C civarı), baş ağrısı ve halsizlik semptomları ile kendini gösterir. Ateş sıklıkla küçük çocuklarda görülür ve aktivitede azalma, yetersiz beslenmeye neden olabilir. Etken genellikle viral kaynaklıdır ve en sık izole edilen patojen rinovirüslerdir [12].

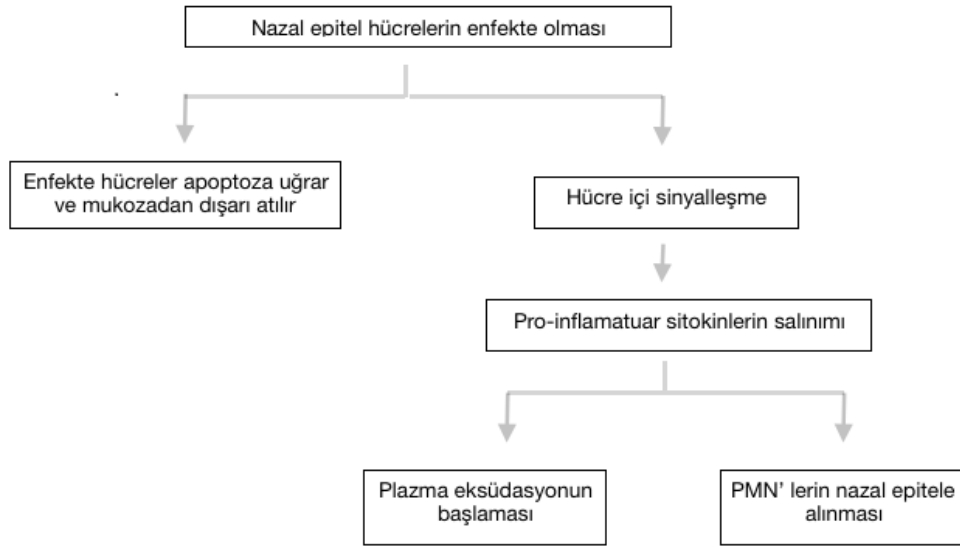
2.1.1.1. Epidemiyoloji

Üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) yılın herhangi bir zamanında ortaya çıkabilir; ancak tipik olarak sonbahar ve kış aylarında salgınlar yaparak yüksek oranda yaygınlık gösterir. Türkiye'nin de içinde bulunduğu kuzey yarım kürede salgın, eylül ayı itibarıyla rinovirüslerin artışıyla başlar ve ardından ekim ve kasım aylarında parainfluenza virüs enfeksiyonları görülür. Kış aylarında, respiratuar sinsityal virüs (RSV), influenza ve koronavirüs enfeksiyonlarında artış meydana gelir. Adenovirüs, soğuk mevsim boyunca herhangi bir zamanda görülebilir; fakat düşük oranda enfeksiyon yapar. Salgın nihayetinde mart ve nisan aylarında küçük bir rinovirüs enfeksiyonu dalgasıyla sona erer. Enterovirüsler en çok yaz aylarında hastalığa neden olur; ancak yıl boyunca da tespit edilebilir [13].

2.1.1.2. Patofizyoloji

ÜSYE semptomlarının ortaya çıkması, solunum yolundaki hasardan çok, konağın enfeksiyona karşı verdiği immünolojik cevaba bağlıdır. Patojen mikroorganizmalar, nazal veya konjunktival mukozada biriktikten sonra, nazofarenksin epitel hücre reseptörlerine bağlanarak hücrelere giriş yaparlar [2]. ÜSYE'nin en sık etkeni olan rinovirüs, nazal epitel hücrelere girmek için bir transmembran proteini olan, hücreler arası adhezyon molekülü-1 (ICAM-1)'i kullanır. ICAM-1, zara bağlı (mICAM-1) veya çözünür formda (sICAM-1) bulunabilir [20]. ICAM-1 genellikle adenoid ve nazofaringeal mukozanın siliyer olmayan

epitel hücrelerinde eksprese edilir ve ayrıca ICAM-1 endotel hücrelerinde, germinal merkezde ve siliyer epitelin bazal yüzeyinde bulunur. Etkenin hücreye giriş yapması ile şekil 1’de özetlenen bir dizi olay tetiklenir [21].



Şekil 1: Patojen etkenin epitel hücrelerini enfekte etmesi ile meydana gelen süreçler

Enfekte hücreler, başta interlökin-8 (IL-8) olmak üzere birçok sitokin salgılar. Mikroorganizma istilasından kaynaklanan oksidatif stresin, IL-8 üretim ve salınımına yol açan hücresel mekanizmaları aktive ettiği varsayılmaktadır [24]. Polimorfonükleer Nötrofil (PMN)’ler için iyi bir kemotaktik ajan olan IL-8’in salınımı ile PMN hücreler enfekte alana hareket eder. Nazal sekresyonlarda çok sayıda PMN (100 kat artış) birikir ve mukosiliyer klirens yavaşlar. Semptomlar genellikle inokülasyondan bir veya iki gün sonra ortaya çıkar ve bu durum PMN’lerin nazal submukozaya ve epitele doğru harekete geçtiği zamana denk gelir [14]. Semptomların şiddeti, mukozal IL-8 konsantrasyonları ile ilişkilidir.

Yapılan deneysel çalışmalar ile nazal sekresyonlarda albumin ve kininlerin (ağırlıklı olarak bradinin) konsantrasyonun semptomların başlaması ile aynı zamanda arttığı gösterilmiştir. Histamin konsantrasyonlarında ise sanılanın aksine artış görülmemiştir. Nazal sekresyonlarda artan albümin, submukozal vasküler geçirgenliğe neden olarak plazma proteinlerinin ekstrasvasküler alana sızmasına neden olur. Vazoaktif peptit olan kininler ise rinit bulgularına burun tıkanıklığı, boğaz ağrısı gibi ÜSYE semptomlarına neden olur. Semptomların şiddeti artan kinin konsantrasyonları ile ilişkilidir [15].

ÜSYE geçiren hastalarda yapılan histolojik çalışmalar, PMN'lerin nazal submukoza ve epitele göçüne rağmen histopatolojik yıkım yaratmadığı, nazal epitelin sağlam kaldığını göstermektedir [27,28]. In vitro çalışmalarda rinovirüs ve parainfluenza enfeksiyonlarında, nazal epitel hücrelerinde yıkım görülmez iken, adenovirüs ve influenza enfeksiyonlarında ise nazal epitel hücrelerinin yıkıma uğradığı gösterilmiştir [14].

2.1.1.3. Belirti ve Bulgular

ÜSYE için inkübasyon süresi (bulaşıcı etken ile temastan sonra semptomların başlamasına kadar geçen süre) genel olarak 24-72 saattir. Semptomlar ortaya çıktıktan sonra ikinci veya üçüncü günde hastalık en şiddetli dönemini yaşar ve ardından 10-14 gün içinde kademeli olarak iyileşme görülür [16].

ÜSYE semptomları yaşa ve patojen etkene göre değişkenlik gösterir. Rinovirüs enfeksiyonu asemptomatik veya semptomatik olabilir. Asemptomatik enfeksiyonlar daha sık büyük çocuklarda ve yetişkinlerde görülür. Küçük çocuklarda ise rinovirüs enfeksiyonları daha semptomatik geçmektedir. Kazanılmış bağışıklık veya konakçı faktörlerinin yanı sıra rinovirüs enfeksiyonlarında semptomların ortaya çıkmasında rolü olan ICAM-1 reseptörünün küçük çocuklarda daha fazla sayıda olması bu farklılığın bir nedeni olarak düşünülmektedir. Küçük çocuklarda ateş ve burun akıntısı en sık görülen belirtiler arasındadır. Ek olarak huzursuzluk, beslenememe, iştah azalması ve uyku güçlüğü sayılabilir. Okul öncesi ve okul çağındaki çocuklarda ise daha çok burun tıkanıklığı, burun akıntısı ve öksürük görülür [8]. Yeni başlangıçlı ateş veya ateşin nüks

etmesi (hastalığın başlangıcında mevcut ise) ikincil bakteriyel enfeksiyonu (örn. akut orta kulak iltihabı, sinüzit, pnömoni) işaret edebilir.

ÜSYE semptomları olan çocuklarda ateşli hastalıkların nedenlerinden biri de adenovirüslerdir. Adenovirüsler, küçük çocuklarda akut tonsillofarenjitin yaygın bir nedenidir. Faringokonjonktival ateş olarak da bilinen faringeal semptomların eşlik ettiği konjunktivit, karakteristik bir adenovirüs enfeksiyonudur. Adenovirüsler ayrıca yaz kamplarında ve yüzme havuzlarında ateşli solunum yolu hastalığı salgınlarında da rol oynamaktadır.

Muayenede burun mukozasında kızarıklık, şişlik ve akıntı tespit edilebilir. Burun akıntısı başlangıçta berrak olabilir; ancak birkaç gün içinde genellikle renkli (sarı veya yeşil) hale gelir. Nazal akıntının renk değiştirmesi (sarı, yeşil), muhtemelen PMN hücrelerin sayısındaki veya enzimatik aktivitesindeki artışla ilişkilidir. Renk değişikliği bakteriyel süperenfeksiyonu göstermez.

Öksürük, ÜSYE geçiren çocukların en az üçte ikisinde görülür ve çocuğun kendisi ve çevresi için en rahatsız edici semptom olabilir. Öksürük, diğer semptomlar düzeldikten sonra bir veya iki hafta daha sürebilir. Öksürük artarsa veya düzelmezse, diğer ayırıcı tanıları düşünmek gerekir. Parainfluenza enfeksiyonları, çocuklarda krup'un önde gelen nedenidir [1]. Hastalık başlangıçta ÜSYE semptomları; ateş, burun akıntısı ve farenjit ile kendini gösterir ve sonrasında "havlar" tarzı öksürüğün görüldüğü bir klinik tabloya doğru ilerler.

ÜSYE'nin diğer semptom ve bulguları arasında boğaz ağrısı (tipik olarak erken bir belirtidir), ses kısıklığı, baş ağrısı, sinirlilik, anterior servikal adenopati sayılabilir. Kusma ve ishal nadir görülür [17].

ÜSYE geçiren çocuklarda üst solunum yolu mukozasının konjesyonu nedeniyle orta kulakta negatif basınç ortaya çıkar. Orta kulakta meydana gelen bu anormal basınç akut otitis media gelişimine zemin hazırlayabilir. Çocuklarda, orta kulak enfeksiyonu ile komplike olmuş ÜSYE vakaların çoğu parainfluenza virüs kaynaklıdır.

İnfluenza virüsü enfeksiyonunun klinik belirtileri ise hastanın daha önceden karşılaştığı enfeksiyon deneyimlerine göre değişir. Komplike olmayan influenza virüs enfeksiyonunun klasik semptomları arasında öksürük, boğaz ağrısı ve rinit gibi solunum yolu hastalığı belirtileri ve beraberinde ateş, baş ağrısı, kas ağrısı ve halsizlik görülür [46, 58,59]. İnfluenza bağışıklanmasına sahip çocuklarda semptomlar daha az şiddetli olabilir [60].

2.1.1.4. Tanı ve Ayırıcı Tanı

Solunum yolu enfeksiyonlarında dikkate alınması gereken ilk konu laboratuvar sonuçlarının klinik yönetimi nasıl etkileyeceğidir. Bu sorunun cevabı; hastalığın şiddeti, semptomların süresi, komorbidite varlığı, immün sistemin durumu ve testlerin sonuçlanma süresi dahil birçok faktöre bağlıdır.

ÜSYE kendi kendini sınırlayan bir hastalıktır. Tanı; öykü ve fizik muayene bulgularına dayanarak klinik ile konulur. Tanı koymada laboratuvar testlerinin rolü sınırlıdır. ÜSYE'ye neden olan patojen etkenlerin çeşitliliği ve birbiri ile örtüşen belirti ve bulguları nedeniyle spesifik laboratuvar testleri olmadan etkeni tahmin etmek zordur. Patojen etkeni belirlemek gerekli ise solunum yollarından örnek alınabilir.

Yüksek ateş ($>39^{\circ}\text{C}$), genel durumun kötü olması, hırıltılı solunum, akciğer muayene bulguları (örn. perküsyonda matite, azalmış solunum sesleri, raller), hemoptizi, ani öksürük başlangıcı veya nefes almada güçlük (yabancı cisim aspirasyonunu düşündürebilir) olması durumunda akciğer grafisi çekilmelidir [18].

Küçük çocuklarda influenza'nın tanısını klinik ile koymak zordur. Diğer solunum yolu virüsleri arasında ayırım yapmak genellikle gerekli değildir; fakat antiviral tedavinin başlatılması, enfeksiyon kontrolü veya temaslıların bağışıklanma ihtiyacı gibi durumlarda influenza virüsü tanısı için laboratuvar testi yapılabilir.

Ayırıcı tanıda rinitin diğer nedenleri (alerjik, mevsimsel, vazomotor), akut bakteriyel sinüzit, solunum yollarında yabancı cisim, burun veya sinüslerin yapısal anormallikleri, tonsilit, bakteriyel farenjit yer alır. Bu durumlar genellikle öykü ve fizik muayene ile ayırt edilebilir.

Boğmaca enfeksiyonu aşılanmamış çocuklarda ve yetişkinlerde görülebilir. Hastalık paroksizmal öksürük ile kendini gösterir. Boğmacanın başlangıç aşaması, hafif öksürük ve nezle bulgular ile viral üst solunum yolu enfeksiyonuna benzer; fakat viral üst solunum yolu enfeksiyonunun aksine boğmacadaki öksürük iyileşmek yerine kademeli olarak artar. Ateş nadirdir; varsa, genellikle düşük derecelidir [24,28].

Özellikle ilkbahar ve sonbahar mevsimlerinde tekrarlayan ÜS YE varlığında allerjik rinit akla gelmelidir. Ayrıntılı öykü yanında çevresel faktörler sorgulanmalı, çocuğun semptomları ile çevre etkenleri arasındaki ilişki irdelenmelidir.

2.1.1.5. Komplikasyonlar

Üst solunum yolu enfeksiyonlarında komplikasyon nadir görülür. Yaşa ve konağın immü nit esine bağı lı olarak komplikasyon meydana gelme olasılığı de ğ i ş mektedir. ÜS YE semptomların uzun sürmesi veya kötüleşmesi durumunda sekonder sorunlara yönelik tekrar de ğ erlendirme yapılması gerekmektedir.

Akut otitis media - ÜS YE geçiren çocukların ço ğ unda hastalığın seyri sırasında orta kulakta anormal basınç meydana gelir. Hastalık, ÜS YE semptomların başlaması ile kulak zarında enflamasyon ve orta kulakta sıvı birikimiyle kendini gösteren akut otitis media (AOM) ile komplike hale gelebilir. Sekonder orta kulak enfeksiyonu en fazla 6-11 aylık çocuklarda görülür. AOM, yeni başlayan ateş ve ÜS YE semptomlarının ortaya çıkmasından birkaç gün sonra kulak ağ rısı ile kendini gösterebilir [8].

Astım alevlenmesi - Duyarlı çocuklarda astım alevlenmelerinin en az % 50'si viral üst solunum yolu enfeksiyonları ile ilişkilidir. Virüs kaynaklı immün yanıt, diğer patojen etkenlere, alerjenlere, strese ve çevresel kirleticilere karşı konakçı yanıtına aracılık ederek hırıltı ve astım alevlenmelerine neden olabilir. ÜSVE'nin sık etkenlerinden olan rinovirüsler hava yolu epitelinde hasara yol açmaz; fakat hava yolu inflamatuvar immün yanıtı önemli derecede indükler ve astım gelişimini tetikleyebilirler [19].

Sinüzit - Viral ÜSVE, bakteriyel sinüzit gelişimi için en önemli risk faktörüdür. Çocuklarda viral ÜSVE'lerin % 6 ile 13'ü akut bakteriyel sinüzit nedeniyle komplike hale gelir. On günden fazla iyileşmeyen nazal semptomlar, yüksek ateş ($\geq 39^{\circ}\text{C}$) veya semptomların kötüleşmesi durumunda paranasal sinüslerin sekonder bakteriyel enfeksiyonu akla gelmelidir [20].

Alt solunum yolu enfeksiyonu - Bronşiyolit veya pnömoni ÜSVE'nin nadir görülen bir komplikasyonudur. ÜSVE semptomlarının başlamasından birkaç gün sonra yeni başlayan ateşle kendini gösterebilir veya uzun süreli 3, alt solunum yolu enfeksiyonu (ASVE) anlamına gelebilir. Pnömoni, çocuklarda influenza virüsünün en yaygın komplikasyonlarından biridir, morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde etkiler.

Diğer komplikasyonlar - Çocuklarda ÜSVE'nin diğer komplikasyonları arasında konjunktivit ve farenjit sayılabilir.

2.1.2. Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu

2.1.2.1. Bronşiyolit

Bronşiyolit, iki yaşın altındaki çocuklarda ortaya çıkan ve esas olarak küçük hava yollarını (bronşiyolları) etkileyen bir alt solunum yolu enfeksiyonudur. Küçük çocuklarda hastaneye yatışların yaygın bir nedenidir. Bronşiyolit genellikle ÜSYE semptomları (örn. rinore) ile başlar ve ardından hırıltılı solunum, hızlı nefes alıp verme, öksürük ve solunum sıkıntısı bulguları (burun kanadı solunumu, çekilme, inleme) ile sonuçlanan bir klinik tabloya doğru ilerler. Genel olarak birincil enfeksiyonla veya viral bir patojen ile reenfeksiyonla ortaya çıkar [21].

2.1.2.1.1. Epidemiyoloji

Bronşiyolit tipik olarak iki yaşından küçük çocukları, özellikle sonbahar ve kış aylarında etkiler. Bronşiyolit nedeniyle hastaneye yatışının en yüksek insidansı iki ile altı ay arasındaki çocuklardır ve yaşamın ilk beş yılında solunum yolu hastalığının önemli bir nedeni olmaya devam etmektedir [22].

Bronşiyolit vakalarının çoğunun nedeni RSV olması sebebi ile bronşiyolit epidemiyolojisi, RSV enfeksiyonunun epidemiyolojisi ile benzerdir. Genel olarak ılıman iklimde ve kuzey yarım kürede ekim ayı sonlarında başlar, ocak veya şubat aylarında zirve yapar ve nisan ayında sona erer [23].

2.1.2.1.2 Patofizyoloji

Terminal bronşiyol epitelinin, patojen mikroorganizmalar tarafından enfekte olması ile bronşiyolit tablosu ortaya çıkar. Küçük bronş ve bronşiyollerde PMN hücrelerin ve lenfositlerin çoğalmasıyla enflamatuar yanıt tetiklenir. Submukoza ve adventisyel dokular mukus sekresyonunun artmasıyla ödemli hale gelir [24]. Ödem, aşırı mukus ve soyulmuş

epitel hücreleri, küçük hava yollarının tıkanmasına ve atelektaziye yol açar. Şiddetli vakalarda yapılan biyopsi veya otopsi örneklerinde, enfeksiyon alanında 18-24 saat sonra bronşiyoller hücre nekrozu, siliyer aktivitede bozulma ve peribronşiyoller lenfositik infiltrasyon gibi patolojik değişikliklerin meydana geldiği görülmüştür [25].

2.1.2.1.3. Mikrobiyoloji

Bronşiyolit tipik olarak viral bir enfeksiyondan kaynaklanır. Spesifik virüslerin neden olduğu hastalık oranı mevsime ve yıla bağlı olarak değişmekle birlikte, RSV en yaygın görülen patojendir. İkinci sırada en sık görülen etken ise rinovirüs'dür. Daha az yaygın olarak parainfluenza virüs, insan metapneumovirüs, influenza, adenovirüs, koronavirüs ve insan bocavirüs bulunur [22]. Moleküler tanı ile vakaların yaklaşık %95'inde viral bir etiyoloji belirlenebilir. Ek olarak, küçük çocuklarda alt solunum yolu enfeksiyonu ve hırıltı atakları seyrek olarak *Mycoplasma pneumoniae* ve *Bordetella pertussis* ile ilişkilidir [24].

2.1.2.1.4. Belirti ve Bulgular

Bronşiyolit genellikle ateş, öksürük, hızlı nefes alıp verme, hırıltılı solunum ve nefes darlığı ile karakterize bir tablo oluşturur. Bu semptomlara ek olarak juguler, interkostal ve torasik içe çekilmeler, göğüs oskültasyonunda duyulan raller, krepitasyonlar veya akciğerde hava hapsine ve periferik hiperinflamasyona bağlı azalmış solunum sesleri tespit edilebilir. Çoğunlukla öncesinde bir ile üç gün arasında ÜSYE semptomları (örn. burun tıkanıklığı ve/veya akıntı) görülür [26].

Bronşiyolite bağlı hastalığın süresi yaşa, hastalığın ciddiyetine, ilişkili olduğu yüksek risk durumlarına (örn. prematürite, kronik akciğer hastalığı) ve patojen etkene bağlıdır [25]. Bronşiyolit genellikle kendi kendini sınırlayan bir hastalıktır. Komorbiditesi olmayan ve hastalık için risk faktörü taşımayan çoğu çocuk destek tedaviler ile iyileşmektedir.

2.1.2.1.5. Tanı ve Ayırıcı Tanı

Bronşiyolit tanısı klinik olarak konulur. Hastaneye yatış gerektirmeyen hafif vakalarda virolojik tanı genellikle yapılmaz; fakat çoğu viral enfeksiyon durumlarında antibiyotik kullanımını azalttığı için etkenin saptanması yararlı olabilir. Şiddetli hastalıkta ve özellikle risk taşıyan çocuklar için (örn. prematürite ve konjenital kalp hastalığı) erken teşhis yararlıdır.

