

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ORTA-AĞIR BRONŞİYOLİTLİ HASTALARIN
SERUM BNP DÜZEYLERİ İLE SOL VENTRİKÜL
SİSTOLİK FONKSİYONLARI ARASINDAKİ İLİŞKİ
ve
HASTALIK SEYRİ AÇISINDAN SERUM BNP
DÜZEYİNİN YOL GÖSTERİCİ DEĞERİ

Dr. Gülşen KES
UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL
Nisan, 2018

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ORTA-AĞIR BRONŞİYOLİTLİ HASTALARIN
SERUM BNP DÜZEYLERİ İLE SOL VENTRİKÜL
SİSTOLİK FONKSİYONLARI ARASINDAKİ İLİŞKİ
ve
HASTALIK SEYRİ AÇISINDAN SERUM BNP
DÜZEYİNİN YOL GÖSTERİCİ DEĞERİ

Dr. Gülşen KES

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Uzm. Dr. Gülser Esen BESLİ

İSTANBUL

Nisan, 2018

Yazar Bildirimi

“ORTA-AĞIR BRONŞİYOLİTLİ HASTALARIN SERUM BNP DÜZEYLERİ İLE SOL VENTRİKÜL SİSTOLİK FONKSİYONLARI ARASINDAKİ İLİŞKİ ve HASTALIK SEYRİ AÇISINDAN SERUM BNP DÜZEYİNİN YOL GÖSTERİCİ DEĞERİ” isimli Uzmanlık tezinde Dr. Gülşen KES

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisinde alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Nisan, 2018

İmza: _____

- Bu tez daha önce yayınlanmamıştır.
- Bu tezin hazırlanmasında tez danışmanım Uzm. Dr. Gülser Esen BESLİ katkıda bulunmuştur.
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.

Dr. Gülşen KES



Uzmanlık eğitimim süresince bilgilerinden ve tecrübelerinden faydalandığım hocalarım, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Fahri Ovalı'ya ve idari sorumlumuz Prof. Dr. Sertaç Arslanoğlu'na,

Tanımdan mutluluk duyduğum, her yönüyle kendime örnek aldığım, bilgi birikimi ve tecrübelerini tüm içtenliğiyle paylaşarak faydalanmamı sağlayan, her konuda desteğini hissettiğim, hoşgörüsü ve sabırla yol gösteren, tezimin planlanması ve yürütülmesi sürecinde kıymetli vaktini ayırarak büyük emek veren değerli hocam Uzm. Dr. Gülser Eser Besli'ye,

Hastaların ekokardiyografik değerlendirme sürecinde büyük yardımları olan Çocuk Kardiyoloji kliniğinden Uzm. Dr. Yusuf İzzet Ayhan ve Uzm. Dr. Nurdan Erol'a, Yrd. Doç. Dr. Öykü Tosun'a,

Laboratuvar sürecinde bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen biyokimya uzmanı Doç. Dr. Ferruh İşman'a,

Eğitimim süresince klinik bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatı veren tüm değerli hocalarım ve uzman hekimlere,

Gerek örneklerin toplanması ve gerekse laboratuvar çalışmalarımda Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinde birlikte çalıştığım tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve sağlık personeline,

Ömrüm boyunca sabır ve desteklerini esirgemeyen, zor anlarımda hep yanımda olan sevgili anneme, babama ve kardeşime; zor anlarımda yanımda olan ve tüm sıkıntılı dönemlerimde desteğini hiç esirgemeyen değerli eşim Erdem KES'e; yaşam kaynağım olan oğullarım Ali Kaan ve Efe KES'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Gülşen KES

Özet

ORTA-AĞIR BRONŞİYOLİTLİ HASTALARIN SERUM BNP DÜZEYLERİ İLE SOL VENTRİKÜL SİSTOLİK FONKSİYONLARI ARASINDAKİ İLİŞKİ ve HASTALIK SEYRİ AÇISINDAN SERUM BNP DÜZEYİNİN YOL GÖSTERİCİ DEĞERİ