Bronşiyolitın rutin değerlendirmesinde akciğer grafileri gerekli değildir. Yalnızca diğer olası tanıları gösteren klinik bulgular varsa düşünülmelidir. Bronşiyolitın değişken ve spesifik olmayan radyografik özellikleri arasında hiperinflamasyon ve peribronşiyal kalınlaşma bulunur. Atelektazi, mukus tıkaçı ve hava yolu daralması nedeniyle meydana gelebilir. Segmental konsolidasyon ve alveoler infiltrasyon, bronşiyolite göre daha çok bakteriyel pnömoninin karakteristik özelliğidir; ancak radyografik bulgular etiyolojik tanı için zayıf göstergelerdir. Tanı ve tedavi hakkında karar verirken diğer klinik özelliklerle birlikte kullanılmalıdır [28].

Bronşiyolit için ayırıcı tanı, çeşitli bulaşıcı ve bulaşıcı olmayan nedenlerin dikkate alınmasını içerir. ÜSYE semptomları olmayan ve solunum sıkıntısı olan küçük çocuklarda konjenital kalp hastalığı, vasküler halka, hava yolu anomalileri veya yabancı cisim aspirasyonu gibi diğer solunum sıkıntısı yapan nedenleri düşünmek gerekir. Şiddetli veya paroksizmal öksürüğü olan küçük çocuklarda boğmaca unutulmamalıdır. Orta kulak enfeksiyonu veya pnömoni dahil olmak üzere viral bronşiyoliti komplike eden bakteriyel enfeksiyonlar, hastalık seyri sırasında yeni başlayan ateş veya kötüleşme durumu olarak ortaya çıkabilir [22].

2.1.2.2 Pnömoni

Pnömoni; visseral plevra, bağ dokusu, hava yolları, alveoller, vasküler yapılar ve akciğer parenkimini kapsayan bir enflamatuvar durum olarak tanımlanır. ASYE, sıklıkla bronşit, bronşiyolit ve pnömoni veya bu üçünün herhangi bir kombinasyonunu içerecek şekilde birbirinin yerine kullanılır. Pnömoni, tipik olarak ateş, solunum semptomları ve parenkimal tutulum ile ilişkili bir tabloyu ifade eder.

2.1.2.2.1. Epidemiyoloji

Çocukluk çağı pnömonisinin insidansı coğrafi bölgeye göre değişir. Kaynak bakımından zengin ülkelerde, 5 yaşından küçük çocuklar arasında yıllık pnömoni insidansı yaklaşık 1000'de 3,3'tür ve bu vakaların yarısı hastaneye yatış gerektirmektedir. Kaynakları sınırlı ülkelerde ise bu oran 1000'de 231'e yükselmekte ve hastaneye yatış oranları %50 ile 80 arasında değişmektedir [29,30]. Ölüm oranları üzerine yapılan çalışmalarda kaynak zengini ülkelerde hastanede yatan 5 yaş altı çocuklar arasındaki vaka ölüm oranı %1'in altında, kaynakları kısıtlı ülkelerde ise % 0,3 ile 15 arasında değiştiği görülmüştür [29,31].

Hem viral hem de bakteriyel enfeksiyonlar yıl boyunca ortaya çıksa da, pnömoni daha yaygın olarak soğuk aylarda görülür. Bunun nedeni muhtemelen kapalı ve kalabalık iç mekanlarda enfekte damlacıklar ile doğrudan bulaşıcılığının artmasıdır [32].

2.1.2.2.2. Patofizyoloji

Pnömoni; bakteriler, virüsler veya diğer patojenler tarafından oluşturulan bir ÜSYE sonrası etkenin alt solunum yolunu istila etmesi ile meydana gelir. Bu durum akciğer kompliyansını azaltır, direnci artırır, daha küçük hava yollarını tıkar ve distal hava boşluklarının çökmesine, hava hapsine ve ventilasyon/perfüzyon oranının bozulmasına

neden olur [33]. Şiddetli enfeksiyonlarda, bronşiyal ve/veya parenkimal nekroz meydana gelebilir [34].

Alt solunum yolu enfeksiyonuna neden olan ajanlar, çoğunlukla bir kaynak vaka ile yakın temastan sonra enfekte damlacıkların alınmasıyla bulaşır. Kirlenmiş fomitlerle temas daha çok viral ajanlar, özellikle RSV'nin bulaşında önemli bir rol oynamaktadır.

Çoğu tipik bakteriyel pnömoniler (örn. *S. pneumoniae*); nazofarenksin kolonizasyonunun ardından mikroorganizmaların aspirasyonu veya inhalasyonu sonucu meydana gelir. İnvaziv hastalık tipik olarak bir ile üç günlük inkübasyon süresinden sonra, hastanın daha önceden karşılaşmadığı bir etkenin yeni bir serotipinin edinilmesiyle ortaya çıkar. Bazen, birincil bakteriyemi pnömoniden önce gelebilir. Atipik bakteriyel patojenler (örn. *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*) replikasyon için solunum epitel zarlarına bağlanırlar. Pnömoniye neden olan viral ajanlar ise daha çok solunum yolunun alt ve uzak kısımlarında çoğalır ve komşu yapıları enfekte ederek ilerlerler.

Akciğer enfeksiyonlarında konak savunma sistemi oldukça karmaşıktır. Anatomik ve mekanik bariyerler, humoral immünite, fagositik aktivite ve hücre aracılı bağışıklık konak savunmasında yer almaktadır [35].

Anatomik ve mekanik bariyerler; Üst hava yolundaki anatomik ve mekanik bariyerler, savunmanın önemli bir bölümünü oluşturur. 10 mikrondan büyük partiküller, burunun ön kısmındaki kıllar tarafından etkin bir şekilde filtrelenebilir veya mukozal yüzeyler tarafından tutulur. Burun mukozası kirpikli epitele sahiptir ve mukus üreten hücreler içerir. Kirpikler, yakalanan mikroorganizmaları nazofarenks yoluyla dışarı atar veya yutulmasını sağlayarak temizlenmesinde rol oynar. Orofarinkste bulunan tükürük akışı, epitel hücrelerinin dökülmesi, lokal kompleman ve immünglobulin A (IgA) üretimi, yerel konak savunmasında önemli rol oynayan faktörlerdir.

Sağlam bir epiglotik refleks, enfekte sekresyonların aspirasyonunu önler. Öksürük refleksi ise aspire edilebilecek materyallerin dışarı atılmasına yardımcı olur. Merkezi hava yollarının dallandığı keskin açılar, 5-10 mikronluk partiküllerin mukozal yüzeylere

çarparak endobronşiyal mukusta hapsedilmelerini sağlar. Siliyer sistem, partikülleri hava yollarından yukarı doğru hareket ettirerek yutulmalarına yardımcı olur.

Humoral immünite; Salgısal IgA üst hava yollarında üretilir ve nazal sekresyonların toplam protein konsantrasyonunun %10'unu oluşturur. Opsonize edici özelliği zayıftır; fakat iyi bir antibakteriyel ve antiviral aktiviteye sahiptir.

İmmünglobulin G (IgG) ve immünglobulin M (IgM)'nin hava yollarında lokal olarak üretilmesinin yanı sıra büyük bir kısmı plazmadan transüstasyon veya difüzyon yoluyla hava yollarına ulaşır. Mikroorganizma opsonizasyonu, kompleman aktifleşmesi ve toksin nötralizasyonunda rolleri vardır. İmmünglobulinler, sürfaktan ve fibronektin etkili opsoninler olarak işlev görerek, terminal hava yollarına ve alveollere ulaşan mikroorganizmaları (0,5-1 mikron partiküller) ortadan kaldırmaya yardımcı olurlar. Ayrıca serbest yağ asitleri, lizozim ve demir bağlayıcı proteinler de mikrobisidal etkiye bulunurlar.

Fagositik hücreler; Konumlarına ve işlevlerine göre değişen birkaç farklı makrofaj popülasyonu vardır:

- Alveoler makrofaj, alveoler sıvıda bulunur. İnert partiküllerin ve akciğere giren potansiyel patojenlerin karşılaştığı ilk fagosittir. Enflamasyon aracıdır ve sitokin üretme kapasitesine sahiptir.
- İnterstisyel makrofajlar, akciğer bağ dokusunda bulunurlar. Hem fagositik hem de antijen sunan hücreler olarak görev yaparlar.
- İntravasküler makrofaj, kılcal endotel hücrelerinde bulunur ve kan dolaşımı yoluyla akciğerlere giren yabancı maddeleri fagosit eder ve uzaklaştırır.

Hücre aracılı bağışıklık; Hücre aracılı bağışıklık, özellikle pulmoner makrofaj içinde hayatta kalabilen virüsler veya hücre içi mikroorganizmalar gibi belirli patojenlere karşı etkilidir. Nispeten az sayıda olmasına rağmen (toplam akciğer parenkim hücre

popölasyonunun %5-10'u), lenfositler; antikor yapımı, sitotoksik aktivite ve sitokinlerin üretimi olmak üzere üç kritik öneme sahiptir.

Bakteriyel pnömoninin beş patolojik paterni vardır [36]:

1. Lober pnömoni; Tek bir lobun veya bir lobun segmentinin tutulmasıdır. Bu durum, *S. pneumoniae* pnömonisinin klasik paternidir.
2. Bronkopnömoni; Hava yollarının ve çevresindeki interstisyumun birincil tutulumudur. *Streptococcus pyogenes* ve *Staphylococcus aureus* pnömonisinde görülür.
3. Nekrotizan pnömoni; *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* ve *S. aureus*'tan kaynaklanan aspirasyon pnömonisi ile ilişkilidir.
4. Kazeöz granülom (tüberküloz pnömonisinde olduğu gibi).
5. Parenkimal tutulumla ikincil interstisyel ve peribronşiyal infiltrasyon: Tipik olarak şiddetli viral pnömoninin bakteriyel pnömoni ile komplike olması durumunda ortaya çıkar.

Viral pnömoninin iki ana patolojik paterni vardır [36]:

1. İnterstisyel pnömoni
2. Parenkimal enfeksiyon

2.1.2.2.3. Mikrobiyoloji

Çocuklarda pnömoninin etiyolojik ajanları olarak çok sayıda mikroorganizma suçlanmıştır. Genel olarak sorumlu tutulan etkenler, çocuğun yaşına ve enfeksiyonun edinildiği yere göre değişir.

Toplum kökenli pnömoni; Akciğer parenkiminin toplumdan edinilen akut enfeksiyonudur. Çocuklarda toplum kökenli pnömoni (TKP)'nin gerçek prevalansını belirlemek zordur. Enfekte akciğer dokusunun doğrudan kültürü, invaziv teknikler gerektirdiğinden, etiyolojiye dolaylı kanıt sağlayan laboratuvar testleri kullanılır (örn.

nazofaringeal kültür, kan kültürü, Polymerase Chain Reaction [PCR], seroloji). Vakaların %15-35'inde belirli bir etkenin tanımlanamaması veya karışık enfeksiyonların varlığı (vakaların %23-33'ünde) sebebiyle sonuçların yorumlanması daha da güçleşmektedir [30,31].

Çocuklarda TKP'nin en yaygın nedenleri yaşa göre değişir;

Süt çocuklarında pnömoni; Virüsler küçük çocuklarda TKP'nin en yaygın nedenidir. İki yaşından küçük çocuklarda TKP'nin >%80'ini oluşturur [31]. Ayrıca tipik olarak iki hafta ile üç ay arasındaki çocuklarda ortaya çıkan bir sendrom olan "süt çocuğu döneminin ateşsiz pnömonisi" gelişebilir. Bu tabloya klasik olarak *Chlamydia trachomatis* neden olur; ancak sitomegalovirüs (CMV), *Mycoplasma hominis* ve *Ureaplasma urealyticum* gibi ajanlar da sorumlu tutulmuştur. Şiddetli *Bordetella pertussis* enfeksiyonu olan küçük çocuklarda da pnömoni gelişebilir.

Beş yaşından küçük çocuklarda pnömoni; Bu gruptaki pnömoninin yine en yaygın nedeni virüslerdir [30,31]. Beş yaşından küçük çocuklarda vakaların yaklaşık %50'sini oluşturmaktadır [31]. *Paramyxoviridae* virüs ailesinin bir üyesi olan RSV, beş yaşından küçük çocuklarda pnömoniden sorumlu en yaygın viral patojendir [31,37]. RSV pnömonisi sıklıkla bronşiyolitin bir uzantısıdır.

Bakteriler; Okul öncesi çocuklarda pnömoninin önemli bakteriyel nedenleri, *S. pneumoniae*, *H. influenzae tip b* (Hib), tiplenemeyen *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *S. aureus*, *S. pyogenes* ve atipik bakterilerdir. *S. pneumoniae*, *S. aureus* ve *S. pyogenes* artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilidir [38].

H. influenzae tip b, evrensel çocukluk çağı aşısı programı uygulanan ülkelerde nadir görülen bir pnömoni nedenidir. *S. aureus* (özellikle toplumla ilişkili metisiline dirençli *S. aureus* [CA-MRSA]) ve *S. pyogenes*, nekroz ve ampiyem ile komplike olan TKP'nin giderek daha sık görülen nedenleri haline gelmektedir [38]. Ek olarak, bu organizmalar zaman zaman sırasıyla influenza ve suçiçeği enfeksiyonunu takiben pnömoniyeye neden olur [39]. İnfluenza ile ilişkili olduğunda, MRSA pnömonisi özellikle şiddetli olabilir. TKP'li

okul öncesi çocuklarda *M. pneumoniae* ve *C. pneumoniae* prevalansı giderek artmaktadır [40].

2.1.2.2.4. Belirti ve Bulgular

Çocukluk çağı pnömonisinin klinik görünümü sorumlu patojene, konağın immünitesine ve hastalığın ciddiyetine bağlı olarak değişir. Mevcut belirti ve semptomlar spesifik değildir [30].

Pnömoni semptomları ve bulguları, özellikle küçük çocuklarda belirsiz olabilir. Ateş ve öksürük kombinasyonu pnömoniyi düşündürür; diğer solunum bulguları (örn. taşipne, artan solunum işi) öksürükten önce gelebilir. Alveollerde çok az öksürük reseptörü olduğundan öksürük başlangıçta olmayabilir. Öksürük; yabancı partiküllerin, mikroorganizmaların ve salgılanan mukus ve sekresyonların öksürük reseptörlerini uyarması ile başlar [41].

Süt çocukları öksürük ve/veya anormal solunum sesleri yerine beslenme güçlüğü veya huzursuzluk ile gelebilirler. Bu nedenle küçük çocuklarda genel görünümün değerlendirilmesi; etrafla ilgilenme, beslenebilme ve avutulabilme durumunu içerir. Beş yaş altındaki çocuklarda ise bazen sadece ateş ve lökosit yüksekliği görülür [41].

Daha büyük çocuklar ve ergenler plöretik göğüs ağrısından (solunumla birlikte ağrı) şikayet edebilir; ancak bu tutarsız bir bulgudur [42]. Bazen, baskın belirti olarak karın ağrısı (alt lob pnömonilerinde yansıyan ağrı nedeniyle) veya boyun ağrısı (akciğer apeksinin tutulduğu pnömonilerde yansıyan ağrı nedeniyle) olabilir.

Ateş pnömoni geçiren çocuklarda yaygın olarak görülür [43]. Bununla birlikte, spesifik değildir. Küçük çocuklarda *Chlamydia trachomatis* veya diğer patojenlere bağlı ateşli pnömoni olabilir. Pnömonide ateş, bronşiyolitli çocuklara göre daha yüksek dereceli olma eğilimindedir.

Pnömonili çocuklarda sıklıkla taşipne vardır; ancak taşipne radyografik olarak doğrulanmış pnömoniye ayırt etmede düşük öngörüye sahiptir. Taşipne olmaması, pnömoni tanısını dışlamaz. Amerika Birleşik Devletleri'nde yürütülen acil servis tabanlı bir çalışma, tek başına taşipnenin, radyografik pnömonisi olan ve olmayan çocukları ayırt etmede yardımcı bir bulgu olmadığını belirtmiştir [43]. Bununla birlikte Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), pnömoni klinik bulgularının, acil servise başvuran çocuklarda radyografik pnömoniye teşhis etmede zayıf duyarlılık (%34,3) gösterdiğini bildirmiş ama takipneli çocukların pnömoni olma olasılığının, takipnesi olmayan çocuklara göre daha yüksek olduğunu belirtmiştir [44].

DSÖ taşipne eşik değerleri aşağıdaki gibidir:

- 2 aydan küçük çocuklarda: 60 nefes/dk'ya eşit veya üzeri
- 2-12 aylık çocuklarda: 50 nefes/dk'ya eşit veya üzeri
- 1-5 yaş arası çocuklarda: 40 nefes/dk'ya eşit veya üzeri

Solunum sıkıntısı belirtileri arasında hipoksemi (Pediatric Advanced Life Support [PALS]'a göre hipoksemi; periferik oksijen saturasyonunun [SpO₂] %94'un altında olmasıdır. DSÖ'ye göre ise oksijen desteği sağlanması gereken eşik SpO₂ değeri >%90 olarak tanımlanmıştır) artan solunum çabası (interkostal, subkostal veya suprasternal retraksiyonlar, burun kanadı solunumu, inleme, aksesuar kasların kullanımı), apne ve bilinç değişikliği bulunur. Oksijen saturasyonu, solunum iş yükü artmış ve özellikle aktivitesi düşmüş veya ajite olmuş her çocukta ölçülmelidir. Hipoksemili çocuklar siyanotik görünmeyebilir. Hipoksemi, ciddi bir hastalığın belirtisidir ve hastaneye yatış için bir endikasyondur [30].

Akciğer muayenesi, pnömoni ve/veya olası komplikasyonların teşhisine ipucu sağlayabilir. Oskültasyon, pnömoniye düşündürülen bulgularla gelen çocuğun muayenesinin önemli bir bileşenidir.

Radyolojik olarak doğrulanmış pnömoni ile uyumlu muayene bulguları [45]:

- Raller
- Azalmış solunum sesleri
- Bronşiyal solunum sesleri (ana bronşlardaki titreşimden kaynaklanan sesler, ekspiryumun inspiryumdan daha şiddetli ve daha uzun duyulması), egofoni (yüksek frekanslı seslerin iletilmesi, düşük frekanslı seslerin ise iletilmemesi sonucu ortaya çıkan keçi melemesi şeklinde duyulan konuşma sesi)
- Bronkofoni ("doksan dokuz" heceleri gibi seslerin farklı aktarımı)
- Fısıldayan pektoral (fısıldanılan hecelerin aktarımı)
- Taktil fremitus (örn. hasta "doksan dokuz" dediğinde)
- Perküsyonda matite

Hırıltılı solunum (hışıltı, wheezing) atipik bakteri ve virüslerin [46] neden olduğu pnömonide daha yaygındır; aynı zamanda bronşiyolit ve astımın karakteristik bir özelliğidir. Plevral efüzyonu düşündüren bulgular arasında göğüs ağrısı, perküsyonda matite, solunum seslerinin derinden gelmesi ve pleural sürtünme sesi bulunur.

Bakteriyel pnömoni; Genellikle *Streptococcus pneumoniae*'dan ve daha az nedenle *Staphylococcus aureus* ve A grubu *Streptococcus*'tan kaynaklanan bakteriyel ("tipik") pnömoni, ÜSYE semptomlarını takiben, ateşin aniden ortaya çıkması olarak kabul edilir. Solunum sıkıntısı orta veya şiddetlidir. Oskültasyon bulguları, ilgili anatomik segmentle sınırlı ve odaksal olabilir. Sepsis ve lokalize göğüs ağrısı (plevral iritasyon anlamına gelir) belirtileri ve semptomları daha çok bakteriyel etiyojiiyi düşündürür [43]. Öte yandan, hırıltılı solunum mevcut ise beş yaşından büyük çocuklarda tipik bakteriyel pnömoni olasılığı düşüktür [47].

Pnömokokal pnömoni, her yaştan çocukta en sık görülen tipik bakteriyel pnömonidir. Pnömokok pnömonisi olan çocukların çoğunda ateş ve öksürük görülür. Diğer yaygın bulgular arasında halsizlik, azalmış solunum sesleri ve raller bulunur.

Atipik pnömoni; *Mycoplasma pneumoniae* veya *Chlamydia pneumoniae*'nın sebep olduğu "atipik" bakteriyel pnömoni genellikle ani ateş, halsizlik ve miyalji gibi bulgularla

kendini gösterir. Baş ağrısı, fotofobi, boğaz ağrısı olabilir. Semptomların düzelmesine rağmen giderek kötüleşen öksürük mevcuttur [47]. Her iki ajanın neden olduğu hastalıkta ses kısıklığı görülebilmekle birlikte bu şikayet daha çok *C. pneumoniae* enfeksiyonunda meydana gelmektedir. Hışıltı, atipik bakteriyel ve viral pnömonilerde sık görülen bir bulgudur [43]. *M. pneumoniae*, çeşitli ekstrapulmoner belirtilerle ilişkili olabilir. Dermatolojik bulgular hafif eritemli makulopapüler döküntüden Stevens-Johnson sendromuna kadar değişebilir. Diğer akciğer dışı belirtiler arasında hemolitik anemi, poliartrit, pankreatit, hepatit, perikardit, miyokardit ve nörolojik komplikasyonlar yer alır [47].

Bir yaşından küçük çocuklarda görülen ateşsiz pnömonide rinore ve hızlı nefes alıp verme vardır ve ardından patlayıcı ve kesik kesik tarzda olan bir öksürük paterni başlar. Fizik muayenede tipik olarak yaygın inspiratuar raller tespit edilir. Konjunktivit mevcut olabilir veya geçmişte konjunktivit öyküsü vardır [48].

Viral pnömoni; Viral pnömoninin başlangıcı kademelidir ve önceki üst solunum yolu semptomları (örn. rinore, konjesyon) ile ilişkilidir. Çocuk toksik görünmez. Oskültasyon bulguları genellikle yaygın ve iki taraflıdır.

2.1.2.2.5. Ayırıcı Tanı

Pnömoniden şüphelenilen küçük çocuklarda, özellikle ateşli ve toksik görünen süt çocuklarında, sepsis ve diğer ciddi bakteriyel enfeksiyonlar için tam bir değerlendirme gerekir.

Tam kan sayımı; Ayaktan tedavi edilebilecek hafif ASYE olan çocuklarda genellikle gerekli değildir. Tam kan sayımı, hastaneye yatırılması gereken çocuklarda yapılmalıdır.

Bakteriyel, atipik bakteriyel veya viral pnömonilerin tam kan sayımına yansıyan karakteristik özellikleri mevcuttur, ancak bazen bulgular birbiri ile örtüşebilir ve etiyolojik ajanlar arasında güvenilir bir şekilde ayırım yapılamaz.

- Lökosit sayısı $<15.000/\text{mikroL}$, nötropenisi olan ve olgunlaşmamış hücrelerin baskın olduğu ağır hastalar dışında bakteriyel olmayan bir etiyolojiye işaret eder.
- Lökosit sayısı $>15.000/\text{mikroL}$, piyojenik bakteriyel hastalığı düşündürür. Bununla birlikte, *M. pneumoniae*, influenza veya adenovirüs pnömonisi olan çocuklarda da lökosit sayısı $>15.000 / \text{mikroL}$ olabilir [49].
- Periferik eozinofili, tipik olarak *C. trachomatis*'in neden olduğu pnömonide görülebilir [48].

Akut faz reaktanları; C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin gibi akut faz reaktanlarının, ayakta tedavi gören çocuklarda rutin olarak ölçülmesine gerek yoktur [44]. Bununla birlikte, hastanede yatmayı gerektiren daha ciddi hastalığı olanlar için ölçülmelidir. Akut faz reaktanları, TKP'nin viral ve bakteriyel etiyolojilerini ayırt etmek için tek belirleyici olarak kullanılmamalıdır. Hastalığın seyrini takip etmede, tedaviye yanıtta ve tedavinin ne zaman kesilebileceğini belirlemede yardımcı olabilir [50,51].

Serum elektrolitleri; Serum elektrolitlerinin ölçümü, sıvı alımı kısıtlı çocuklarda dehidratasyon derecesini belirlemede ve TKP'ye sıklıkla eşlik eden hiponatreminin olup olmadığını değerlendirmede yardımcı olabilir.

Pnömoni tanısı, ateşi olan çocuklarda solunum sıkıntısı semptomları ile enfeksiyöz bir sürecin öyküsü veya fizik muayene bulguları ile klinik olarak konulabilir [30,41]. Hafif pnömonili çocuklarda radyografi gerekli değildir. Taşipne, burun kanadı solunumu, inleme, retraksiyonlar ve hipoksi pnömoni olasılığını artırır. Taşipnenin olmaması, pnömoninin dışlanması yardımcıdır; diğer işaretlerin yokluğu dışlama için yeterli değildir [42].

Pnömoni prevalansının yüksek olduğu kaynakları sınırlı ülkelerde, tek bir pozitif solunum yolu enfeksiyonu bulgusu, pnömoninin kesinliğini artırır. Pnömoni prevalansının

daha düşük olduğu gelişmiş ülkelerde ise pnömoninin kesinliğini artırmak için çoklu solunum bulgularının (örn. hipoksi, inleme, burun kanadı solunumu, retraksiyonlar) varlığı gereklidir [52].

Radyografik doğrulama; Göğüs röntgeninde görülen infiltrasyon bulgusu, uyumlu semptomlara sahip çocuklarda pnömoni tanısını doğrular; ancak astım ve komorbid viral enfeksiyonu olan çocuklarda göğüs radyografileri dikkatle yorumlanmalıdır. Hastaneye yatırılması gereken çocuklarda, tanı konulamayanlarda ve şiddetli, komplike veya tekrarlayan pnömonisi olanlarda radyografiler çekilmelidir [30,44]. Ayakta tedavi edilecek hafif, komplikasyonsuz alt solunum yolu enfeksiyonu olan çocuklarda radyografik doğrulama gerekli değildir. Radyografik bulgular, pnömoninin bakteriyel, atipik bakteriyel ve viral etiyolojilerini güvenilir bir şekilde ayırt edemez. Radyografik bulgular, terapötik kararlar vermek için klinik ve mikrobiyolojik verilerle birlikte kullanılmalıdır [30].

Kan kültürü; Kan kültürünün hangi çocuklardan alınmasının belirlenmesi zordur. Bakteriemi riski yüksek hastalardan (plevral efüzyon/ampiyemi olanlar), yoğun bakım ünitesine kabul edilen veya immünsüprese hastalardan kan kültürü alınmalıdır.

2.2 Solunum Yolu Enfeksiyonu için Risk Faktörleri

Solunum yolu enfeksiyonlarına ait risk faktörlerinin belirlenmesi, toplumun sağlığı ve refahını iyileştirmeye yönelik alınabilecek önlemler açısından hayati öneme sahiptir [53]. Çocukları solunum yolu enfeksiyonlarına yatkın hale getiren birçok sosyo-kültürel, demografik, çevresel ve bireysel risk faktörü vardır. Bu risk faktörlerinin birçoğu önlenabilir ancak; hasta verilerinin birçok yerde eksik ve belgelenmemiş olması, bu hasta grubuna yönelik alınabilecek önlemleri zorlaştırmaktadır [54].

Sağlıklı çocuklar arasında solunum yolu enfeksiyonlarına yakalanma riski için birçok faktör tanımlanmış olsa da bir yaş altı dönem için risk faktörleri hakkında veriler sınırlıdır [55]. Şüpheli risk faktörleri arasında kreşe giden kardeşin varlığı, emzirme süresi, tütün

dumanı maruziyeti, kalabalık ev ortamı, düşük sosyoekonomik durum ve erkek cinsiyet yer almaktadır [56].

Şiddetli veya komplike enfeksiyon geçirme için risk faktörleri arasında; prematürelilik, düşük doğum ağırlığı, 3 ay altında olma, kronik akciğer hastalığı (bronkopulmoner displazi gibi), konjenital kalp hastalığı, immün yetmezlik ve nörolojik hastalık durumu yer almaktadır [57].

DSÖ sağlığı, sadece hastalık ve sakatlıkların olmaması değil aynı zamanda fiziksel, ruhsal ve sosyal yönden tam bir iyilik hali olarak tanımlamış ve sağlığın çok boyutlu özelliğini ortaya koymuştur. Bu görüşe dayanarak insanı, çevresi ile bir bütün olarak değerlendirmek ve buna bağlı olarak da sağlığı, sosyal boyutlarla ele almak hedeflenmelidir.

Yaşanılan çevresel ortamın en belirleyici etkeni sosyo-ekonomik statüdür. Düşük sosyoekonomik gruplar, birlikte yaşamının bir getirisi olarak daha geniş aile gruplarına sahiptirler ve aynı evi paylaşan bireylerin sayısı arttıkça, bu ailelerde daha yüksek oranda solunum yolu enfeksiyonları görülmektedir. Okul çağındaki çocuklar sıklıkla solunum yolu etkenlerini hanelere sokarak ebeveynlerinde ve kardeşlerinde enfeksiyonlara neden olurlar [32].

Tütün dumanı, hem mukosiliyer fonksiyonu hem de makrofaj aktivitesini bozarak doğal pulmoner savunma mekanizmalarını tehlikeye atmaktadır. Tütün dumanına maruz kalma, özellikle anne veya babanın tütün içmesi, bir yaşından küçük çocuklarda solunum yolu enfeksiyonuna yakalanma riskini artırmaktadır [58].

Ayrıca salgının başlamasından yaklaşık iki ay önce veya sonra doğma, eş zamanlı doğan kardeşler veya büyük kardeşlerin varlığı, yüksek irtifada (>2500 metre) yaşamak gibi faktörler de daha şiddetli hastalık geçirmeye sebep olduğu düşünülmektedir [59].

2.3. Solunum Yolu Enfeksiyonlarında D Vitaminin Rolü

D vitamini yağda çözünebilen, steroid yapılı bir vitamindir. D vitamini (kolekalsiferol) ciltte ultraviyole-B (UV-B) radyasyonu yoluyla üretilir ya da diyet ile alımı takiben bağırsaktan emilir. D vitamini karaciğerde 25-hidroksilaz enzimiyle hidroksillenerek 25-hidroksi vitamin D (kalsidiol [25(OH)D]) formuna dönüşür. 25(OH)D dolaşımdaki asıl D vitamini formudur. 25(OH)D karaciğerde üretildikten sonra D vitamini bağlayıcı proteine bağlanarak böbreğe ulaşır. Böbrekteki 1-alfa hidroksilaz enzimi ile D vitaminin aktif formu olan 1,25-dihidroksi vitamin D'ye dönüşür. 1,25-dihidroksi vitamin D etkilerini bir hücre içi reseptör olan vitamin D reseptörü (VDR)'ne bağlanarak gösterir. D vitamini VDR'ye bağlandıktan sonra oluşan kompleks, retinoik asit X reseptörü (RXR) adı verilen başka bir reseptöre bağlanır ve heterodimerik bir yapı meydana gelir. Oluşan bu yapı, hedef genlerin promotör bölgelerinde yer alan D vitaminine yanıt veren elementler (VDRE) olarak bilinen küçük dizinlere bağlanır ve çok sayıda spesifik genin transkripsiyonunu modüle edecek reaksiyonları başlatır [60].

D vitamin düzeyini en iyi gösteren parametre 25(OH)D düzeyidir. 25(OH)D düzeyi <20 ng/mL olması; vitamin D eksikliğini, 20-30 ng/mL olması; vitamin D yetersizliği ve ≥ 30 ng / mL olması ise yeterliliği gösterir [61].

Kandaki düşük D vitamini seviyeleri, solunum yolu enfeksiyonuna yakalanma riski ile ilişkilendirilmiştir. 25(OH)D vitamini hem viral hem de bakteriyel uyarılara yanıt olarak antimikrobiyal peptitleri indüklediği gösterilmiştir [62]. Ek olarak, D vitamini metabolitlerinin, interlökin-10 (IL-10)'u uyarması ve proinflamatuvar sitokin olan interlökin-17A (IL-17A)'yı inhibe etmesi gibi birçok mekanizma ile anti-enflamatuvar aktiviteyi başlattığı bildirilmiştir [63].

Yakın zamanda 25(OH)D'nin, hücreler arası adhezyon molekülü 1'i (ICAM-1; rinovirüsler için hücrel reseptör olarak işlev gören bir hücre yüzeyi glikoproteini) ve trombosit aktive edici faktör reseptörünü (PAFR; *Streptococcus pneumoniae*'nin solunum epitel hücrelerine yapışmasında rol oynayan bir G-protein bağlı reseptörü) kodlayan

genlerin ekspresyonunu zayıflattığı gösterilmiştir. Bu bulgular ile, D vitamininin rinovirüs enfeksiyonuna direnci artırabileceği ve sekonder bakteriyel enfeksiyon riskini azaltabileceği ön görülmüştür [64].

Özellikle kış aylarında UV-B ışınlarına maruziyetinin azalması ve kapalı giyim; D vitamini üretiminin azalmasına ve kış aylarında solunum yolu enfeksiyonu prevalansının artmasına sebep olduğu öne sürülmektedir. D vitamini takviyesi almak, solunum yolu enfeksiyonlarına karşı koruma sağlayabilir. En güçlü etkiler, en düşük D vitamini seviyesine sahip kişilerde ilave bolus dozlar yerine günlük veya haftalık D vitamini takviyesi verildiğinde görülmüştür. Çalışmaların sonuçları ile D vitamini eksikliğinin yaygın olduğu toplumlarda D vitamini durumunu iyileştirmek için alınacak takviyelerin desteklenmesine katkıda bulunacaktır [7].

2.4. Solunum Yolu Enfeksiyonlarında Serum İmmünglobulin Düzeyleri

Sağlıklı bir çocuk, doğumundan yaklaşık 6-7 yaşlarına kadar bağışıklık sisteminin gelişmesini, immünolojik hafızanın oluşmasını ve immün cevabın artmasını sağlayacak bir dizi enfeksiyon geçirebilir. Bu durumlar, ergenlik öncesi dönemde bağışıklık sisteminin olgunlaşmasına katkıda bulunur [54].

Yoğun bakım yatışı gerektirecek kadar şiddetli enfeksiyon geçirme ya da hayatın ilk bir yılı içinde birden fazla hastaneye yatış gerektirecek hastalık oluşturma durumlarında altta yatan nedenlerden biri olarak immün yetmezlik varlığı düşünülmelidir. İmmün yetmezlik sonucu organizmanın bulaşıcı ajanlara karşı savunması zayıflamaktadır. Tekrarlayan ve ısrarcı enfeksiyonlar veya basit enfeksiyonlarla hastaneye yatış gereklilikleri immün yetmezliklerin en sık görülme şeklidir.

DSÖ verilerine göre bir çocuk, hayatının ilk 5 yılında bir yıl içinde 4-8 kez solunum yolu enfeksiyonu epizodu ile başvurabilir. Ortalama enfeksiyon süresi 8 gün ile 2 hafta arasındadır [65]. Bir çocuk 6 aylık bir süre içinde 3 akut enfeksiyon atağı ile başvurursa, solunum yolu enfeksiyonları, tekrarlayan olarak kabul edilir [66].

Primer immün yetmezlikler arasında en sık görülenler antikor üretiminin azaldığı ve antikor eksikliğinin olduğu immün yetmezliklerdir. Azalmış immünglobulin seviyeleri sebebi ile tekrarlayan veya şiddetli enfeksiyonlar meydana gelmektedir. Imm nglobulinlerin serum seviyeleri genellikle B h creti işlevselliğinin bir göstergesi olarak kabul edilir ve immünglobulinlerin analizi, humoral bağışıklığın değerlendirilmesi için tarama testi olarak kullanılır [66].

Imm nglobulin seviyelerine yönelik yapılan bir çalışmada, immünglobulin düzeyleri düşük olan hastalarda gelişen enfeksiyonların %56'sının solunum yolu enfeksiyonuna ait olduğu ve saptanan en yaygın etkenin ise rinovirüs olduğu bulunmuştur. Aynı zamanda vakaların %25'inde bakteriyel ve viral koenfeksiyon rapor edilmiştir [67]. Diğer merkezlerde de yine immünglobulin eksikliği olan hastalarında benzer bulgular ortaya çıkmış ve uzun süreli viral bulaşıcılığa sebep olan baskın etkenin rinovirüs olduğu bulunmuştur [68,69]. Araştırmalarda aynı zamanda adenovirüs, RSV, insan metapneumovirüs, influenza ve parainfluenza ile enfeksiyonlar da bildirilmiştir [67-70].

3. HASTALAR VE YÖNTEMLER

3.1 Etik Kurul Onayı

Bu uzmanlık tezi çalışması Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Değerlendirme Kurulu (ATADEK) tarafından 11.02.2020 tarihinde onaylanmıştır (Bknz.Ek 1). Çalışma için hazırlanmış olan aile bilgilendirme ve onam formu ile ebeveynlerin izni alınmıştır (Bknz Ek 2).

3.2 Hasta Grubu

Bu çalışma ileriye dönük, klinik ve tanımlayıcı bir araştırmadır. Çalışmaya 01 Mart–31 Aralık 2020 tarihleri arasında solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları bölümü Çocuk Yoğun Bakım Ünitesine yatan, daha önceden sağlıklı olduğu bilinen, 1 yaş altı çocuklar dahil edilmiştir.

Hastaların sosyodemografik verileri, klinik özellikleri, özgeçmiş ve soy geçmiş bilgileri ve yatış anında alınan kan sayımı, kan biyokimyasal parametreleri, serum immünglobulin düzeyleri, CRP, prokalsitonin değerleri, kan gazı parametreleri, vitamin D düzeyi, kan kültürü ve solunum yolundan alınan örneklerin mikrobiyolojik sonuçları, akciğer radyografik bulguları ileriye dönük olarak kaydedildi. Çalışmaya 1 ay –1 yaş arası 31’i erkek, 25’i kız olmak üzere toplam 56 olgu dahil edilmiştir.

3.2.1 Çalışmaya Dahil Etme Kriterleri

01 Mart–31 Aralık 2020 tarihleri arasında akut solunum yolu enfeksiyonu tanısı ile Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları bölümü, Çocuk Yoğun Bakım Ünitesine yatan, daha önceden sağlıklı olduğu

bilinen 1 yaş altı hastalar çalışmaya alınmıştır. Konjenital veya edinsel herhangi bir ek hastalığa sahip çocuklar ve 1 aydan küçük hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

3.3 Çalışma Düzeni

Çalışmaya katılan hastaların doğum haftası, doğum ağırlığı, daha önceden herhangi bir sebep ile hastane yatışının olup olmadığı, evde kreşe/okula giden kardeş sayısı, anne sütü alıp almadığı, evde sigara içilme durumu, ailede alerjik hastalık öyküsü, ebeveynleri arasındaki akrabalık durumu, evde kaç kişi yaşadığı ve başvuru şikayetleri hastaların ailelerinden öğrenildi. Ev veya evin balkonunda herhangi bir bireyin sigara içmesi, ev içi sigara maruziyeti olarak kabul edildi

Hastaların yatış esnasındaki yaşları, cinsiyetleri, yatışın gerçekleştiği ay ve fizik muayene bulguları hasta bilgi formuna kaydedildi.. Hastaların ocuk yoğun bakıma yatış anında alınan ilk kan sayımı, kan biyokimyasal parametreleri, CRP, prokalsitonin, serum immünglobulin (IgG, IgM, IgA) düzeyleri, kan kültürü sonucu, nazofaringeal sürüntü örneklerinin mikrobiyolojik sonuçları, D vitamini seviyeleri, venöz kan gazı parametreleri ve akciğer grafisi bulguları kaydedildi. Kan gazı incelemesinde pH <7,35 olması asidoz, pH >7,45 olması alkaloz olarak kabul edildi.

Hastaların izlemlerinde solunum desteği alıp almadıkları, solunum desteğinde kalış süreleri, klinik süreçleri ve yoğun bakımda toplam kalış süreleri hasta takip formuna kaydedildi.

Hemoglobin (Hg) ve hematokrit (Hct) değerleri yaşa göre değerlendirildi. Hg veya Hct'nin -2SD'in altında olması anemi olarak kabul edildi. Dallman kriterlerinde hemoglobin ve hematokrit ortalama ve alt sınırları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo1: Dallman kriterlerinde yaşa göre hemoglobin ve hematokrit ortalama ve alt sınırları

	Hemoglobin (g/dL)		Hematokrit (%)	
	Ort.	-2SD	Ort.	-2SD
Yaş (yıl)				
0,5- 2	12,5	11	37	33
2-5	12,5	11	38	34
5-9	13	11,5	39	35
9-12	13,5	12	40	36

Lökositler: Lökositoz belirlenirken yaşa göre değerlendirme yapıldı. Yenidoğan- 1 yaş arasında salt lenfosit sayısının 3.000’den düşük olması lenfopeni olarak kabul edildi. Yaşa göre lökosit dağılımı Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2: Yaşa göre lökosit dağılımı [71].

Yaş	Total lökosit		Nötrofil			Lenfosit			Monosit		Eosinofil	
	Ort.	Alt-üst	Ort.	Alt-üst	%	Ort.	Alt-üst	%	Ort.	%	Ort.	%
Doğum	18,1	9,0–30,0	11	6–26	61	5,5	2–11	31	1,1	6	0,4	2
12 saat	22,8	13,0–38,0	15,5	6–28	68	5,5	2–11	24	1,2	5	0,5	2
24 saat	18,9	9,4–34,0	11,5	5–21	61	5,8	2–11,5	31	1,1	6	0,5	2
1 hafta	12,2	5,0–21,0	5,5	1,5–10	45	5	2–17	41	1,1	9	0,5	4
2 hafta	11,4	5,0–20,0	4,5	1–9,5	40	5,5	2–17	48	1	9	0,4	3
1 ay	10,8	5,0–19,5	3,8	1–9	35	6	2,5–16,5	56	0,7	7	0,3	3
6 ay	11,9	6,0–17,5	3,8	1–8,5	32	7,3	4–13,5	61	0,6	5	0,3	3
1 yaş	11,4	6,0–17,5	3,5	1,5–8,5	31	7	4–10,5	61	0,6	5	0,3	3
2 yaş	10,6	6,0–17,0	3,5	1,5–8,5	33	6,3	3–9,5	59	0,5	5	0,3	3
4 yaş	9,1	5,5–15,5	3,8	1,5–8,5	42	4,5	2–8	50	0,5	5	0,3	3
6 yaş	8,5	5,0–14,5	4,3	1,5–8	51	3,5	1,5–7	42	0,4	5	0,2	3
8 yaş	8,3	4,5–13,5	4,4	1,5–8	53	3,3	1,5–6,8	39	0,4	4	0,2	2
10 yaş	8,1	4,5–13,5	4,4	1,8–8	54	3,1	1,5–6,5	38	0,4	4	0,2	2
16 yaş	7,8	4,5–13,0	4,4	1,8–8	57	2,8	1,2–5,2	35	0,4	5	0,2	3
21 yaş	7,4	4,5–11,0	4,4	1,8–7,7	59	2,5	1–4,8	34	0,3	4	0,2	3

Ort.: Ortalama

Ön-arka akciğer grafisindeki patolojik bulgular (bronkovasküler görünümde belirginleşme, konsolidasyon, atelektazi, havalanma artışı) not edildi.