Dr. Gülşen KES

GİRİŞ: Orta-ağır bronşiyolit tanısı ile hastaneye yatırılarak tedavi edilen hastaların bazal serum B-tipi natriüretik peptit (BNP) değerlerinin belirlenmesi, sol ventrikül sistolik fonksiyonları ile serum BNP düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi ve hastalık seyri açısından serum BNP düzeyinin yol gösterici değerinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM: Çalışma Ekim 2014-Ağustos 2017 tarihleri arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Çocuk Acil Servisi'ne başvuran ve bronşiyolit tanısı alan yaklaşık 1-24 ay arasındaki hastalar üzerinde ileriye dönük olarak gerçekleştirilmiştir. Çalışma grubuna Modifiye Wang solunum skoru 6 ve üzeri olan 37 hasta alınmıştır (ortalama yaş 6,19±4,94 ay). Çalışma grubuna ait verileri karşılaştırmak amacıyla benzer demografik özelliklere sahip 52 çocuktan oluşan BNP kontrol grubu ve 40 çocuktan oluşan ekokardiyografi kontrol grubu (ortalama yaş 7,44±3,85 ay n=92) oluşturulmuştur. Kalp yetmezliği açısından serum BNP eşik değer 100 pg/ml olarak kabul edilmiştir. Çalışma grubu, BNP düzeyi yüksek (>100 pg/ml, n=6) ve normal (≤100 pg/ml, n=31) olan hastalar olmak üzere iki alt gruba ayrılarak vital bulgular, laboratuvar sonuçları, radyolojik bulgular ve klinik seyir açısından karşılaştırılmıştır. Ekokardiyografik görüntüleme ile sol ventrikül sistolik fonksiyonları; ejeksiyon fraksiyonu (%EF), kısalma fraksiyonu (%Fs), sol ventrikül diyastol sonu çapı (LVIDd), sol ventrikül sistol sonu çapı (LVIDs) parametreleri ile değerlendirilmiştir. Ekokardiyografik ölçüm sonuçları, çalışma alt grupları ve kontrol grubu arasında karşılaştırılarak sonuçlar değerlendirilmiştir.

BULGULAR: Çalışma grubunun ortalama BNP düzeyi ($61,75 \pm 65,15$ pg/ml), kontrol grubundan ($13,99 \pm 8,79$ pg/ml) anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p:0,001$; $p<0,05$). Çalışma grubundaki 37 hastanın hiçbirinde sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu saptanmamıştır. Sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının göstergesi olan %EF ve %Fs değerleri açısından BNP düzeyi normal olan hasta grubu ile yüksek olan hasta grubu arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (%EF sırasıyla $71,48 \pm 5,52$ ve $68,17 \pm 6,11$; %Fs sırasıyla $38,39 \pm 4,1$ ve $35,33 \pm 5,96$ 'dır) ($p>0,05$).

BNP düzeyi yüksek hasta grubunun, BNP düzeyi normal olan hasta grubuna göre bazal ortalama pH değeri anlamlı düşük, ortalama pCO₂ değeri anlamlı yüksek tespit edilmiştir (sırasıyla $p:0,005$ ve $0,037$; $p<0,05$). Ancak Wang solunum skoru ve akciğer grafisinde patolojik bulgular açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). BNP düzeyi yüksek olan hastaların ortalama hastane ve yoğun bakım yatış süreleri BNP düzeyi normal olanlara göre daha uzun olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ancak yapılan korelasyon analizinde BNP düzeyi yüksekliği ile hastane yatış süresi ($r:0,286$; $p:0,007$) ve yoğun bakım yatış süresi ($r:0,645$; $p:0,000$) arasında pozitif yönlü bir ilişki tespit edilmiştir.

SONUÇ: Elde edilen bu sonuçlar ışığında, orta-ağır bronşiyolitli hastalarda sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu olmaksızın BNP düzeylerinde hafif artış görülebilir. Bu ılımlı BNP artışının, hastalığın pulmoner etkilenme derecesi ile ilişkili olabileceği değerlendirilmiştir. Bazal BNP artışının, hastalığın seyrini öngörme açısından yol gösterici bir belirteç olabileceği düşünülmektedir. Ancak çalışmada hasta sayısının az olduğu göz önüne alındığında, bu konuda daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Orta, ağır, akut bronşiyolit, BNP, RSV, miyokardit, çocuk, LVIDs, LVIDd, Modifiye Wang Solunum Skoru

Abstract

THE RELATIONSHIP BETWEEN SERUM BNP LEVELS AND LEFT VENTRICULOUS CYSTOLIC FUNCTIONS IN MODERATE-SEVERE BRONCHIOLITIS AND PREDICTIVE VALUE OF SERUM BNP LEVEL IN TERMS OF PROGNOSIS

Dr. Gülşen KES

OBJECTIVE: The aim of this study was to determine basal serum B-type natriuretic peptide (BNP) levels, to evaluate the relationship between left ventricular systolic functions and serum BNP levels and to evaluate the predictive value of serum BNP level in terms of prognosis in patients hospitalized with moderate to severe bronchiolitis diagnosis.