3.4. Örneklerin Alınması

Çocuk yoğun bakım ünitesine yatan hastalardan yatış anında ailelerin onayı ile kan ve nazofaringeal sürüntü örneği alındı. İzlem sırasında entübe olan hastalardan ise ek olarak trakeal aspirat kültürü gönderildi. Nazofaringeal alınan örnekler solunum yolu viral panel PCR testi kullanılarak analiz edildi. Solunum yolu viral panel testinde human adenovirüs, human parainfluenza virüs, influenza A, influenza B, rhinovirüs, respiratory syncytial virüs A ve B olmak üzere toplam 7 etkenin araştırması yapıldı..

Kan kültürü pozitifliği, en az bir kan kültüründe patojen olduğu bilinen bir mikroorganizmanın üremesi olarak tanımlandı. Hastanın klinik ve laboratuvar verileri ile uyumlu üremeler anlamlı kabul edildi, diğer üremeler kontaminasyon kabul edilip çalışma verilerine katılmadı.

3.5. İstatistiksel Analiz

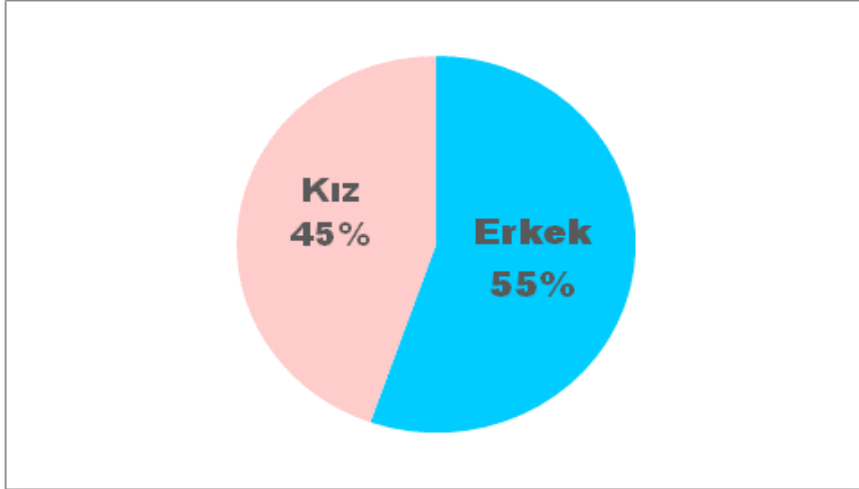
Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanıldı. Kategorik veriler ise n (sayı) ve yüzdelerle (%) ifade edildi. İkili gruplar arasında oransal demografik ve klinik veriler Ki-Kare analizleri ile, ortalama veriler ise Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Tüm analizler için anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak belirlendi. Analizlerin uygulanmasında IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 27.0 programı kullanıldı.

4. BULGULAR

Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları bölümü, Çocuk Yoğun Bakım Ünitesine 01.03.2020 ve 31.12.2020 tarihleri arasında akut solunum yolu enfeksiyonu sebebiyle yatan, daha önceden sağlıklı olduğu bilinen, 1 yaş altı hastalar incelendi.

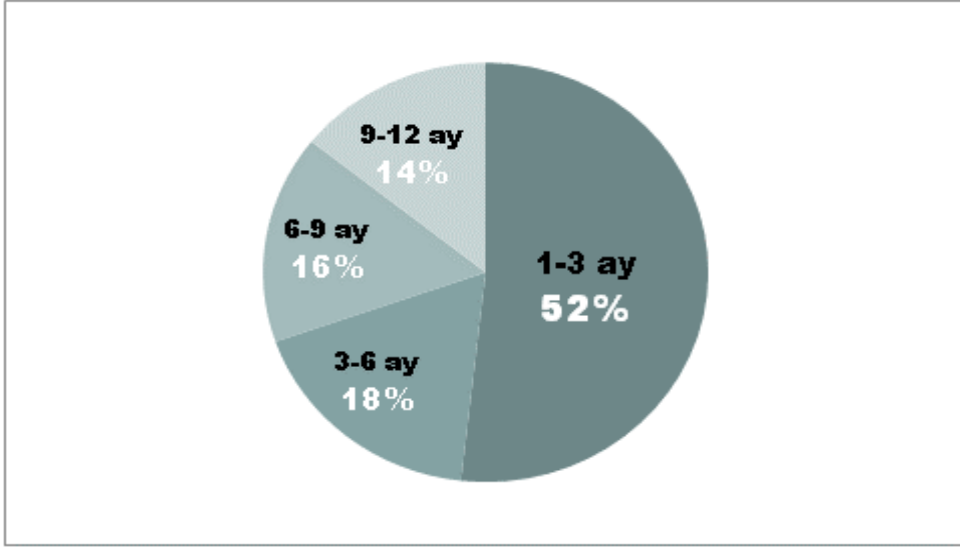
Demografik Veriler

Araştırmanın kriterlerine uygun olarak akut solunum yolu enfeksiyonu sebebi ile çocuk yoğun bakıma yatan 1 yaş altı toplam 56 hasta çalışmaya dahil edildi. 56 hastanın 31'i (%55,4) erkek, 25'i (%44,6) kız idi (Şekil 2).



Şekil 2: Olguların kız ve erkek oranı

Hastaların yaşları 31-357 gün arasında değişmekte olup ortalama $124,8 \pm 95,2$ gün (medyan: 80 gün) olarak bulundu. Hastalar yatış dönemindeki yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde ise 1-3 ay arasında 29 hasta (%52), 3-6 ay arasında 10 hasta (%18), 6-9 ay arasında 9 hasta (%16), 9-12 ay arasında 8 hasta (%14) olduğu görüldü. Yaşlara göre hastaların dağılımı halka grafik ile gösterilmiştir (Şekil 3)



Şekil 3: Olguların yaşlarının aylara göre dağılımı

Yatış Dönemine Ait Bilgiler

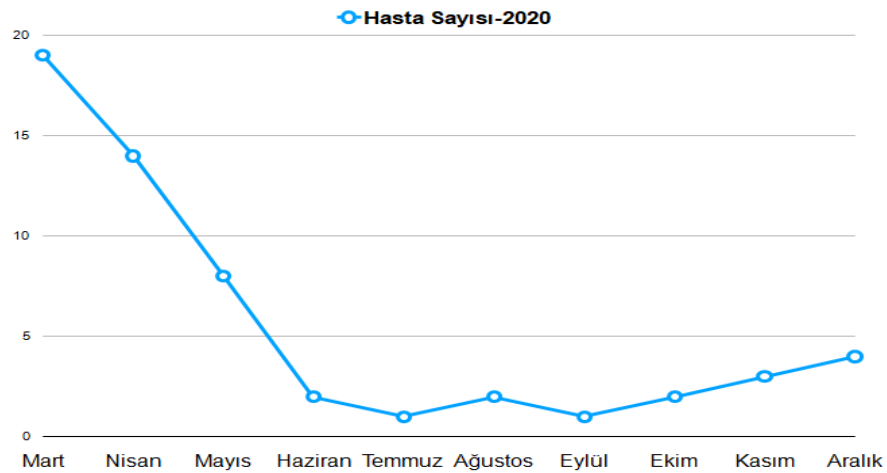
Bu tez çalışması, DSÖ tarafından 11 Mart 2020 tarihinde Covid-19 enfeksiyonun pandemi olarak ilan edildiği ve diğer dünya ülkelerinde olduğu gibi Türkiye’de de uygulanan kısıtlamalar, maske takma zorunluluğu ve sokağa çıkma yasaklarının yaşandığı döneme denk gelmiştir.

Hastaların yatış yaptığı dönemler incelendiğinde en fazla yatış, mart ayında (n=19, %33,9) gerçekleşti ve bunu nisan ayı (n=14, %25,0) takip etti. Yaz aylarında ise yatış oranlarının en düşük seviyelerde olduğu görüldü. Bu değerler sırası ile haziran; n=2, %3,6, temmuz; n=1, %1,8, ağustos; n=2, %3,6 olarak bulunmuştur. Aylara göre yatış sayıları Tablo 3’de gösterilmiştir. Bu düşük yatış oranlarının sonbahar döneminde de devam ettiği dikkati çekmektedir ve yılın ikinci yarısında solunum yolu enfeksiyonların doğal seyri olarak görülmesi beklenen ikinci pik 2020 yılı için görülememiştir (Şekil 4).

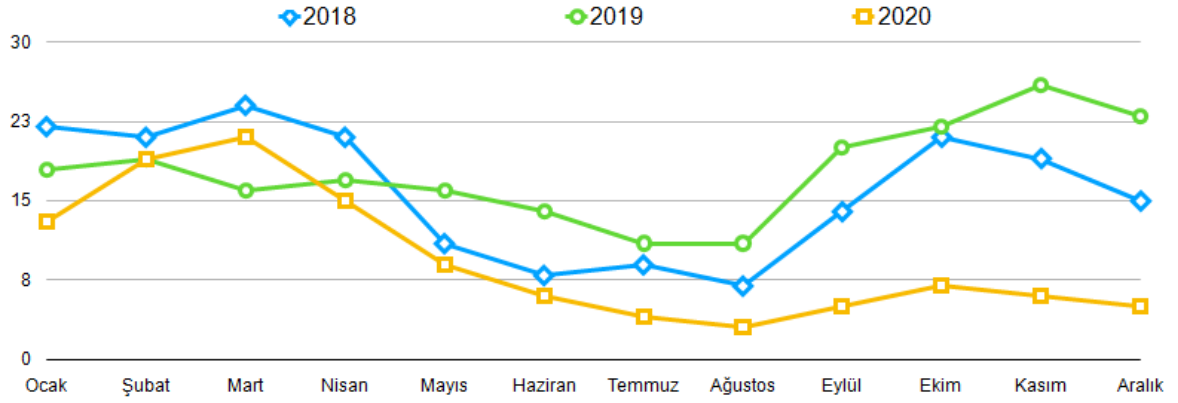
Covid-19 pandemisi boyunca solunum yolu enfeksiyonların 2020 yılında yaptığı seyrini görmek ve önceki yıllar ile karşılaştırma yapmak için yaş grubundan bağımsız olarak yoğun bakıma yatan tüm solunum yolu enfeksiyonu hastalarının 2018, 2019 ve 2020 yıllarına ait verileri Şekil 5’de gösterilmiştir.

Tablo 3: Olguların aylara göre çocuk yoğun bakıma yatış sayıları

		n	%
Yatış Ayı	Mart	19	33,9%
	Nisan	14	25,0%
	Mayıs	8	14,3%
	Haziran	2	3,6%
	Temmuz	1	1,8%
	Ağustos	2	3,6%
	Eylül	1	1,8%
	Ekim	2	3,6%
	Kasım	3	5,4%
	Aralık	4	7,1%



Şekil 4: Olguların çocuk yoğun bakım ünitesine yatış sayılarının aylara göre dağılımı-2020



Şekil 5: Yaştan bağımsız olarak solunum yolu enfeksiyonu sebebi ile çocuk yoğun bakıma yatan hastaların yıllara göre dağılımı

Olğuların Özgeçmiş ve Soygeçmiş Bilgileri

Hastaların yoğun bakıma yatış anında ebeveynlerinden özgeçmiş ve soygeçmiş bilgileri öğrenildi. Olğuların %67,9'u (n=38) term, %32,1'i (n=18) preterm öyküsüne sahipti. Doğum ağırlıklarına göre ise %80,4'ü (n=45) normal doğum ağırlığına, %19,6'sı (n=11) düşük doğum ağırlığına (<2500gr) sahipti (doğum ağırlığına ait ayrıntılı bilgiler tablo 4'de gösterilmiştir). Hastaların yatış kiloları 3-99 persentil arasında idi. 19 hastanın (%33,9) yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatış öyküsü mevcuttu. Bu hastaların yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatış nedenleri; %26,7 oranı ile prematürelilik (n=15), %7,1 oranı ile (n=4) postnatal solunum sıkıntısı idi. 6 hastanın (%10,7) ise herhangi bir sebep ile hastane yatış öyküsü mevcuttu. 36 olgu (%64,3) sadece anne sütü ile besleniyordu (Tablo 4).

Tablo 4: Olgulara ait özgeçmiş bilgileri

		Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s /n-%
Yaş (gün)		31,0 - 357,0	80,0	124,8 ± 95,2
Cinsiyet	Kız			25 44,6%
	Erkek			31 55,4%
Doğum haftası		24,0 - 39,0	38,0	36,3 ± 3,3
Term/Preterm	Preterm			18 32,1%
	Term			38 67,9%
Doğum ağırlığı (gr)		850,0 - 3900,0	3175,0	2956,3 ± 761,5
Doğum ağırlığı	İleri Derece Düşük			2 3,6%
	Çok Düşük			5 8,9%
	Düşük			4 7,1%
	Normal			45 80,4%
Beslenme	Anne Sütü			36 64,3%
	Formül			11 19,6%
	Anne Sütü+Formül			9 16,1%
Daha önceden hastane yatışı	Yok			31 55,4%
	Var			25 44,6%

Min= Minimum, Mak= Maksimum, Ort.= Ortalama, s.s= standart sapma

Hastaların yaşadıkları evleri ile ilgili bilgiler sorgulandı. Beraber yaşanılan kişi sayısı 3-7 arasında değişmekte olup medyan sayı 4'dü. 41 hastanın (%73,2) ise evde okula veya kreşe giden kardeşi vardı. Hastaların tütün dumanına maruziyetini sorgulama açısından evde veya balkonda sigara içimi sorgulandı. Evde veya balkonda aile bireylerinden herhangi birinin sigara içme oranı %58,9 (n=33)'du (Tablo 5) .

Olguların ebeveynleri arasındaki akrabalık oranı %12,5 (n=7) olarak bulundu. Ailede allerjik öyküsü sorgulandığında %33,9 (n=19) oranında anne veya babada allerjik hastalık öyküsü olduğu öğrenildi (ayrıntılar Tablo 5'de verilmiştir)

Tablo 5: Olguların çevresel ve ailesel özellikleri

		Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s /n-%
Evdeki kişi sayısı		3,0 - 7,0	4,0	4,5 ± 1,1
Okula/kreşe giden	Var			41 73,2%
kardeş sayısı	Yok			15 26,8%
Evde tütün	Var			33 58,9%
kullanımı	Yok			23 41,1%
Akraba evliliği	Var			7 12,5%
	Yok			49 87,5%
	Yok			37 66,1%
	Var			19 33,9%
Anne/babada	<i>Annede Alerji</i>			5 8,9%
allerjik hastalık	<i>Annede Alerjik Rinit</i>			4 7,1%
öyküsü	<i>Annede Astım</i>			1 1,8%
	<i>Annede Egzema</i>			4 7,1%
	<i>Babada Alerji</i>			3 5,4%
	<i>Babada Alerjik Rinit</i>			1 1,8%
	<i>Babada Astım</i>			1 1,8%

Min=Minimum, Mak=Maksimum, Ort.=Ortalama, s.s=standart sapma

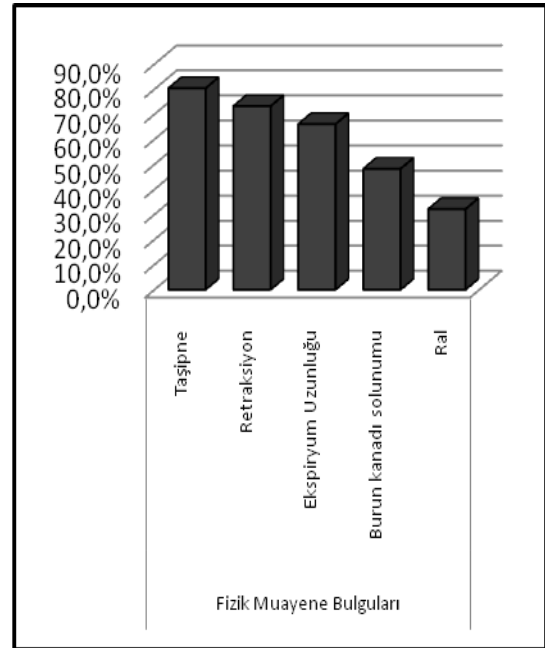
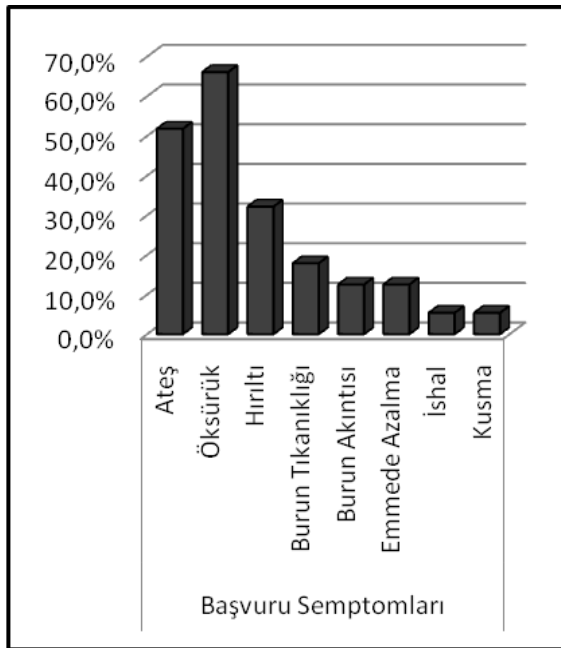
Olguların Öykü ve Fizik Muayene Bulguları

Olguların başvuru şikayetleri incelendiğinde en sık bildirilen şikayetin öksürük (n=37, %66,1) olduğu görüldü. Yüksek oranda görülen diğer şikayetler arasında ateş (n=29, %51,8), hırıltılı solunum (n=18, %32,1) yer almaktaydı (Tablo 6, Şekil 6)

Olguların fizik muayene bulguları arasında en fazla saptanan bulgu takipneydi (n=45, % 80,4). Diğer bulgular arasında sırasıyla retraksiyon (n=41, %73,2), ekspiryum uzunluğu (n=37, %66,1), burun kanadı solunumu (n= 27, %48,2), ral (n=18, %32,1) tespit edildi (Tablo 6, Şekil 6).

Tablo 6: Olguların başvuru semptomları ve fizik muayene bulguların sıklığı

		n	%
Başvuru Semptomları	Ateş	29	51,8%
	Öksürük	37	66,1%
	Hırıltı solunum	18	32,1%
	Burun tıkanıklığı	10	17,9%
	Burun akıntısı	7	12,5%
	Emmede azalma	7	12,5%
	İshal	3	5,4%
	Kusma	3	5,4%
Fizik Muayene Bulguları	Taşıpne	45	80,4%
	Retraksiyon	41	73,2%
	Ekspiryum uzunluğu	37	66,1%
	Burun kanadı solunumu	27	48,2%
	Ral	18	32,1%



Şekil 6: Olguların başvuru semptomları ve fizik muayene bulguların dağılımı

Olguların Laboratuvar ve Radyolojik Bulguları

Hastaların hemoglobin (Hb) ve hematokrit (Hct) değerleri yaşa göre değerlendirildi. Hb veya Hct'nin -2SD'nin altında olması anemi olarak kabul edildi. Dallman kriterlerinde hemoglobin ve hematokrit alt sınırları Tablo 1'de gösterilmiştir. Lenfosit sayısının 1 yaş altı $<3.000/\text{mm}^3$ olması lenfopeni olarak kabul edildi. 37 hastada (%66) anemi vardı. 11 hastada (%20) lökositoz, 11 hastada (%20) nötrofili, 26 hastada (%46) ise lenfopeni tespit edildi. Lenfopeni saptanan 8 hastaya lenfosit alt grup analizi yapıldı. 29 hastada (%52) trombositoz, 2 hastada (%3,5) trombositopeni vardı (Tablo 7).

Tablo 7: Olgulara ait kan sayımı değerleri

	Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s
Hg (g/dL)	5,20 - 14,90	10,25	10,14 ± 1,71
Htc (%)	16,50 - 44,70	30,20	30,29 ± 5,19
Lökosit ($\times 10^3/\text{uL}$)	3,62 - 30,21	11,18	12,62 ± 5,51
Nötrofil ($\times 10^3/\text{uL}$)	350 - 20200	5390	5913 ± 3963
Lenfosit ($\times 10^3/\text{uL}$)	800 - 23300	4485	5613 ± 4361
Trombosit ($\times 10^3/\text{uL}$)	132,0 - 828,0	453,0	470,4 ± 158,1

Min=Minimum, Mak=Maksimum, Ort.=Ortalama, s.s=standart sapma

Yatış anında alınan ilk kan örneklerin biyokimyasal parametreleri; serum elektrolitleri (sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, magnezyum), ALT (Alanin aminotransferaz), AST (Aspartat aminotransferaz), BUN (Blood Urea Nitrogen), üre, kreatinin ve albumin değerleri hasta formlarına kaydedildi. Olguların kan biyokimyasal değerleri Tablo 8'de gösterilmiştir.

D vitamini düzeyleri açısından bakıldığında, 25(OH)D düzeyi <20 ng/mL olması vitamin D eksikliği, 20-30 ng/mL olması ise vitamin D yetersizliği olarak kabul edildi [61]. 21 hasta (%38) D vitamini eksikliği, 24 hasta (%43) D vitamini yetersizliği bulundu (Tablo 8).

Tablo 8: Olguların kan tetkik sonuçları

	Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s
Sodyum (mmol/L)	115,0 - 148,0	138,0	137,8 ± 4,5
Potasyum (mmol/L)	2,10 - 6,20	5,00	4,86 ± 0,78
Kalsiyum (mg/dL)	8,00 - 10,60	9,45	9,42 ± 0,63
Fosfor (mg/dL)	2,60 - 8,00	5,45	5,31 ± 1,27
Magnezyum (mg/dL)	1,40 - 3,70	2,20	2,26 ± 0,41
BUN (mg/dL)	2,00 - 26,00	6,00	7,20 ± 4,25
ÜRE (mg/dL)	3,0 - 56,0	13,5	15,4 ± 9,1
Kreatinin (mg/dL)	0,15 - 0,81	0,30	0,31 ± 0,12
Albumin (g/dL)	1,60 - 4,70	3,50	3,48 ± 0,66
ALT (IU/L)	10,0 - 155,0	25,5	32,7 ± 26,1
AST (IU/L)	17,0 - 224,0	36,5	44,5 ± 37,8
CRP (mg/dL)	0,05 - 38,90	1,34	4,05 ± 6,89
Prokalsitonin (ng/mL)	0,01 - 64,60	0,13	4,47 ± 12,80
D Vitamini (ng/mL)	3,4 - 55,0	20,0	22,0 ± 9,9

Min=Minimum, Mak=Maksimum, Ort.=Ortalama, s.s=standart sapma

Hastalara ampirik antibiyotik başlanmadan CRP, prokalsitonin ve aseptik koşullara uygun kan kültürü, nazofarengeal sürüntü örnekleri alındı, sonuçları kaydedildi. Takipleri sırasında entübe olan hastalardan ek olarak trakeal aspirat kültürü gönderildi. CRP ortalaması 4,05 ± 6,89 mg/dL (medyan:1,34; aralık: 0,05-38,90), prokalsitonin ortalaması 4,47 ± 12,80 ng/mL (medyan:0,13; aralık:0,01-64,60) idi (Tablo 8). CRP için referans değeri <1,12 mg/dL; prokalsitonin için <0,1 ng/mL kabul edildi. Prokalsitonin değerinin 0,1-0,5 ng/mL olması lokal inflamasyon; 0,5-2 ng/mL olması orta düzey sistemik inflamatuvar cevap; 2-10 ng/mL olması şiddetli sistemik inflamatuvar cevap; >10,0 olması ise şiddetli bakteriyel sepsis/septik şok olarak kabul edildi.

Alınan kan kültürlerinde 44 hastada (%78,6) üreme olmaz iken, 12 hastanın (%21,4) kan kültüründe klinik ve laboratuvar verileri ile uyumlu üreme mevcuttu. Üreyen mikroorganizmaların ayrıntıları Tablo 9 'da gösterilmiştir. Entübe olan ve trakeal aspirat kültürü gönderilen 15 hastanın 7'sinde (%46,7) üreme oldu (Tablo 9).

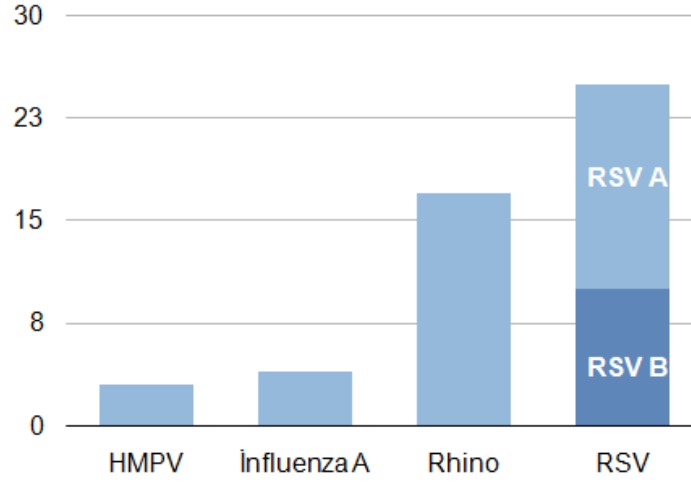
Tablo 9: Olgulardan alınan kültürlerde üreme oranları ve patojen etkenler

		n	%
Kan Kültüründe Üreme	Yok	44	78,6%
	Var	12	21,4%
	<i>Staphylococcus hominis</i>	6	10,7%
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3	5,4%
	<i>Klebsiella pneumonia</i>	1	1,8%
	<i>Staphylococcus aureus</i>	1	1,8%
	<i>Staphylococcus pneumoniae</i>	1	1,8%
	Yok	8	53,3%
	Var	7	46,7%
	<i>Candida albicans</i>	2	13,3%
Trakeal Aspirat Kültüründe Üreme	<i>Staphylococcus aureus</i>	2	13,3%
	<i>Albicans dışı candida</i>	1	6,7%
	<i>Klebsiella pneumonia</i>	1	6,7%
	<i>Serratia marcesens</i>	1	6,7%
	<i>Staphylococcus pneumoniae</i>	1	6,7%

Solunum yollarından alınan örneklerin PCR incelemesinde 42 hastada (%75) viral etken tespit edildi. 7 hastada (%12,5) ise ikili virüs saptandı. Rhinovirüs; ikili virüs saptanan 7 hastanın 5'inde bulunarak koenfeksiyona en sık eşlik eden virüs oldu. Saptanan viral etkenler Tablo 10 ve Şekil 7'de gösterilmiştir.

Tablo 10: Olguların nazofaringeal örneklerinde saptanan viral etkenler (PCR)

		n	%
Saptanan Viral Etkenler	Yok	14	25,0%
	Var	42	75,0%
	<i>Rhino virüs</i>	17	30,4%
	<i>RSV A</i>	15	26,8%
	<i>RSV B</i>	10	17,9%
	<i>İnfluenza A</i>	4	7,1%
	<i>Human Metapnömo virüs</i>	3	5,4%



Şekil 7: Saptanan viral etkenlerin dağılımı

Olguların yatış anında çekilen Postero-anterior (arka-ön) akciğer grafi bulguları hasta formlarına kaydedildi. Olguların %60,7 (n=34)'sinde akciğer grafisinde alt solunum yolu enfeksiyonunu düşündüren radyografik bulgu mevcut iken %39,3 (n=22)'unde herhangi patoloji saptanmadı. Radyoloji tarafından raporlanan patolojik bulguların ayrıntıları Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11: Olguların akciğer grafi bulguları

		n	%
Akciğer Grafisi Patolojik Bulgu	Yok	22	39,3%
	Var	34	60,7%
	Bronkovasküler görünümde belirginleşme	15	26,8%
	Konsolidasyon	23	41,1%
	Atelektazi	4	7,1%
	Havalanma artışı	3	5,4%

Hastaların tedavi öncesi yatış anında alınan ilk venöz kan gazı parametreleri kaydedildi. Kan pH değerlerine göre pH <7,35 olması asidoz, pH >7,45 olması ise alkaloz olarak kabul edildi. 27 hastada (%48,2) asidoz tablosu hakim iken 2 hastada (%3,6) alkaloz mevcuttu. PCO₂ ortalaması 44,9 ± 10,9 mmHg (medyan:41,5; aralık:17,0-76,0) ve laktat ortalaması 2,15 ± 1,29 mmol/L (medyan: 1,96; aralık:0,58-7,00) idi (Tablo 12).

Tablo 12: Olguların kan gazı parametreleri

	Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s/n-%
Kg pH- Asidoz	7,00 - 7,32	7,27	7,23 ± 0,09
Kg pH- Alkaloz	7,48 - 7,52	7,50	7,50 ± 0,03
Kg PCO ₂ (mmHg)	17,0 - 76,0	41,5	44,9 ± 10,9
Kg Laktat (mmol/L)	0,58 - 7,00	1,96	2,15 ± 1,29

Min=Minimum, Mak=Maksimum, Ort.=Ortalama, s.s=standart sapma

Olguların Solunum Desteği Gerekliliği ve Yoğun Bakım Yatış Süreleri

Çalışmaya dahil edilen 56 hastadan 4 hasta (%7,1) serbest akışlı oksijen tedavisi aldı. 37 hastada (%66,0) yüksek akımlı nazal oksijen tedavisi kullanıldı. 15 hasta (%26,7) entübe edilerek mekanik ventilatöre bağlandı (Tablo 13).

Mekanik ventilatöre bağlanan (15 hasta) ve bağlanmayan (41 hasta) iki grup arasında; yaş ortalamalarının (p=0,236), cinsiyet oranlarının (p=0,854), prematürelilik oranlarının (p=0,311), anne sütü ile beslenme durumu oranlarının (p=0,822), virüs saptanma oranlarının (p=0,601) ve çoklu virüs saptanma oranlarının (p=0,909) istatistiksel açıdan anlamlı seviyede farklı olmadığı bulundu (Tablo 14).

Hastaların çocuk yoğun bakımda yatış süreleri 2-150 gün arasında değişmekteydi, ortalama yatış süresi 14,4 gündü. İzlemlerinde mekanik ventilatörden ayrılamayan ve altta yatan ek hastalık açısından multidisipliner araştırması yapılan iki hastamız; 103 ve 150 gün ile en uzun yatış sürelerine sahipti (Tablo 13).

Tablo13: Olguların solunum desteği gerekliliği ve yoğun bakımda yatış süreleri

	Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s /n-%	
Solunum Desteği	<i>Serbest akışlı oksijen</i>		4	7,1%
	<i>Yüksek akımlı nazal oksijen</i>		37	66,2%
	<i>Mekanik ventilatör</i>		15	26,7%
Yoğun bakımda yatış süresi (gün)	2,0 - 150,0	7,5	14,4	± 23,5

Min=Minimum, Mak=Maksimum, Ort.=Ortalama, s.s=standart sapma

Tablo 14: Mekanik ventilatöre bağlanan ve bağlanmayan iki grup arasında demografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması

		Mekanik Ventilatör				
		Bağlanmayan		Bağlanan		
		n/Ort.	%/Med.	n/Ort.	%/Med.	p
Başvuru yaşı (gün)		121,85	86,00	110,87	56,00	0,236 ^a
Cinsiyet	Erkek	23	56,1	8	53,3	0,854 ^b
	Kız	18	43,9	7	46,7	
Doğum	Prematür	17	41,5	4	26,7	0,311 ^b
	Term	24	58,5	11	73,3	
Beslenme	Anne sütü	26	63,4	10	66,7	0,822 ^b
	Formül	15	36,6	5	33,3	
Viral Panel	Negatif	11	26,8	3	20,0	0,601 ^b
PCR testi	Pozitif	30	73,2	12	80,0	
Çoklu virüs saptama	Yok	36	87,8	13	86,7	0,909 ^b
	Var	5	12,2	2	13,3	

Ort.=Ortalama, Med.=Medyan, a=Mann Whitney U testi, b=Ki-Kare Analizi

Olguların İmmünolojik Değerlendirilmesi

Hastaların Ig düzeyleri sağlıklı Türk çocukların referans aralıkları [72] ile karşılaştırıldı. Serum immünglobulinleri olarak IgG, IgM, IgA ve IgE çalışıldı. 30 hastada (%54) IgG düşüklüğü, 21 hastada (%38) IgM düşüklüğü, 14 hastada (%25) IgA düşüklüğü ve 5 hastada (%9) ise tüm serilerde düşüklük mevcuttu. 9 hastada (%16) IgE yüksekliği mevcuttu (Tablo 15).

Tablo 15: Olguların immünglobulin seviyeleri (mg/dL)

	Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s
IgG	127,0 - 710,0	391,5	417,3 ± 133,6
IgM	19,0 - 201,0	43,5	53,5 ± 31,4
IgA	6,0 - 149,0	16,0	29,0 ± 31,5
IgE	1,50 - 177,00	1,50	8,11 ± 24,91

Min=Minimum, Mak=Maksimum, Ort.=Ortalama, s.s=standart sapma

Çalışmamızda önemli bir faktör olan immünglobulin seviyelerinin solunum yolu enfeksiyonları üzerine yaptığı etkileri görme açısından hastalar immünglobulin seviyelerine göre iki gruba ayrıldı. İmmünglobulin serilerinin (IgG, IgM, IgA) herhangi birinde düşüklük olan hastalar Ig düşük gruba, immünglobulin serilerinin tümü normal düzeyde olan hastalar ise Ig normal gruba alındı.

Ig grupları arasında başvuru yaşı (gün) ortalamalarının istatistiksel açıdan anlamlı seviyede farklı olmadığı ($Z=-0,57$, $p=0,568$) bulundu. Mann Whitney U testine göre Ig değerleri normal olan vakaların doğum ağırlıklarının (gr) Ig değerleri düşük olan vakaların ortalamalarından istatistiksel açıdan anlamlı seviyede daha yüksek olduğu ($Z=-3,02$, $p=0,003$) bulundu (Tablo 16).

Tablo 16: Ig grupları arasında başvuru yaşı ve doğum ağırlığı ortalamalarının karşılaştırılması

	Grup						Z	p
	İg Normal			İg Düşük				
	n	Ort.	Med.	n	Ort.	Med.		
Başvuru yaşı (gün)	16	142,63	96,00	40	109,43	80,00	-0,57	0,568
Doğum ağırlığı (gr)	16	3383,12	3505,00	40	2808,13	3125,00	-3,02	0,003

Ort.=Ortalama, Med.= Medyan

Ig değerleri normal olan vakaların 4'ünün (%25,0) prematüre, Ig değerleri düşük olan vakaların 17'sinin (%42,5) prematüre olduğu, Ki-Kare Analizine göre iki grup arasında preterm ve term oranlarının istatistiksel açıdan anlamlı seviyede farklı olmadığı ($X^2=149$, $p=0,222$) bulundu (Tablo 17).

Tablo 17: Ig grupları arasında preterm ve term oranlarının karşılaştırılması

		Grup				X2	p
		Ig Normal		Ig Düşük			
		n	%	n	%		
Preterm/Term	Preterm	4	25,0	17	42,5	1,49	0,222
	Term	12	75,0	23	57,5		

Ig grupları arasında CRP (mg/dL) ortalamalarının istatistiksel açıdan anlamlı seviyede farklı olmadığı ($Z=-156$, $p=0,119$) bulundu. Mann Whitney U testine göre Ig değerleri düşük olan vakaların prokalsitonin (ng/mL) ortalamalarının Ig değerleri normal olan vakaların ortalamalarından istatistiksel açıdan anlamlı seviyede daha yüksek olduğu ($Z=-2,67$, $p=0,007$) bulundu (Tablo 18).

Tablo 18: Ig grupları arasında CRP ve prokalsitonin değerlerinin karşılaştırılması

	Grup						Z	p
	Ig Normal			Ig Düşük				
	n	Ort.	Med.	n	Ort.	Med.		
CRP (mg/dL)	16	1,96	,54	40	4,88	1,44	-1,56	0,119
Prokalsitonin (ng/mL)	16	,86	,08	40	5,92	,24	-2,67	0,007

Ort.=Ortalama, Med.= Medyan

Ki-Kare analizine göre Ig değerleri düşük olan vakalarda lökositöz oranlarının Ig değerleri normal olan vakaların oranlarından istatistiksel açıdan anlamlı seviyede daha yüksek olduğu ($X^2=6,11$, $p=0,012$) bulundu. Buna ek olarak Mann Whitney U testine göre iki grup arasında hemoglobin (g/dL) ($Z=-0,63$, $p=0,531$), lökosit (g/uL) ($Z=-0,42$, $p=0,677$), nötrofil (g/uL) ($Z=-0,45$, $p=0,650$) ve lenfosit (g/uL) ($Z=-0,56$, $p=0,574$) ortalamalarının istatistiksel açıdan anlamlı seviyede farklı olmadığı bulundu (Tablo 19).

Tablo 19: Ig grupları arasında kan sayımı parametrelerinin karşılaştırılması

		Grup				X2	p
		Ig Normal		Ig Düşük			
		n	%	n	%		
Anemi durumu	0	9	56,3	12	30,0	3,36	0,067 ^a
	Anemi	7	43,8	28	70,0		
Lökositöz durumu	0	16	100,0	28	70,0	6,11	0,012 ^a
	Lökositöz	0	0,0	12	30,0		
Nötropeni durumu	0	16	100,0	35	87,5	2,20	0,307 ^b
	Nötropeni	0	0,0	5	12,5		
Lenfopeni durumu	0	14	87,5	24	60,0	3,96	0,047 ^b
	Lenfopeni	2	12,5	16	40,0		

Çalışmamızda SARS-CoV-2 saptanan hasta olmadı. Yoğun bakım tedavileri sonrası hastaların gerekli yerlere sevkleri sağlandı. Ölen hasta olmadı.

5. TARTIŞMA

Solunum yolu enfeksiyonları; yaygınlığı ve toplum içerisinde bulaşıcılığının yüksek olması, epidemilere ve pandemilere yol açması sebebiyle önemli bir halk sağlığı sorunudur ve küçük çocuklarda morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerindendir. Akut solunum yolu enfeksiyonları çocuklarda her yıl 12 milyondan fazla hastaneye yatışa neden olmakta ve dünyada yılda 1,9-2,2 milyon çocuk ölümünün alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle meydana geldiği tahmin edilmektedir [73].

Çocuklarda solunum yolu enfeksiyonları tıbbi bakım aramanın en yaygın nedenlerinden biridir. Türkiye Sağlık Araştırması 2019 yılı raporunda çocuklarda en sık görülen hastalık türleri bildirilmiş ve 0-6 yaş grubunda %35,9 oranı ile en çok üst solunum yolu enfeksiyonu görüldüğü ve bunu %28,7 ile ishal, %9,5 ile alt solunum yolu enfeksiyonu takip ettiğini belirtmiştir.

Akut solunum yolu enfeksiyonları kendi kendini sınırlayan hafif üst solunum yolu enfeksiyonundan, bronşiolit ve pnömoniye kadar değişen çok çeşitli klinik tablolara neden olur. Çocukluk çağı solunum yolu enfeksiyonlarının %80'inden fazlasının virüslerden kaynaklandığı bilinmektedir. Rinovirüs, influenza ve RSV çocuklarda solunum yolu enfeksiyonlarına yol açabilen ve salgınlara neden olabilen en sık görülen virüslerdendir. Solunum yolu patojenine maruz kalanların bir kısmının asemptomatik olması, bir kısmının ise yoğun bakım yatışı gerektirecek kadar ağır seyretmesinin nedenleri halen tartışılmaktadır.

Literatürde bulunan solunum yolu enfeksiyonu risk faktörlerinin incelendiği iki çalışmada erkek cinsiyetin şiddetli solunum yolu enfeksiyonu ile ilişkili olduğu belirtilmiştir ve erkek cinsiyet oranları %52,0 ve %60,5 olarak bulunmuştur [74,75]. Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak erkek cinsiyet %55,4 oranı ile daha yüksek idi.

Solunum yolu enfeksiyonlarının erken çocukluk döneminde daha yüksek oranda görüldüğü birçok çalışmada belirtilmiş ve bu oranın yaşla birlikte giderek azaldığı vurgulanmıştır [29,30,76]. 1 yaş altı çocukların incelendiği çalışmamızda da ortalama yaş 124,8 gün (medyan: 80 gün) idi. Hastalar yatış dönemindeki yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde; en yüksek oran ile %52 (n=29) hastanın 1-3 ay arasında olduğu ve bu oranın aylara göre giderek azaldığını, en düşük hasta sayısının ise %14 (n=8) ile 9-12 ay arasındaki dönemde olduğunu görmekteyiz (Şekil 3). Elde ettiğimiz bu veriler literatür ile uyumlu olup, yoğun bakıma yatan 1 yaş altı hastalar arasında küçük yaş grubunun daha fazla sayıda olduğu ve yaş büyüdükçe sayının azaldığı görülmektedir.

Bu tez çalışması, DSÖ tarafından 11 Mart 2020 tarihinde Covid-19 enfeksiyonun pandemi olarak ilan edildiği ve diğer dünya ülkelerinde olduğu gibi Türkiye’de de uygulanan kısıtlamalar, maske takma zorunluluğu ve sokağa çıkma yasaklarının yaşandığı döneme denk gelmiştir. Covid-19 hastalığına karşı alınan farmasötik olmayan önlemlerin (maske takma, izole olma, hijyen, sosyal mesafe) diğer patojenlere bağlı gelişen solunum yolu enfeksiyonlarını da azalttığı düşünülmektedir [77]. Çalışmamızda en fazla yatış, mart ayında (n=19, %33,9) gerçekleşti ve bunu nisan ayı (n=14, %25,0) takip etti. Yaz aylarında beklenildiği gibi yatış oranları en düşük seviyede idi; fakat bu düşük yatış oranları sonbahar döneminde de devam etti (Tablo 3) ve yılın ikinci yarısında solunum yolu enfeksiyonların doğal seyri olarak görülmesi beklenen ikinci pik 2020 yılı için gerçekleşemedi (Şekil 4). Covid-19 pandemisi boyunca solunum yolu enfeksiyonlarının 2020 yılında yaptığı seyri görmek ve yatış sayılarını önceki yıllar ile karşılaştırmak için yaş grubundan bağımsız olarak 2018 ve 2019 yıllarında yoğun bakıma yatan hasta sayılarına bakıldı ve 2020 yılında hasta sayılarındaki belirgin düşüklük açıkça görüldü (Şekil 5). Ocak-Aralık ayları arasında yaştan bağımsız olarak solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle çocuk yoğun bakıma yatan toplam hasta sayısı 2018 yılında 192, 2019 yılında ise 213’dü. Covid-19 pandemisinin ilk yılı olan 2020 yılında ise bu sayının sadece 113 olduğu görüldü. Pandeminin yeni başladığı mart ayında hasta sayıları önceki yıllara göre benzerdi (2018’de 24, 2019’da 16, 2020’de 21 hasta); fakat kısıtlamaların ve maske takma zorunluluğunun başlatılması ile hasta sayılarında ani bir düşüş yaşandı. İlk düşüş nisan ayında meydana geldi (2018’de 21, 2019’da 17, 2020’de 15). Mayıs ayında ise hasta sayıları arasındaki fark artık açıkça görülmekteydi (2018’de 11, 2019’da 16, 2020’de 9) ve

sonrasında da yıl boyu yatan hasta sayısı düşük devam etti. Yılın diğer yarısında gerçekleşmesi beklenen ikinci pik, 2020 yılında görülemedi. Bu veriler sonucunda alınan koruyucu tedbirlerin solunum yolu enfeksiyonlarını önemli derecede azalttığı görülmektedir.