METHOD: The study was conducted prospectively on patients between approximately 1-24 months of age who were admitted to Istanbul Medeniyet University Pediatric Emergency Service between October 2014 and August 2017 and diagnosed with bronchiolitis. The study group consisted of 37 patients with Modifiye Wang respiratory score of 6 and above (mean age 6.19 ± 4.94 months). A BNP control group including 52 children and echocardiography control group including 40 children with similar demographic characteristics were created to compare data from the study group (mean age 7.44 ± 3.85 months $n=92$). In terms of heart failure, the threshold value for serum BNP was accepted as 100 pg/ml. The study group was divided into two subgroups with high BNP levels (>100 pg/ml, $n=6$) and normal (≤ 100 pg/ml, $n=31$) and were compared in terms of vital findings, laboratory findings, radiological findings and clinical course. Echocardiographic imaging and left ventricular systolic functions were evaluated by parameters of ejection fraction (%EF), shortening fraction (%Fs), left ventricular end-diastolic diameter (LVIDd), left ventricular end-systolic diameter (LVIDs). The results of echocardiographic measurements were compared between the study subgroups and the control group.

RESULTS: The mean BNP level of the study group (61.75 ± 65.15 pg/ml) was significantly higher than the control group (13.99 ± 8.79 pg/ml) ($p:0.001$, $p<0.05$). None of the 37 patients in the study group had left ventricular

systolic dysfunction. There was no significant difference between the patient group with normal BNP level and the group with high BNP level in terms of %EF and %Fs, which were indicative of left ventricular systolic function (%EF 71.48±5.52 and 68.17±6.11; %Fs were 38.39±4.1 and 35.33±5.96, respectively) ($p>0.05$).

Patients with high BNP levels had significantly lower baseline mean pH values and significantly higher mean pCO₂ values than patients with normal BNP levels ($p:0.005$ and 0.037 ; $p<0.05$, respectively). However, there was no significant difference between the two groups in terms of Wang respiratory score and pathologic findings in chest X-ray ($p>0.05$). Although patients with high BNP levels are more likely to stay in hospital and intensive care units than those with normal BNP levels, this difference was not statistically significant. However, there was a positive correlation between BNP level and hospital stay ($r:0.286$; $p:0.007$) and intensive care hospital stay ($r:0.645$; $p:0.000$) in the correlation analysis.

CONCLUSION: In these results, a slight increase in BNP levels may be seen in patients with moderate to severe bronchiolitis without any impairment of left ventricular systolic function. It was evaluated that this moderate BNP increase may be related to the degree of pulmonary involvement of the disease. Basal BNP elevation is thought to be a predictive marker for predicting the course of the disease. However, given the fact that the number of patients to study is low, there is a need for wider work in this area.

Key words: Moderate, severe, acute bronchiolitis, BNP, RSV, myocarditis, infant, LVIDs, LVIDd, modified Wang respiratory score

İçindekiler

Şekil Listesi	x
Tablo Listesi	xi
Kısaltmalar	xii
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
2.1. AKUT BRONŞİYOLİT	3
2.2. ETYOLOJİ	4
2.2.1. RSV	5
2.2.2. Human metapnömovirüs (hMPV)	10
2.2.3. Parainfluenza virüs (PIV)	12
2.2.4. İnfluenza	14
2.2.5. Rinovirüs	15
2.2.6. Adenovirüsler	17
2.2.7. Bokavirüs (BoV)	18
2.2.8. İnsan Koronavirüsü (hCoV)	19
2.3. EPİDEMİYOLOJİ	20
2.4. FİZYOPATOLOJİ	21
2.5. KLİNİK	23
2.6. TANI	25
2.6.1. Görüntüleme	26
2.6.1.1. Akciğer Grafisi	26
2.6.1.2. Akciğer Ultrasonografisi	27
2.6.2. Nabız Oksimetre	27
2.6.3. B tipi Natriüretik Peptit (BNP)	28
2.6.4. Kan Testleri ve Kan Kültürü	33
2.6.5. Viral Testler	34
2.7. AYIRICI TANI	35
2.8. TEDAVİ	37
2.8.1. Beslenme	38
2.8.2. Nebülize Hipertonik Salin	38
2.8.3. Solunum Desteği	38
2.8.4. Nazal Sürekli Pozitif Havayolu Basıncı	39