Küçük gestasyonel yaş ve düşük doğum ağırlığının solunum yolu enfeksiyonu riskini arttırdığı ve hastaneye yatış ile ilişkili olduğu bulunmuştur [78]. Çalışmamızdaki hastaların %32,1'inde (n=18) preterm öykü vardı. %19,6'sı (n=11) ise düşük doğum ağırlığına (<2500gr) sahipti. %33,9 hastanın (n=19) yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatış öyküsü mevcuttu. Bu hastaların yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatış nedenleri; %26,7 oranı ile prematürelilik (n=15), %7,1 oranı ile (n=4) postnatal solunum sıkıntısı idi. 6 hastanın (%10,7) ise yenidoğan dönemi dışında herhangi bir sebep ile hastane yatış öyküsü mevcuttu (Tablo 4).

Emzirme, gelişmekte olan ülkelerde bulaşıcı hastalıklardan kaynaklanan ölüm riskini azaltmaktadır [79]. DSÖ doğumdan sonraki 1 saat içinde emzirmeye başlanmasının, çocuklardaki morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde azatlığını belirtmiş ve erken emzirmeyi tavsiye etmiştir. İngiltere'de anne sütü üzerine yapılan bir çalışmada düşük ve orta gelirli ülkelerde 6 aylıktan küçük çocuklar arasında tek başına anne sütü ile beslenme oranının sadece %37 olduğu bildirilmiştir [80]. Çalışmamızda ise bu oran %64,3 (n=36) ile daha iyi bir seviyede idi; fakat anne sütü ile D vitamini arasındaki ilişkiye dair yapılan araştırmalara göre [81-83]; sadece anne sütüyle beslenmenin çocuklarda şiddetli D vitamini eksikliğine neden olduğu ve bu durumun solunum yolu enfeksiyonuna yakalanma riskini artırabileceği belirtilmiştir. Bu nedenle hem tüm çocuklara hem de emziren tüm annelere D vitamini takviyesi önerilmektedir [84]. Çalışmamızda solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle yoğun bakıma alınan ve sadece anne sütü ile beslenen 22 hastamızın 14'ünde (%63,6) 25(OH)D düzeyi <20 ng/mL idi ve anneler, çocuklarına D vitaminini düzenli verdiklerini beyan etseler dahi; en düşük D vitamini seviyelerine (25[OH]D <10 ng/mL) sahip 5 hastamızın 4'ü de sadece anne sütü ile besleniyordu. D vitamini kullanımının faydalarını ailelere daha iyi anlatılması, annenin de D vitamini desteği alıp almadığının sorgulanması ve bu konuda farkındalığın artırılması gerektiğini düşünmekteyiz.

D vitamininin bağımsızlık fonksiyonunu iyileştirmede ve inflamasyonu azaltmada önemli bir rolü olduğuna inanılmaktadır. Mevcut veriler, D vitamini eksikliğini akut alt solunum yolu enfeksiyonları ile ilişkilendirmektedir. Kanada'dan yapılan bir çalışmada, solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle çocuk yoğun bakım ünitesine kabul edilen hastaların büyük bir kısmında D vitamini eksikliği olduğu belirtilmiş ve D vitamininin immünomodülatör özellikleri ile hastalığın şiddeti arasında olası bir ilişki olduğu öne sürülmüştür [85]. Japonya'dan başka bir çalışma; alt solunum yolu enfeksiyonu olan çocuklar arasında düşük 25(OH)D konsantrasyonlarına (<15 ng/mL) sahip çocukların oksijen ve ventilatör ihtiyacının daha fazla olduğunu göstermiştir [84]. Mevcut kanıtlara göre, D vitamininin solunum yolu enfeksiyonlarının insidansı ve şiddeti üzerinde olumlu etkiler yaptığı görülmektedir. Çalışmamızda %37,5 (n=21) hastada D vitamini eksikliği, %42,8 (n=24) hastada ise D vitamini yetersizliği vardı (Tablo 8). Mekanik ventilatöre bağlanan 15 hastanın neredeyse tümünde (15'de 14) 25(OH)D düzeyi 30 ng/mL'nin altında idi (D vitamini yetersizliği) ve bu hastaların 8'inde (15'de 8) 25(OH)D düzeyi 20 ng/mL'nin altında idi (D vitamini eksikliği). Bu veriler ile D vitamini düşüklüğünün solunum yolu enfeksiyonlarında hastalığın şiddeti üzerinde etkili olduğu görülmektedir. Bu nedenle solunum yolu enfeksiyonu geçiren özellikle 1 yaş altı çocuklarda D vitamini düzeyinin bakılması ve varsa eksikliğin tamamlanması oluşabilecek morbiditeleri engelleme açısından önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Kalabalık ve kapalı ortamlar solunum yolu enfeksiyonları için önemli bir risk faktörüdür [75] ve kalabalık hanelerde enfeksiyon prevalansı daha yüksektir [10]. Bu nedenle hastalarımızın ev koşulları sorgulandı. Çalışmamızda evde yaşayan kişi sayısı 3-7 arasında değişmekte idi ve ortalama sayı 4,5'di. Evde yaşayan kişi sayısı 4 ve üzerinde olan hasta oranı %80,3 idi. Erken çocukluk dönemi enfeksiyonlarının insidansı ve risk faktörlerinin araştırıldığı bir çalışmada, kardeş sahibi olmanın solunum yolu enfeksiyonuna yakalanma riskini %54 arttırdığı ve ayrıca gündüz bakım evine gitmenin enfeksiyonların genel insidansı üzerinde anlamlı bir etkiye sahip olduğu belirtilmiştir [74]. Çalışmamızda da hastaların %73,2'sinde (n=41) okula veya kreşe giden kardeş öyküsü vardı.

Tütün dumanına maruziyet, küçük çocuklarda solunum yolu enfeksiyonlarına bağlı hastaneye yatış riskini arttıran başlıca nedenlerdendir. Şiddetli alt solunum yolu enfeksiyonu geçiren çocuklarda risk faktörlerinin incelendiği bir çalışmada [75]; özellikle 2 yaş ve altındaki çocuklarda tütün dumanının solunum fonksiyonlarını etkilediği ve hastaneye başvuru sayılarında artışa neden olduğu vurgulanmıştır. Bu bilgiye benzer olarak çalışmamızda da evde veya balkonda aile bireylerinden herhangi birinin sigara içme oranı %58,9 (n=33) olarak bulundu.

Erken çocukluk döneminde yoğun bakım yatışı gerektirecek şiddette enfeksiyon geçirme durumu olası immün yetmezliklerin erken belirtisi olabilir. Primer immün yetmezliklerin erken teşhisi ve tedavisi, morbiditeyi en aza indirmek ve yaşam kalitesini iyileştirmek için kritik öneme sahiptir. Otozomal resesif kalıtılan primer immün yetmezlikler Türkiye’de akraba evliliği oranının yüksek olması nedeniyle yaygın olarak görülmektedir [72]. TÜİK (Türkiye İstatistik Kurumu) verilerine göre, 2020 yılında Türkiye genelinde akraba evliliği oranı %8,4’dür. Çalışmamızda ise hastaların ebeveynleri arasındaki akrabalık oranı %12,5 ile Türkiye genelinden daha yüksek olarak bulundu. Bu durum çalışmamıza katılan 1 yaş altı çocuklarda anne baba arasındaki akrabalığın şiddetli solunum yolu enfeksiyonu geçirme açısından bir risk faktörü olabileceğini göstermektedir.

Tekrarlayan ve/veya ağır solunum yolu enfeksiyonu geçirme risk faktörlerinden biri de ailede alerjik hastalık öyküsüdür. Özellikle annede bulunan alerjik hastalığın şiddetli alt solunum yolu enfeksiyonu geçirmeye neden olduğu belirtilmektedir. İki yaş altı ağır alt solunum yolu geçiren Meksikalı çocuklar arasında yapılan bir çalışmada annede alerjik hastalık oranı %22,3 olarak bulunmuştur [75]. Çalışmamıza katılan hastalar arasında annede alerjik hastalık oranı %25,0 iken, babada ise bu oran sadece %8,9 idi.

Çalışmaya katılan hastaların başvuru şikayetleri arasında en sık bildirilen şikayetin öksürük (n=37, %66,1) olduğu görüldü. Yüksek oranda görülen diğer şikayetler; ateş (n=29, %51,8), hırıltılı solunum (n=18, %32,1) idi (Tablo 6, Şekil 6). Batı Çin’de solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatan küçük çocuklar arasında yapılan bir çalışmaya göre en sık rastlanan şikayetin öksürük (%68) olduğu ve ikinci sırada ise ateş (%51,9) görüldüğü bildirilmiş [86]. Çalışmamızda, en sık tespit edilen viral etkenlere göre başvuru şikayetlerine bakıldığında; RSV ve rhinovirüs saptanan hastaların şikayetlerinin benzer

olduğu ve en sık öksürük ve ateş şikayetinin bildirildiğini tespit ettik. Hastaların fizik muayene bulguları arasında ise en fazla saptanan bulgu takipneydi (n=45, % 80,4). Diğer bulgular sırasıyla retraksiyon (n=41, %73,2), ekspiryum uzunluğu (n=37, %66,1), burun kanadı solunumu (n= 27, %48,2), ral (n=18, %32,1) idi (Tablo 6, Şekil 6). Viral etkenlerin fizik muayene bulguları benzerdi. Elde ettiğimiz bu veriler ile viral etkenlerin birbiriyle benzer semptom ve bulgular oluşturduğunu, doğru viral tanının ancak moleküler testler ile sağlanabileceğini görmekteyiz.

Kronik enfeksiyonlarda gelişen anemiden farklı bir mekanizma ile akut enfeksiyonlar sırasında da anemi geliştiği ve bu sürecin daha çok aktif inflamasyon, ateş ve meydana gelen hemolize bağlı hemoglobin konsantrasyonundaki ani düşüş nedeniyle olduğu ifade edilmektedir. Özellikle şiddetli akut enfeksiyonlarda hastalığın başlangıç evresinde anemi gelişmekte ve iyileşme süreci ile beraber tablo gerilemektedir [87,88]. İsrail’den yapılan bir çalışmada ateş nedeniyle hastaneye yatırılan çocukların %60’ında anemi tespit edilmiş [88]. Hindistan’dan yapılan başka bir çalışmada ise alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatırılan çocuklarda % 74 oranında anemi saptanmış [89]. Çalışmamızda da %66 hastada anemi vardı. Var olan aneminin enfeksiyonlar için bir risk faktörü mü olduğu ya da enfeksiyonun bir sonucu olarak mı geliştiğinin ayrımını yapabilmek için daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

Çalışmaya katılan hastaların yaşa uygun olarak lökosit sayıları değerlendirildiğinde; %19,6 (n=11) hastada lökositoz, %1,78 (n=1) hastada lökopeni vardı ve geriye kalan %78,6 (n=44) hastanın lökosit sayıları normaldi. %19,6 (n=11) hastada nötrofili mevcuttu. Bakteriyel ve viral enfeksiyonların ayrımı açısından viral enfeksiyonların genel olarak lökosit sayılarını çok fazla değiştirmedeği görülmektedir.

Çocukluk çağında trombositoz birçok nedene bağlı olarak gelişebilir. Primer (esansiyel) nedenler çocuklarda nadirdir. Daha çok enfeksiyonlara bağlı olarak sekonder (reaktif) trombositoz görülmektedir. Reaktif trombositoz genellikle semptom vermez ve geçici özelliktedir. Coğunlukla küçük çocuklarda ve solunum yolu enfeksiyonlarında görülür. Solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle hastanede yatmış çocuklar üzerinde yapılan 7 yıllık bir retrospektif araştırmada hastaların trombosit sayıları incelenmiş ve 1 yaş altı

çocuklarda trombositoz oranı %11,3 olarak bulunmuştur [90]. Çalışmamızda ise hastalar arasında trombositoz oranı %51,7 idi ve bu bulgu reaktif trombositoz olarak değerlendirildi. iyileşme ile birlikte trombositozun gerilediği görüldü.

Enfeksiyonlarda etiyolojik ajanı tahmin etme, hastalığın seyrini ve şiddetini öngörmekte CRP ve prokalsitonin değerleri yaygın olarak kullanılmaktadır. CRP üzerine yapılan birkaç çalışmada; CRP düzeyinin bakteriyel enfeksiyonlarda daha yüksek olduğu saptanırken [91,92], başka bir çalışmada ise CRP düzeyinin etiyolojik ajan açısından farklı olmadığı bulunmuştur [93]. Prokalsitonin ise CRP'ye kıyasla öngörücü özelliğinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir [94]. Çalışmamıza katılan hastalardan yatış anında alınan ilk kan örneklerinden çalışılan tetkik sonuçlarına göre; hastaların CRP ortalaması $4,05 \pm 6,89$ mg/dL (medyan:1,34; aralık: 0,05-38,90), prokalsitonin ortalaması ise $4,47 \pm 12,80$ ng/mL (medyan:0,13; aralık:0,01-64,60) idi (Tablo 8). Viral enfeksiyonlardan CRP ve prokalsitonini en fazla yükselten ajanın RSV olduğunu gördük. Bu durumun birkaç nedeni olabilir. Alt solunum yolu enfeksiyonlarında enfekte dokudan doğrudan kültür yapılamaması, bakteriyel ajanının her zaman salgılarda izole edilememesi ve viral ajanın tespitinde kullanılan kitlerin sınırlı sayıda ajanı kapsamaması gibi nedenler solunum yolu enfeksiyonlarının tanısında kısıtlamalara yol açmaktadır ve birçok patojen tayin edilememektedir. Yoğun bakımda kalış süresi açısından bakıldığında ise CRP ve prokalsitonin yüksekliğinin daha uzun yoğun bakımda kalış süresine neden olduğunu görülmektedir.

Akut solunum yolu enfeksiyonuna neden olan virüslerle ilgili olarak tropikal ve ılıman bölgeler arasındaki epidemiyolojik farklılıkları incelemek amacıyla Gana ve Almanya'daki çocuklar üzerine bir araştırma yapılmış ve solunum yolu enfeksiyonu geçiren Ganalı çocukların toplam %43,2'sinde ve Alman çocukların %56,6'sında en az bir viral etken tespit edilmiş. Tüm virüsler arasında RSV en sık saptanan viral etken olmuş. Ganalı ve Alman çocuklarda RSV sırasıyla %13,1 ve %25,1 oranında bulunmuş. Her iki yerde de RSV en çok küçük çocuklarda görülmüş. Elde edilen bu veriler ile uzak mesafeler ve farklı iklimlere rağmen virüs spektrumu ve yaş dağılımının benzer olduğu gösterilmiş [95]. Kuzey İtalya'dan yapılan 3 yıllık başka bir çalışmada çocuklar arasında viral etken saptanma oranı %50,44 olarak bulunmuş. Yine en sık tespit edilen ajan RSV olmuş

(%27.12) [96]. Çalışmamızda ise hastalar arasında %75 oranda viral etken saptandı. RSV tespit edilme oranı ise %44,7 idi. Sonuçlarımızın literatürden daha yüksek oranda olması; viral etkenlerin 1 yaş altı çocuklarda daha sık görüldüğünü ve RSV'nin bu yaş grubunda yoğun bakım yatışına neden olan birincil etken olduğunu göstermektedir.

Tek virüs ve çoklu virüs enfeksiyonu olan çocuklar arasında hastalık şiddeti, hastanede kalış süresi, yoğun bakım ünitesine yatış ve mekanik ventilatör ihtiyacı açısından anlamlı bir fark olmadığını gösteren birçok sistematik inceleme ve meta-analiz mevcuttur. [97-99]. Buna karşılık, bazı çalışmalar da çoklu virüs enfeksiyonların yoğun bakım ünitesine kabul riskini artırdığını göstermiştir [100]. Farklı virüsler farklı patojenik mekanizmaları tetikleyebilir ve birbirleri üzerindeki etkileri güçlendirebilir veya inhibe edebilir. Diğer virüslerle birlikte RSV veya influenza koenfeksiyonu prognozu olumsuz etkileyebildiği öne sürülmüştür [101]. Bazı çalışmalar yüksek viral yükün solunum yolu enfeksiyonlarında daha yüksek hastalık şiddeti ile ilişkili olduğunu göstermiştir [102]; ancak çelişkili sonuçlar da bildirilmiştir [103]. Çalışmamızda %12,5 oranında ikili virüs saptandı. Rhinovirüs; ikili virüs saptanan 7 hastanın 5'inde bulunarak koenfeksiyona en sık eşlik eden virüs oldu. Hastalığın şiddeti ve prognozu açısından ikili virüs saptanan hastalara bakıldığında; 7 hastanın 5'inde hastalığının seyrinin iyi olduğu, bu hastaların sadece yüksek akımlı nazal oksijen tedavisi aldığı ve yoğun bakım yatış sürelerinin ortalama 5 gün olduğu görüldü. Diğer 2 hastada ise klinik daha ağır seyretti. 2 hastada da RSV ve influenza virüsü tespit edildi. Hastaların ikisi de entübe oldu ve mekanik ventilatöre bağlandı. Alınan trakeal aspirat kültürlerinde bir hastada *Klebsiella pneumonia* diğer hastada ise *Candida albicans* üremesi oldu. Bu nedenle çoklu virüs enfeksiyonlarında hastalığın şiddetini etkileyen faktörlerin viral ajanın türü ve bakteriyel koenfeksiyonlar olduğunu düşünmekteyiz.

Yapılan çalışmalara bakıldığında, trakeal aspirat örneğinde etkenin izole edilme oranı %50'den fazla iken, kan kültüründe ise bu oran sadece %25'dir [104]. Çalışmamıza katılan tüm hastalardan yatış anında kan kültürü alındı. Hastanın klinik ve laboratuvar verileri ile uyumlu, anlamlı üremelerin oranı %21,4 idi. En sık üreyen mikroorganizma %10,7 ile *Staphylococcus hominis* idi. Entübe olan 15 hastadan alınan trakeal aspirat kültüründe ise

%46,7 oranında etken izole edildi. Üreyen etkenler çok çeşitliydi (Tablo 9). 1 hastada *Staphylococcus aureus* hem kanda hem trakeal aspiratta üredi.

Akciğer grafisi pnömoni için en yaygın kullanılan tanısal görüntüleme aracıdır; ancak enfeksiyonların etiyolojisi açısından ayırım yapamaması ve devam eden hastalık yönetiminde sınırlı bir role sahip olması nedeniyle diğer tanısal testlerle birlikte kullanılmalıdır. Çalışmamızda olguların %60,7'sinde akciğer grafisinde alt solunum yolu enfeksiyonunu düşündüren radyografik bulgu mevcuttu ve bu hastaların %55,8'inde viral enfeksiyon vardı. Bu bilgi ile tek başına akciğer grafisinin antibiyotik tedavisine başlamaya karar vermek için kullanılmaması gerektiğini görmekteyiz.

Çalışmamızda %7,1 serbest akışlı oksijen tedavisi, %66,2 yüksek akımlı nazal oksijen tedavisi , %26,7 oranında ise mekanik ventilatör kullanıldı. (Tablo 13). Mekanik ventilatöre bağlanan hastalarda en sık RSV saptandı. Mekanik ventilatöre bağlanan (15 hasta) ve bağlanmayan (41 hasta) iki grup arasında; yaş ($p=0,236$), cinsiyet ($p=0,854$), prematürelilik ($p=0,311$), anne sütü ile beslenme durumu ($p=0,822$), virüs saptanma oranları ($p=0,601$) ve çoklu virüs saptanma oranları ($p=0,909$) açıdan istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü (Tablo 14).

Hastaların çocuk yoğun bakımda yatış süreleri 2-150 gün arasında değişmekteydi, ortalama yatış süresi 14,4 gündü. Yatış süreleri açısından bakıldığında ise RSV'nin tek başına en uzun yatış sürelerine neden olduğu görülmektedir. İkinci sırada ise RSV ile birlikte bakteriyel koenfeksiyonlar gelmektedir. Çoklu virüs enfeksiyonlarının yatış sürelerini uzatmadığını ancak eş zamanlı bakteri ve/veya mantar enfeksiyonlarının varlığında yatış sürelerinin uzadığı görüldü.

Serum immünoglobulin seviyeleri, humoral immün durumu yansıtır ve immünitenin değerlendirilmesine imkan sağlar. Bu nedenle klinik uygulamada rutin olarak kullanılmaktadır. Serum immünoglobulin seviyeleri, primer ve sekonder immün yetmezliklerin belirlenmesinde kullanılan en önemli tarama testlerindendir [105]. Şiddetli veya tekrarlayan enfeksiyon geçirme, serum immünoglobulin düzeylerinin belirlenmesi için en sık endikasyondur. Antikor eksiklikleri, primer immün yetmezliklerin en yaygın

görülen tipidir. Avrupa İmmün Yetmezlikler Derneği (ESID) antikor eksikliklerinin, tüm primer immün yetmezliklerin yaklaşık %60'ını oluşturduğunu belirtmiştir [106]. Bu oran Türkiye'de ise %73'dür [107].

Altta yatan olası immün yetmezliği değerlendirmede ilk aşama, kan sayımı ve serum immünoglobulin düzeylerinin ölçülmesidir [108]. Doğumda, yenidoğanın immünoglobulinlerinin (IgG) tamamı yakını anne kaynaklıdır. Doğumdan sonra, maternal kaynaklı IgG seviyeleri hızla düşer. Anneden gelen antikorların kaybı ve henüz yeterli üretimin olmaması nedeniyle IgG seviyeleri 1-6 aylık dönemde en düşük düzeye iner ve ardından 6. aydan itibaren yaşla birlikte tekrar artarak 16-18 yaş civarında maksimum değerlere ulaşır. Bu nedenle immünoglobulin düzeylerini yaşa göre referans değerler ile karşılaştırmak gerekir [109]. Çalışmamızda da immünoglobulin düzeyleri değerlendirilirken sağlık Türk çocuklarının aya göre hazırlanmış referans değerleri kullanıldı. %54 hastada IgG düşüklüğü, %38 hastada IgM düşüklüğü, %25 hastada ise IgA düşüklüğü tespit edildi.