2.8.5. Yüksek Akışlı Nazal Kanül Oksijen Tedavisi	40
2.8.6. İnvaziv Mekanik Ventilasyon	42
2.8.7. Helioks	43
2.8.8. Bronkodilatörler	43
2.8.9. Kortikosteroidler	44
2.8.10. Antibiyotik	44
2.8.11. Antiviral Tedavi	45
2.9. KORUNMA	46
2.10. AKUT BRONŞİYOLİTTE KLİNİK SINIFLANDIRMAYA GÖRE TEDAVİ PLANI	48
GEREÇ ve YÖNTEMLER	51
3.1. HASTA SEÇİMİ	51
3.1.1. Çalışmaya Alınma Ölçütleri	52
3.1.2. Dışlanma Ölçütleri	52
3.2. HASTA VERİLERİNİN KAYDEDİLMESİ ve DEĞERLENDİRME YÖNTEMİ	53
3.2.1. Serum BNP Düzeyi İçin Örnek Alımı ve Çalışma Tekniği	53
3.2.2. RSV Antijeni İçin Örnek Alımı ve Çalışma Tekniği	54
3.2.3. Ekokardiyografi İncelemesi ve Yapılan Ölçümler	54
3.3. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	55
BULGULAR	57
TARTIŞMA ve SONUÇ	62
5.1. TARTIŞMA	62
5.2. TEZİN KISITLILIKLARI	68
5.3. SONUÇ	68
Kaynakça	70
Ek A. Hasta Veri Formu	89
Ek B. Etik Kurul Onay Formu	90
Tez Değerlendirme Formu	92

Şekil Listesi

2.1: Akut bronşiyolit tedavi şeması	50
---	----



Tablo Listesi

2.1:	Tüm yaşlarda akut bronşiyolitın enfeksiyöz nedenleri.....	21
2.2:	Bebeklikte hışıltının ayırıcı tanısı.....	36
3.1:	Modifiye Wang skorlaması	52
4.1:	Çalışma ve kontrol grupları arasında demografik özelliklerin değerlendirilmesi	57
4.2:	Hasta ve BNP kontrol grupları arasında BNP düzeyinin değerlendirilmesi (pg/ml)	57
4.3:	Ekokardiyografik ölçüm sonuçlarının çalışma grubu ve kontrol grubu arasında karşılaştırılması.....	58
4.4:	Ekokardiyografik ölçüm sonuçlarının BNP düzeyi yüksek ve BNP düzeyi normal olan çalışma alt grupları ve kontrol grubu arasında karşılaştırılması.....	58
4.5:	BNP düzeyi yüksek ve BNP düzeyi normal olan hastaların demografik özelliklerin değerlendirilmesi	59
4.6:	BNP düzeyi yüksek ve BNP düzeyi normal olan hastaların vital bulgular, laboratuvar sonuçları ve radyolojik bulgular açısından değerlendirilmesi	60
4.7:	BNP düzeyi yüksek ve BNP düzeyi normal olan hastaların hastalık seyri açısından değerlendirilmesi	61

%Fs.....	Kısalma fraksiyon
AB.....	Akut bronşiyolit
BNP	B-tipi natriüretik peptit
CRP	C-reaktif protein
DAB	Diastolik arteriyel basınç
%EF	Ejeksiyon fraksiyon
EKO	Ekokardiyografi
EKG	Elektrokardiyogram
hCO ₃	Bikarbonat
hMPV.....	Human metapneumovirüs
HRV	Rinovirüs
Ig G.....	İmmunglobulin G
LVIDd	Sol ventrikül diyastol sonu çapı
LVIDs.....	Sol ventrikül sistol sonu çapı
NT-proBNP.....	N-terminal proB tipi natriüretik peptit
PAH	Pulmoner arteriyel hipertansiyonda
pCO ₂	Parsiyel karbondioksit basıncı
pH.....	Hidrojen iyon konsantrasyonu
PIV.....	Parainfluenza virüs
RSV	Respiratuvar sinsityal virüs
SAB	Sistolik arteriyel basınç
SpO ₂	Periferik oksijen saturasyonu