İmmünoglobulin serilerinin (IgG, IgM, IgA) herhangi birinde düşüklük olan hastalar Ig düşük gruba, immünoglobulin serilerinin tümü normal düzeyde olan hastalar ise Ig normal gruba ayrıldığında; iki grup arasında başvuru yaşı açısından anlamlı fark yoktu ($Z=-0,57$, $p=0,568$). Her iki grupta da hastaların yaşlarının ortalaması 6 ayın altında idi (Tablo 16). İmmünoglobulin düzeyleri aya göre normal olsa dahi en ciddi enfeksiyonların, antikorların en düşük seviyeye indiği 1-6 aylık dönemde ortaya çıktığı görülmektedir. Doğum ağırlıkları açısından ise; Ig düşük olan grupta bulunan hastaların doğum ağırlıklarının anlamlı şekilde daha düşük ($Z=-3,02$, $p=0,003$) olduğu ($Z=-3,02$, $p=0,003$) bulundu (Tablo 16). Ig seviyeleri açısından iki grup arasında preterm ve term olma açısından anlamlı seviyede fark ($X^2=149$, $p=0,222$) yoktu (Tablo 17).

Ig grupları (Ig düşük ve Ig normal) arasında CRP (mg/dL) ortalamalarının istatistiksel açıdan anlamlı seviyede farklı olmadığı ($Z=-156$, $p=0,119$) bulundu. Prokalsitonin açısından ise Ig düşük grupta olan vakaların prokalsitonin (ng/mL) ortalamalarının Ig değerleri normal olan vakaların ortalamalarından istatistiksel açıdan anlamlı seviyede daha yüksek olduğu ($Z=-2,67$, $p=0,007$) tespit edildi (Tablo 18). Ig düşük grupta olan vakalarda lökositöz oranlarının Ig değerleri normal olan vakaların oranlarından istatistiksel açıdan

anlamli seviyede daha yuiksek olduğu (X²=6,11, p=0,012) bulundu. Buna ek olarak iki grup arasında lenfosit (g/uL) (Z=-0,56, p=0,574) sayıları istatistiksel açıdan anlamli seviyede farklı değildi (Tablo 19); fakat Ig normal olan grupta lenfopeni görölme oranı %12,5 iken, Ig düşük olan grupta bu oran %40,0 ile daha yuiksekti.

İmmünglobulin seviyelerine ayrı ayrı bakıldığında; mekanik ventilatör kullanma oranının en yuiksek izole IgM eksikliğinde (5 hastanın 3'ü - %60 oran ile) ikinci en sık ise izole IgG eksikliğinde (12 hastanın 5'i- %41,6) olduğu görüldü. Hastalarda saptanan viral etkenler açısından; izole IgG ve IgM eksikliğinde en fazla saptanan etken RSV iken, izole IgA eksikliğinde ise en fazla rhinovirüs tespit edildi. Kan kültürü ve/veya trakeal aspirat kültüründe patojen mikroorganizma üreme durumu en fazla IgG ve IgM'nin birlikte düşük olduğu hastalarda görüldü. Uzun yoğun bakım yatışı (20 gün üzeri) olan hastalarda ise en sık izole IgG eksikliği tespit edildi.

Ağır kombine immün yetmezlik nadir, fakat ölümcül seyreden T ve B lenfosit fonksiyonlarının belirgin derecede eksik olduğu bir primer immün yetmezliktir. Farklı genetik nedenler tanımlanmış olsa da tüm ağır kombine immün yetmezlik tiplerinde klinik benzerdir. Tekrarlayan ve ağır enfeksiyonlar hastalığın ilk bulgusu olabilir. Bu hastaların büyük bir kısmında lenfopeni mevcuttur. Erken tanı ve erken kemik iliğı transplantasyonu hayat kurtarıcıdır [110]. Konak savunmasında önemli rolleri olan lenfositler; T hücre, B hücre ve doğal öldürücü hücreler (natural killer- NK hücreleri) olmak üzere üç gruba ayrılır. Hücre aracılı bağışıklık T hücreleri tarafından sağlanırken, B hücreler immünglobulin üretiminde bulunarak humoral bağışıklığı temsil ederler. Doğal öldürücü hücreler ise virüslere ve tümör hücrelerine karşı gelişen doğal bağışıklık savunmasının bir parçasıdır. T hücreleri periferik kandaki lenfositlerin yaklaşık %70'ını oluştururken, B ve NK hücreleri ise sırasıyla lenfositlerin %25 ve %10'unu oluşturur. Bu nedenle T hücre yokluğu veya ciddi azlığı lenfopeni ile sonuçlanır. B hücreleri, olgunlaşma aşamasında ve yüksek afiniteli antikör üretimi sırasında T hücrelere ihtiyaç duyar. Bu sebeple herhangi bir T hücre kusuru, B hücre işlev bozukluğuna da neden olur ve kombine immün yetmezlik tablosu gelişir. Çalışmamızda 26 hastada (%46) yatış anında lenfopeni mevcuttu. Bu hastalardan 8'ine izlemleri sırasında lenfosit alt grup analizi yapıldı ve yoğun bakım tedavileri sonrası gerekli yerlere sevkleri sağlandı.

Hastaların taburculuk sonrası ileri dönem takipleri Covid-19 pandemisi nedeniyle yapılamadı. İmmünolojik açıdan izlenen 8 hastaya telefon ile ulaşıldı. Ebeveynleri ile görüşüldü. Hastaların genel durumlarının iyi olduğu, sadece 2 hastanın tekrar solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yattığı ve tedavi sonrası şifa ile taburcu oldukları bilgisi alındı. 2 hastanın ise İmmünoloji bölümün tarafından gıda alerjisi tanısı aldığı öğrenildi. Çalışmamızda ölen hasta olmadı.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle çocuk yoğun bakıma yatan 1 yaş altı çocuklarda risk faktörlerinin değerlendirildiği bu çalışmanın sonuçları aşağıda özetlenmiştir.

1. Çalışmamızda erkek cinsiyet %55,4 oranı ile daha yüksek oranda bulundu. Erkek cinsiyetin solunum yolu enfeksiyonu için bir risk faktörü olabileceğini düşünmekteyiz.
2. Ortalama yaş 124,8 gün (medyan: 80 gün) olarak bulundu. Olguların %52'si 1-3 ay arasında idi. Çocuk yoğun bakıma yatan 1 yaş altı hastalar arasında küçük yaş grubunun daha fazla sayıda olduğu ve yaş büyüdükçe sayının azaldığı görüldü. Yaşamın ilk 3 ayında olmanın şiddetli enfeksiyon geçirme açısından bir risk faktörü olduğunu düşünmekteyiz.
3. Çalışmamızda en fazla yatış mart ayında (%33,9) gerçekleşti. Çalışmamızın Covid-19 pandemisine denk gelmesi nedeniyle yatan hasta sayıları önceki iki yıla kıyasla belirgin olarak düşük saptandı. Yılın ikinci yarısında solunum yolu enfeksiyonların doğal seyri olarak görülmesi beklenen ikinci pik 2020 yılı için gerçekleşemedi. Alınan koruyucu tedbirlerin solunum yolu enfeksiyonlarını önemli derecede azalttığı görüldü.
4. Çalışmamızdaki hastaların %32,1'inde preterm öykü olduğu, %19,6'sının ise düşük doğum ağırlığına (<2500gr) sahip oldukları görüldü. %33,9 hastanın yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatış öyküsü vardı ve en sık yatış nedeni prematürelilik idi (%26,7).
5. Çalışmamızda sadece anne sütü ile beslenme oranı %64,3 olarak bulundu. Sadece anne sütü ile beslenenlerde D vitamini eksikliğinin daha fazla görüldüğü saptandı. Bu nedenle emziren tüm annelere D vitamini desteğinin sağlanmasını öneriyoruz.
6. Çalışmamızda %37,5 hastada D vitamini eksikliği, %42,8 hastada ise D vitamini yetersizliği bulundu. Mekanik ventilatöre bağlanan hastalarda D vitamini eksikliğinin daha fazla olduğu görüldü. D vitamini düşüklüğünün solunum yolu enfeksiyonlarında hastalığın şiddeti üzerinde etkili olduğunu düşünmekteyiz. Bu nedenle solunum yolu enfeksiyonlarında profilaksi ve tedavide D vitamini kullanımını öneriyoruz.

7. Evde yaşayan kişi sayısı 4 ve üzerinde olan hasta oranı %80,3 olduğu ve hastaların %73,2'sinde okula veya kreşe giden kardeş öyküsü olduğu görüldü. Kalabalık ortamda bulunmanın solunum yolu enfeksiyonlarını arttırdığını ve özellikle kalabalık ortamın 1 yaş altı çocuklar için solunum yolu enfeksiyonuna yakalanma riskini arttırdığını görmekteyiz.
8. Tütün dumanına maruziyet %58,9 olarak saptandı. Tütün dumanının 1 yaş altı çocuklarda şiddetli solunum yolu enfeksiyonu geçirme açısından bir risk faktörü olduğu görülmektedir.
9. Çalışmamızda hastaların ebeveynleri arasındaki akrabalık oranı %12,5 ile Türkiye genelinden daha yüksek olarak bulundu. Bu durum çalışmamıza katılan 1 yaş altı çocuklarda anne baba arasındaki akrabalığın şiddetli solunum yolu enfeksiyonu geçirme açısından bir risk faktörü olabileceğini göstermektedir.
10. Çalışmamıza katılan hastalar arasında annede alerjik hastalık oranının (%25,0) babadan (%8,9) daha yüksek olduğu görüldü.
11. Başvuru şikayetleri arasında en sık bildirilen şikayetin öksürük (%66,1) olduğu, ikinci sırada ise ateş (%51,8) şikayetinin bildirildiği görüldü.
12. RSV ve rhinovirüs saptanan hastaların şikayetlerinin benzer olduğu ve en sık öksürük ve ateş şikayetinin bildirildiği görüldü.
13. Fizik muayene bulguları arasında en fazla saptanan bulgunun takipne olduğu görüldü (% 80,4).
14. Çalışmamızda %66,0 anemi, %19,6 lökositoz, %51,7 oranında trombositoz saptandı.
15. Çalışmamıza katılan hastaların CRP ortalaması $4,05 \pm 6,89$ mg/dL (medyan:1,34; aralık: 0,05-38,90), prokalsitonin ortalaması ise $4,47 \pm 12,80$ ng/mL (medyan:0,13; aralık:0,01-64,60) olarak saptandı.

16. Olguların %75'inde viral etken saptandı. RSV tespit edilme oranı ise %44,7 olarak bulundu. Viral etkenlerin 1 yaş altı çocuklarda daha sık görüldüğü ve RSV'nin bu yaş grubunda yoğun bakım yatışına neden olan birincil etken olduğunu görmekteyiz.
17. Çalışmamızda %12,5 oranında ikili virüs saptandı. Rhinovirüs koenfeksiyona en sık eşlik eden virüs olduğu görüldü. Çoklu virüs enfeksiyonlarında hastalığın şiddetini etkileyen faktörlerin viral ajanın türü ve bakteriyel koenfeksiyonlar olduğunu düşünmekteyiz.
18. Çalışmamızda akciğer grafisinde alt solunum yolu enfeksiyonunu düşündüren radyografik bulgusu olan hastaların %55,8'inde viral etken tespit edildi. Tek başına akciğer grafisinin antibiyotik tedavisine başlamaya karar vermek için kullanılmaması gerektiğini görmekteyiz.
19. Mekanik ventilatöre bağlanan hastalarda en sık RSV saptandı. Mekanik ventilatöre bağlanan ve bağlanmayan iki grup arasında; yaş, cinsiyet, prematürelilik, anne sütü ile beslenme, virüs saptanma oranları ve çoklu virüs saptanma oranları açıdan istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü.
20. RSV'nin tek başına en uzun yatış sürelerine neden olduğu görüldü.
21. Çalışmamızda %54 hastada IgG düşüklüğü, %38 hastada IgM düşüklüğü, %25 hastada ise IgA düşüklüğü saptandı. Ig düşük ve normal gruplar arasında başvuru yaşı açısından anlamlı fark yoktu. İmmünglobulin düzeyleri aya göre normal olsa dahi en ciddi enfeksiyonların, antikorların en düşük seviyeye indiği 1-6 aylık dönemde ortaya çıktığı görüldü.
22. Doğum ağırlıkları açısından ise; Ig düşük olan grupta bulunan hastaların doğum ağırlıklarının anlamlı şekilde daha düşük olduğu, preterm ve term olma açısından ise anlamlı seviyede fark olmadığı görüldü.
23. Ig grupları (Ig düşük ve Ig normal) arasında CRP ortalamalarının istatistiksel açıdan anlamlı seviyede farklı olmadığı, prokalsitonin ortalamalarının ise Ig düşük olan hastalarda istatistiksel açıdan anlamlı seviyede daha yüksek olduğu tespit edildi.

24. Ig düşük grupta olan vakalarda lökositöz oranlarının Ig değerleri normal olan vakaların oranlarından istatistiksel açıdan anlamlı seviyede daha yüksek olduğu bulundu. Lenfosit sayıları açısından ise iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı seviyede fark yoktu; fakat Ig normal olan grupta lenfopeni görülme oranı %12,5 iken, Ig düşük olan grupta bu oran %40,0 ile daha yüksek olarak bulundu.
25. Mekanik ventilatör kullanma oranının en yüksek izole IgM eksikliğinde (%60) ikinci en sık ise izole IgG eksikliğinde (%41,6) olduğu görüldü.
26. Hastalarda saptanan viral etkenler açısından; izole IgG ve IgM eksikliğinde en fazla saptanan etken RSV iken, izole IgA eksikliğinde ise en fazla rhinovirüs tespit edildi.
27. Kan kültürü ve/veya trakeal aspirat kültüründe patojen mikroorganizma üreme durumu en fazla IgG ve IgM'nin birlikte düşük olduğu hastalarda görüldü.
28. Uzun yoğun bakım yatışı (20 gün üzeri) olan hastalarda en sık izole IgG eksikliği tespit edildi.

7. KAYNAKLAR

1. Liu L, Oza S, Hogan D, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet* 2016; 388: 3027–35.
2. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; 386: 743–800.
3. Organization. WH. World health statistics: [http://www.who.int.](http://www.who.int;); [alıntı 11 Kasım 2021].
4. Williams BG, Gouws E, Boschi-Pinto C, Bryce J, Dye C. Estimates of world-wide distribution of child deaths from acute respiratory infections. *The Lancet Infectious diseases*. 2002;2(1):25-32. Epub 2002/03/15.
5. Wing Ho Man, Marlies A van Houten, Marieke E Mérelle, Arine M Vlieger, Mei Ling J N Chu, Nicolaas J G Jansen, Elisabeth A M Sanders, Debby Bogaert. Bacterial and viral respiratory tract microbiota and host characteristics in children with lower respiratory tract infections: a matched case-control study. 2019;
6. Kilic SS, Ozel M, Hafizoglu D, Karaca NE, Aksu G, Kutukculer N. The Prevalances and Patient Characteristics of Primary Immunodeficiency Diseases in Turkey-Two Centers Study. *J Clin Immunol*. 2012; 5: 1007-14.
7. Adrian R Martineau, David A Jolliffe, Lauren Greenberg, John F Aloia, Peter Bergman, Gal Dubnov-Raz, Susanna Esposito, Davaasambuu Ganmaa, Adit A Ginde, Emma C Goodall, Cameron C Grant, Wim Janssens, Megan E Jensen, Conor P Kerley, Ilkka Laaksi, Semira Manaseki-Holland, David Mauger, David R Murdoch, Rachel Neale, Judy R Rees, Steve Simpson Jr, Iwona Stelmach, Geeta Trilok Kumar, Mitsuyoshi Urashima, Carlos A Camargo Jr, Christopher J Griffiths and Richard L Hooper. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: individual participant data meta-analysis. 2019;
8. Pappas DE, Hendley JO. The common cold and decongestant therapy. *Pediatr Rev* 2011; 32:47.
9. Hendley JO, Gwaltney JM Jr. Mechanisms of transmission of rhinovirus infections. *Epidemiol Rev* 1988; 10:243.
10. Adler FR, Stockmann C, Ampofo K, et al. Transmission of rhinovirus in the Utah BIG-LoVE families: Consequences of age and household structure. *PLoS One* 2018; 13:e0199388.
11. Gwaltney JM Jr, Moskalski PB, Hendley JO. Hand-to-hand transmission of rhinovirus colds. *Ann Intern Med* 1978; 88:463.
12. Monto AS. The seasonality of rhinovirus infections and its implications for clinical recognition. *Clin Ther* 2002; 24:1987.
13. Sung RY, Murray HG, Chan RC, et al. Seasonal patterns of respiratory syncytial virus infection in Hong Kong: a preliminary report. *J Infect Dis* 1987; 156:527.
14. Winther B, Brofeldt S, Christensen B, Mygind N. Light and scanning electron microscopy of nasal biopsy material from patients with naturally acquired common colds. *Acta Otolaryngol* 1984; 97:309.

15. Naclerio RM, Proud D, Kagey-Sobotka A, et al. Is histamine responsible for the symptoms of rhinovirus colds? A look at the inflammatory mediators following infection. *Pediatr Infect Dis J* 1988; 7:218.
16. Winther B, Brofeldt S, Grønberg H, et al. Study of bacteria in the nasal cavity and nasopharynx during naturally acquired common colds. *Acta Otolaryngol* 1984; 98:315.
17. Pappas DE, Hendley JO, Hayden FG, Winther B. Symptom profile of common colds in school-aged children. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27:8.
18. Shields MD, Bush A, Everard ML, et al. BTS guidelines: Recommendations for the assessment and management of cough in children. *Thorax* 2008; 63 Suppl 3:iii1.
19. Gern JE. Viral respiratory infection and the link to asthma. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27:S97.
20. Revai K, Dobbs LA, Nair S, et al. Incidence of acute otitis media and sinusitis complicating upper respiratory tract infection: the effect of age. *Pediatrics* 2007; 119:e1408.
21. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, et al. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics* 2014; 134:e1474.
22. Hasegawa K, Tsugawa Y, Brown DF, et al. Trends in bronchiolitis hospitalizations in the United States, 2000-2009. *Pediatrics* 2013; 132:28.
23. Haynes AK, Prill MM, Iwane MK, Gerber SI. Respiratory syncytial virus—United States, July 2012–June 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014; 63: 1133–36.
24. Mansbach JM, McAdam AJ, Clark S, et al. Prospective multicenter study of the viral etiology of bronchiolitis in the emergency department. *Acad Emerg Med* 2008; 15:111.
25. Ali S, Plint AC, Klassen TP. Bronchiolitis. In: Wilmott RW, Kendig EL, Boat TF, Bush A, Chernick V, eds. *Kendig and Chernick's disorders of the respiratory tract in children*, 8th edn. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012: 443–52.
26. Florin TA, Plint AC, Zorc JJ. Viral bronchiolitis. *Lancet* 2017; 389:211.
27. Patel H, Gouin S, Platt RW. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral albuterol in infants with mild-to-moderate acute viral bronchiolitis. *J Pediatr* 2003; 142:509.
28. Swingler GH, Hussey GD, Zwarenstein M. Randomised controlled trial of clinical outcome after chest radiograph in ambulatory acute lower-respiratory infection in children. *Lancet* 1998; 351:404.
29. McAllister DA, Liu L, Shi T, et al. Global, regional, and national estimates of pneumonia morbidity and mortality in children younger than 5 years between 2000 and 2015: a systematic analysis. *Lancet Glob Health* 2019; 7:e47.
30. Harris M, Clark J, Coote N, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax* 2011; 66 Suppl 2:ii1.
31. Jain S, Williams DJ, Arnold SR, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children. *N Engl J Med* 2015; 372:835.
32. Glezen P, Denny FW. Epidemiology of acute lower respiratory disease in children. *N Engl J Med* 1973; 288:498.
33. Margolis P, Gadomski A. The rational clinical examination. Does this infant have pneumonia? *JAMA* 1998; 279:308.

34. Lemaître C, Angoulvant F, Gabor F, et al. Necrotizing pneumonia in children: report of 41 cases between 2006 and 2011 in a French tertiary care center. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32:1146.
35. Shah SS, Bradley JS. Pediatric community-acquired pneumonia. In: Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 8th ed, Cherry JD, Harrison G, Kaplan SL, et al (Eds), Elsevier, Philadelphia 2018. p.208.
36. Mani CS. Acute pneumonia and its complications. In: Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, 5th ed, Long SS, Prober CG, Fischer M (Eds), Elsevier, Philadelphia 2018. p.238.
37. Self WH, Williams DJ, Zhu Y, et al. Respiratory Viral Detection in Children and Adults: Comparing Asymptomatic Controls and Patients With Community-Acquired Pneumonia. *J Infect Dis* 2016; 213:584.
38. Schwartz KL, Nourse C. Panton-Valentine leukocidin-associated *Staphylococcus aureus* necrotizing pneumonia in infants: a report of four cases and review of the literature. *Eur J Pediatr* 2012; 171:711.
39. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Severe methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* community-acquired pneumonia associated with influenza--Louisiana and Georgia, December 2006-January 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007; 56:325.
40. Esposito S, Bosis S, Cavagna R, et al. Characteristics of *Streptococcus pneumoniae* and atypical bacterial infections in children 2-5 years of age with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2002; 35:1345.
41. Murphy CG, van de Pol AC, Harper MB, Bachur RG. Clinical predictors of occult pneumonia in the febrile child. *Acad Emerg Med* 2007; 14:243.
42. Shah SN, Bachur RG, Simel DL, Neuman MI. Does This Child Have Pneumonia?: The Rational Clinical Examination Systematic Review. *JAMA* 2017; 318:462.
43. Shah S, Bachur R, Kim D, Neuman MI. Lack of predictive value of tachypnea in the diagnosis of pneumonia in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2010 May. 29(5):406-9.
44. Wingerter SL, Bachur RG, Monuteaux MC, Neuman MI. Application of the World Health Organization criteria to predict radiographic pneumonia in a US-based pediatric emergency department. *Pediatr Infect Dis J*. 2012 Jun. 31(6):561-4. Lynch T, Platt R, Gouin S, et al. Can we predict which children with clinically suspected pneumonia will have the presence of focal infiltrates on chest radiographs? *Pediatrics* 2004; 113:e186.
45. Nascimento-Carvalho AC, Ruuskanen O, Nascimento-Carvalho CM. Wheezing independently predicts viral infection in children with community-acquired pneumonia. *Pediatr Pulmonol* 2019; 54:1022.
46. British Thoracic Society Standards of Care Committee. British Thoracic Society Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Childhood. *Thorax* 2002; 57 Suppl 1:i1.
47. Tipple MA, Beem MO, Saxon EM. Clinical characteristics of the afebrile pneumonia associated with *Chlamydia trachomatis* infection in infants less than 6 months of age. *Pediatrics* 1979; 63:192.
48. Peltola V, Mertsola J, Ruuskanen O. Comparison of total white blood cell count and serum C-reactive protein levels in confirmed bacterial and viral infections. *J Pediatr* 2006; 149:721.

49. Williams DJ, Hall M, Auger KA, 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; 34:792.
50. Shah SS, Florin TA, Ambroggio L. Procalcitonin in Childhood Pneumonia. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2018; 7:54.
51. World Health Organization. The management of acute respiratory infections in children. In: Practical guidelines for outpatient care. World Health Organization, Geneva 1995.
52. Griggs D, Stafford-Smith M, Gaffney O, Rockstrom J, Ohman MC, Shyamsundar P, et al. Policy: Sustainable development goals for people and planet. *Nature*. 2013;495(7441):305–7.
53. Schluger NW, Koppaka R. Lung disease in a global context. A call for public health action. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11(3):407–16.
54. Grüber C, Keil T, Kulig M, Roll S, Wahn U, Wahn V; MAS-90 Study Group. History of respiratory infections in the first 12 yr among children from a birth cohort. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008;19(6):505–512
55. Koch A, Sørensen P, Homøe P, et al. Population-based study of acute respiratory infections in children, Greenland. *Emerg Infect Dis*. 2002;8(6):586–593
56. Hasegawa K, Pate BM, Mansbach JM, et al. Risk factors for requiring intensive care among children admitted to ward with bronchiolitis. *Acad Pediatr* 2015; 15:77.
57. Green GM, Carolin D. The depressant effect of cigarette smoke on the in vitro antibacterial activity of alveolar macrophages. *N Engl J Med* 1967; 276:421.
58. Mansbach JM, Piedra PA, Stevenson MD, et al. Prospective multicenter study of children with bronchiolitis requiring mechanical ventilation. *Pediatrics* 2012; 130:e492.
59. Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC, et al. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect* 2006;134:1129–40.
60. Grober U, Spitz J, Reichrath J, Kisters K, Holick MF. Vitamin D: Update 2013: From rickets prophylaxis to general preventive healthcare. *Dermatol Endocrinol*. 2013;5(3):331–347.
61. Hansdottir S, Monick MM, Hinde SL, Lohan N, Look DC, Hunninghake GW. Respiratory epithelial cells convert inactive vitamin D to its active form: potential effects on host defense. *J Immunol* 2008;181:7090–9.
62. Nanzer AM, Chambers ES, Ryanna K, Richards DF, Black C, Timms PM, et al. Enhanced production of IL-17A in patients with severe asthma is inhibited by 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ in a glucocorticoid-independent fashion. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:297–304.e3
63. Greiller CL, Suri R, Jolliffe DA, Keadze T, Hirsman AG, Griffiths CJ, et al. Vitamin D attenuates rhinovirus-induced expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and platelet-activating factor receptor (PAFR) in respiratory epithelial cells [published online ahead of print November 23 2018]. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2018.
64. Feleszko W, Ruszczyński M and Zalewski BM: Non-specific immune stimulation in respiratory tract infections. Separating the wheat from the chaff. *Paediatr Respir Rev* 15: 200–206, 2014.

65. El-Azami-El-Idrissi M, Lakhdar-Idrissi M, Chaouki S, Atmani S, Bouharrou A and Hida M: Pediatric recurrent respiratory tract infections: When and how to explore the immune system? (About 53 cases). *Pan Afr Med J* 24: 53, 2016.
66. Munteanu AN, Surcel M, et al. Peripheral immune cell markers in children with recurrent respiratory infections in the absence of primary immunodeficiency. *Experimental and Therapeutic Medicine* 18: 1693-1700, 2019
67. Sperlich JM, Grimbacher B, Workman S, et al. Respiratory infection and antibiotic usage in common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(1):159-168.
68. Kainulainen L, Vuorinen T, Rantakokko-Jalava K, Osterback R, Ruuskanen O. Recurrent and persistent respiratory tract viral infections in patients with primary hypogammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(1):120-126.
69. Duraisingham SS, Manson A, Grigoriadou S, Buckland M, Tong CYW, Longhurst HJ. Immune deficiency: changing spectrum of pathogens. *Clin Exp Immunol.* 2015;181(2):267-274.
70. Nanishi E, Hoshina T, Takada H, et al. A nationwide survey of common viral infections in childhood among patients with primary immunodeficiency diseases. *J Infect.* 2016;73(4):358-368.
71. Buttarello M, Plebani M. Automated blood cell counts: state of the art. *Am J Clin Pathol* 2008; 130: 104–16.
72. Bayram R, Özdemir H, et al. Reference ranges for immunoglobulin (IgG, IgA and IgM) and IgG subclass levels in healthy children. *Turk J Med Sci, Tübitak*, (2019) 49:497-505
73. Bhuyan GS, Hossain MA, Sarker SK, Hahat A, Islamt MT, Haque TN, et al. Bacterial and viral pathogen spectra of acute respiratory infections in under-5 children in hospital settings in Dhaka city. *PLoS ONE.* (2017) 12:e0174488.
74. Kusel MM, de Klerk N, Holt PG, Landau LI, Sly PD. Occurrence and management of acute respiratory illnesses in early childhood. *J Paediatr Child Health.* 2007;43(3):139–146
75. Robledo-Aceves M, Moreno-Peregrina M, Velarde-Rivera F, Risk factors for severe bronchiolitis caused by respiratory virus infections among Mexican children in an emergency department. *Medicine* (2018) 97:9(e0057)
76. Toizumi M, Suzuki M, Nguyen H, et al. Viral Acute Respiratory Illnesses in Young Infants Increase the Risk of Respiratory Readmission, *The Pediatric Infectious Disease Journal* Publish Ahead of Print, DOI: 10.1097/INF.0000000000001998
77. Kuitunem I, Artama M, Mäkelä L, Backman K, Heiskanen-Kosma T, Renko M. Effect of social distancing due to the COVID-19 pandemic on the incidence of viral respiratory tract infections in children in Finland during early 2020. *Pediatr Infect Dis J.* 2020; 39:e423-e427.
78. Haataja P., Korhonen P., Ojala R., Hirvonen M., Korppi M., Gissler M., Luukkaala T., Tammela O. Hospital admissions for lower respiratory tract infections after early-, late-, and post-term birth. *Pediatr. Perinat. Epidemiol.* 2020; 34 :139–149. doi: 10.1111/ppe.12631.
79. Ali S, Ali SF, Imam A, Ayub S, Biloo, S. (2011). Perception and practices of breastfeeding of infants 0–6 months in an urban and a semiurban community in Pakistan: A cross-sectional study. *PubMed—NCBI.* Retrieved March 8, 2019

80. Victora CG, Bahl, R, Barros, A. J. D., França, G. V. A., Horton, S, Krasevec, J, Lancet Breastfeeding Series Group (2016). Breastfeeding in the 21st century: Epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet* (London, England), 387(10017), 475–490.
81. Karatekin G et al (2009) Association of subclinical vitamin D deficiency in newborns with acute lower respiratory infection and their mothers. *Eur J Clin Nutr* 63(4):473–477
82. Roth DE et al (2010) Vitamin D status and acute lower respiratory infection in early childhood in Sylhet, Bangladesh. *Acta Paediatr* 99(3):389–393
83. Singh Narang G et al (2016) Association of vitamin D deficiency with acute lower respiratory infection in toddlers. *J Nepal Paediatr Soc* 36:14
84. Inamo Y et al (2011) Serum vitamin D concentrations and associated severity of acute lower respiratory tract infections in Japanese hospitalized children. *Pediatr Int* 53(2):199–201
85. McNally JD et al (2009) Vitamin D deficiency in young children with severe acute lower respiratory infection. *Pediatr Pulmonol* 44(10):981–988
86. Chen J et al (2018) Epidemiology and clinical characteristics of acute respiratory tract infections among hospitalized infants and young children in Chengdu, West China, 2009–2014. *BMC Pediatrics* (2018) 18:21 <https://doi.org/10.1186/s12887-018-1203-y>
87. Viana M B, Anemia and infection: a complex relationship. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2011; 33(2): 90–92.
88. Ballin A, Lotan A, Serour F et al Anemia of Acute Infection in Hospitalized Children- No Evidence of Hemolysis. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009;31:750–752
89. Ramakrishnan K, Harish PS. Hemoglobin level as a risk factor for lower respiratory tract infections. *Indian J Pediatr.* 2006; 73:881–883
90. Wang JL, Huang LT, Wu KH, Lin HW, Ho MY, Liu HE. Associations of reactive thrombocytosis with clinical characteristics in pediatric diseases. *Pediatr Neonatol* 2011;52:261-6.
91. Elemraid MA, Rushton SP, Thomas MF, Spencer DA, Gennery AR, Clark JE. Utility of inflammatory markers in predicting the aetiology of pneumonia in children. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2014; 79:458–62.
92. Pfister R, Kochanek M, Leygeber T, et al. Procalcitonin for diagnosis of bacterial pneumonia in critically ill patients during 2009 H1N1 influenza pandemic: a prospective cohort study, systematic review and individual patient data meta-analysis. *Crit Care* 2014; 18:R44
93. Heiskanen-Kosma T, Korppi M. Serum C-reactive protein cannot differentiate bacterial and viral aetiology of community-acquired pneumonia in children in primary healthcare settings. *Scand J Infect Dis* 2000; 32:399–402.
94. Laham J. L., Breheny P. J., Gardner B. M., Bada H. Procalcitonin to predict bacterial coinfection in infants with acute bronchiolitis: a preliminary analysis. *Pediatric Emergency Care.* 2014;30(1):11–15.
95. Annan A, Ebach F, Corman VM, Krumkamp R, Adu-Sarkodie Y, Eis-Hübinger AM, et al. Similar virus spectra and seasonality in paediatric patients with acute respiratory disease, Ghana and Germany. *Clin Microbiol Infect* 2016;22(4):340–6.

96. Conto FD, Conversano F, Medici MC, et al. Epidemiology of human respiratory viruses in children with acute respiratory tract infection in a 3-year hospital-based survey in Northern Italy. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 94 (2019) 260–267
97. Scotta MC, Chakr VC, de Moura A, Becker RG, de Souza AP, Jones MH, et al. Respiratory viral coinfection and disease severity in children: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Virol* 2016;80:45e56.
98. Asner SA, Science ME, Tran D, Smieja M, Merglen A, Mertz D. Clinical disease severity of respiratory viral co-infection versus single viral infection: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014;9(6):e99392.
99. Lim FJ, de Klerk N, Blyth CC, Fathima P, Moore HC. Systematic review and meta-analysis of respiratory viral coinfections in children. *Respirology* 2016;21(4):648e55.
100. Goka EA, Vallety PJ, Mutton KJ, Klapper PE. Single and multiple respiratory virus infections and severity of respiratory disease: a systematic review. *Paediatr Respir Rev* 2014;15(4):363e70.
101. Semple MG, Cowell A, Dove W, Greensill J, McNamara PS, Halfhide C, et al. Dual infection of infants by human metapneumovirus and human respiratory syncytial virus is strongly associated with severe bronchiolitis. *J Infect Dis* 2005;191(3): 382e6.
102. Hasegawa K, Jartti T, Mansbach JM, Laham FR, Jewell AM, Espinola JA, et al. Respiratory syncytial virus genomic load and disease severity among children hospitalized with bronchiolitis: multicenter cohort studies in the United States and Finland. *J Infect Dis* 2015;211(10):1550e9.
103. Moesker FM, van Kampen JJ, van Rossum AM, de Hoog M, Koopmans MP, Osterhaus AD, et al. Viruses as sole causative agents of severe acute respiratory tract infections in children. *PLoS One* 2016;11(3):e0150776
104. Vuori-Holopainen E, Peltola H. Reappraisal of lung tap: review of an old method for better etiologic diagnosis of childhood pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2001;32:715–26
105. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT, Keller M, Kobrynski LJ, Komarow HD, Mazer B et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136: 1186-1205.
106. Grimbacher B. ESID Registry Working Party. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) registry 2014. *Clin Exp Immunol* 2014; 178: 18-20.
107. Kilic SS, Ozel M, Hafizoglu D, Karaca NE, Aksu G, Kutukculer N. The prevalences [correction] and patient characteristics of primary immunodeficiency diseases in Turkey--two centers study. *J Clin Immunol* 2013; 33: 74-83.
108. Vries E, European Society for Immunodeficiencies (ESID) members. Patient-centred screening for primary immunodeficiency, a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists: 2011 update. *Clin Exp Immunol* 2012; 167: 108-119.
109. Plebani A, Palumbo L, Dotta L, Lougaris V. Diagnostic approach of hypogammaglobulinemia in infancy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020;31(Suppl 24):11–12

110. Notarangelo L, Casanova JL, Conley ME et al. International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee. Meeting in Budapest, 2005. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:883-896.

8. EKLER

8.1 Etik Kurul Onayı

**ACIBADEM**
ÜNİVERSİTESİ

SAYI: ATADEK-2020/02
KONU: Etik Kurul Kararı

Sayın Prof.Dr. Agop Çıtak,

Sorumluluğunu yürüttüğümüz “Solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle çocuk yoğun bakım ünitesine yatan 1 yaş altı çocuklarda risk faktörlerinin değerlendirilmesi” başlıklı proje 11.02.2020 tarih 2020/02 Sayılı Atadek Toplantısında görüşülmüş olup 2020-02/75 karar numarası ile tıbbi etik yönden uygun bulunmuştur.

Prof.Dr. İsmail Hakkı ULUS
ATADEK Başkanı

Hayriye Köse-Karapınar Karapınar@Cibadem.tr İsmail Hakkı Ulus@Cibadem.tr 0312 930 00 44 45 0312 930 00 30 76
www.acibadem.edu.tr

ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ
TIBBİ ARAŞTIRMALAR DEĞERLENDİRME KURULU (ATADEK)

Etik onay istenen tıbbi araştırmanın başlığı:

Solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle çocuk yoğun bakımı ünitesine yatan 1 yaş altı çocuklarda risk faktörlerinin değerlendirilmesi

Etik onay istenen tıbbi araştırmanın yürütücüsü (sorumlusu):

Prof.Dr. Agop Çatak

Karar:

Kabul (Etik olarak uygun) (✓)

Revizyon ()*

Etik olarak uygun değil ()**

Toplantı Tarihi: 11.02.2020

Karar Numarası: 2020-02/75

Kurul Üyesi-Uyvan Ad-Soyad	İmza	Karara	
		Katılıyorum	Katılmıyorum***
Prof. Dr. İsmail Hakkı Ulus (Başkan)		(✓)	()
Prof. Dr. Güldal Süren (Başkan Yard)		(✓)	()
Prof.Dr. Murat Baş		()	()
Prof.Dr. Ülke Karabacak		()	()
Prof.Dr. İlyas Göc		(✓)	()
Prof.Dr. A.Elif Eregli Büyükciner		(✓)	()
Prof.Dr. Betül Karadağ		(✓)	()
Doç.Dr. Gülseli Bordoğan		(✓)	()
Doç.Dr. Fatih Arıvıralı		(✓)	()
Doç.Dr. Emel Baloglu		(✓)	()

8.2 Bilgilendirilmiş Onam Formu

SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONU NEDENİYLE PEDİYATRİK YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNE YATAN HASTALARDA TIBBİ İNCELEME VE İZLEM ONAM FORMU

Sayın aileler;

Bu formun amacı; solunum yolu enfeksiyon bulguları ile yoğun bakıma yatan 1 yaş altı çocuklar arasında yapacağım Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tez çalışmam hakkında sizi bilgilendirmek ve hastalardan elde edeceğim sonuç ve bulguların tez çalışmamda kullanılması konusunda onayınızı almaktır.

Dünya genelinde solunum yolu enfeksiyonu çocuklar arasında sık görülür ve özellikle 1 yaş altı çocuklarda hastaneye yatışların önemli nedenleri arasındadır.

Solunum yolu enfeksiyonu çocuklarda çok farklı klinik tablolara yol açmaktadır. Etkene maruz kalan çocukların bir kısmının yoğun bakım yatışı gerektirecek şiddette ciddi hastalık geliştirmesinin nedeni halen belirsizdir ve bu konuda yapılacak çalışmalar bilimsel katkı açısından değerlidir.

Bu çalışma çocuğunuzun tanısını, tedavisini ve takip sürecini değiştirmeyecektir.

Yapılacak tetkikler çocuğunuzun yatış anında alınacak kanlar üzerinden çalışılacak, fazladan kan numunesi alınmayacaktır.

Çıkan sonuçlar ve edinilen bilgiler hastanın planlanan medikal tedavisini değiştirmeyecektir.

Çocuğunuzun her türlü kimlik bilgisi saklı tutulacaktır.

Bu konuda yapılacak uygulamaları kabul etmek veya etmemek kendi kararınıza bağlıdır. Bu bilgilendirmeyi red edebilir veya dilediğiniz zaman onamı geri alabilirsiniz.

Hekimim yapılacak işlemlerin gerekliliği hakkında bilgi verdi. Nasıl bir değerlendirme yapılacağını, çalışmanın amacını açıkladı.

Aklım başımda ve karar verme yetimin yeterli olduğunu kabul ederek yapılacak olan tıbbi incelemeyi kabul ediyorum ve onay veriyorum.

Kimlik bilgilerin saklı tutulmak koşulu ile elde verilerin bu bilimsel araştırmada kullanılmasına izin veriyorum.

Lütfen el yazınız ile “ okudum, anladım” yazarak ilgili alanları doldurunuz.

Hasta

Adı soyadı:

Hastanın yasal temsilcisi

Adı soyadı:

İmza:

Tarih:

Yakınlık derecesi:

Hastanın yasal temsilcisinden onam alma nedeni:

Hastanın 18 yaşından küçük olmasıdır.

Bilgilendirmeyi yapan hekim

Adı soyadı:

İmza:

Tarih:

8.3 Hasta Takip Formu

Hastanın Adı Soyadı	
Protokol No	
Cinsiyeti	
Doğum tarihi	
Yatış tarihi	
Gebelik haftası	
Doğum kilosu	
Akraba evliliği (var/yok)	
Beslenme şekli (Sadece anne sütü/Formül mama)	
Evde yaşayan kişi sayısı	
Okula/Kreşe giden kardeş sayısı	
Evde/Balkonda tütün içilme durumu	
Anne/babada alerjik hastalık öyküsü Alerji Astım Alerjik rinit Egzema	
Daha önceden hastaneye yatış durumu	
Başvuru şikayeti	

Tetkik Sonuçları	
Hemoglobin:	Hematokrit:
Lökosit:	Nötrofil:
Lenfosit:	Trombosit:
Sodyum:	Potasyum:
Kalsiyum:	Fosfor:
Magnezyum:	Albumin
BUN:	Üre:
Kreatinin:	ALT:
AST:	D vitamini:
CRP:	Prokalsitonin:
Kan Gazı Sonucu: Asidoz/Alkaloz: PCO2: Laktat:	
Solunum Paneli Sonucu (PCR):	
Kan Kültür Sonucu:	
Trakeal Aspirat Kültürü Sonucu:	
Akciğer Grafi Bulguları:	
Klinik- İzlem	
Fizik Muayene Bulguları:	
Solunum Desteği:	
Yatış Süresi:	

9. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı	ASLI CABİRİ
Doğum Yeri	
Görev Yeri	Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi
Görev Ünvanı	Tıpta Uzmanlık Öğrencisi
Yazışma Adresi	
Telefon	
e-mail	

Eğitim Bilgileri

Tarihi	Üniversite- Fakülte- Bölüm- Anabilim Dalı
2010-2016	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
2017-halen	Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

İş Deneyimleri

Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
Bayrampaşa Toplum Sağlığı Merkezi	2016-2017
İstanbul Lütfiye Nuri Burat Devlet Hastanesi- Acil Servis	2017
İstanbul Bayrampaşa Devlet Hastanesi- Evde Sağlık	2017

Ulusal ve Uluslararası Kongreler

Kongre	Tarih
3. Genç Pediatristler Kongresi	1-3 Aralık 2017
12. Ulusal Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Kongresi	18-21 Nisan 2018
23. Ulusal Kanser Kongresi	17-21 Nisan 2019
23. Ulusal Çocuk Nörolojisi Kongresi	27-31 Ekim 2021

Sertifikalar

- Türkiye Sağlık Çalışanları Sağlık Okuryazarlığı Davranış Geliştirme Programları Eğitici Eğitimi – 24-26 Ekim 2016
- NeoGİstanbul-2019 Neonatal Gastrointestinal Hastalıklar ve Beslenme Sempozyumu – 16 Kasım 2019
- Neonatal Resüsitasyon Programı – 13-15 Ocak 2020
- Adult and Pediatric Advanced Life Support Simulation Course – 06 Şubat 2020