GİRİŞ

Akut bronşiyolit (AB), erken çocukluk çağında en sık görülen solunum yolu hastalıklarından biri olup, önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Hastaların yaklaşık yarısından, Respiratuvar Sinsityal Virüs (RSV) sorumludur. RSV enfeksiyonuna bağlı olarak Amerika'da 1 yaşın altında yıllık 75.000-125.000'in üzerinde hastane yatışı olduğu bildirilmiştir. Bu hastalık risk faktörü olan çocuklarda daha sık ve ağır olarak geçirilmektedir. Akut bronşiyolit tanısı anamnez ve klinik ile konmaktadır. Laboratuvar ve radyolojik görüntüleme tanıyı destekleyici rol oynamaktadır [1].

Akut bronşiyolitte akciğer dışı organ tutulumları birçok çalışmada yayımlanmıştır. Özellikle kardiyovasküler sistem olmak üzere santral sinir sistemi ve endokrin sistemi de etkilenmektedir. Kalpte interstisyel miyokarditin dışında elektrik iletiminde bozukluk yaratarak aritmilere ve perikardiyal efüzyonlara neden olabilmektedir [2].

Natriüretik peptitler, yakın zamanda tanımlanmalarına karşın, klinik uygulamada kalp yetmezliğinin tanısında kullanılan ekokardiyografi (EKO), elektrokardiyogram (EKG) ve laboratuvar bulgularına ek olarak analiz edilen destekleyici bir belirteçtir [3]. Miyosit gerilmesiyle birlikte natriüretik peptitlerin kandaki düzeyi yükselmektedir. Natriüretik peptitler daha çok kalbin ventrikül kasından salınmaktadır. Konjestif kalp yetmezliğinin tanısı, prognozu ve tedavisine yanıtı belirlemek için günlük uygulamada plazma BNP düzeyi ölçümlerinin kullanımı artmaktadır [3-7]. Kullanımı, klinik önemi, az sayıda çalışmada araştırılmıştır. BNP düzeylerinin çocuklarda kullanılabileceği bildirilmektedir [3] [8] [9] [10] [11] [12]. Kalp hastalığı olan çocuklarda klinik pratikte BNP'nin kullanımı giderek artmaktadır. Kalp

hastalıkları dışında, klinikte dispnenin ayırıcı tanısı içine giren pulmoner hastalıklardan akut bronşiyolitte de BNP plazma düzeyinin yükseldiği saptanmıştır [13]. Ancak izole akut bronşiyoliti olan hastalarda BNP değerlerinin hastalık seyri ile olan ilişkisiyle alakalı literatürde yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışma, Ekim 2014-Ağustos 2017 tarihleri arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Acil Servisi'ne başvuran ve orta-ağır bronşiyolit tanısı alan yaklaşık 1 ile 24 ay arası çocuklarda bazal serum BNP değerlerinin belirlenmesi, sol ventrikül sistolik fonksiyonları ile serum BNP düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi ve hastalık seyri açısından serum BNP düzeyinin yol gösterici değerinin araştırılması amacıyla yapılmıştır.

GENEL BİLGİLER

2.1. AKUT BRONŞİYOLİT

Akut bronşiyolit iki yaşından küçük çocuklarda sıklıkla viral etkenlerin neden olduğu, tipik olarak rinit ve öksürükle başlayıp küçük havayollarının inflamasyonu ve obstrüksiyonu sonucu ortaya çıkan belirgin hışıltı, öksürük, hızlı solunum, göğüste çekilmeler, dinlemekle yaygın çıtırtılar ve ekspiryumda uzama ile seyreden bir hastalıktır. Bronşiyal inflamasyon sırasında küçük hava yollarında ödem ödem, epitel hücrelerinin nekrozu ve mukus artışı meydana gelir. İki yaş altındaki çocukların %10-20'sinde görülebilir [14] [15] [16].

Akut bronşiyolit 2 yaş altı çocukları etkileyen alt solunum yollarında küçük hava yollarının enflamatuvar obstrüksiyonuyla giden morbiditesi yüksek olan klinik bir sendromdur. Uluslararası ortak bir tanımı ve yaş aralığı bulunmamaktadır. Akut bronşiyolit tanımı ülkeden ülkeye değişmektedir. Bu nedenle dünya çapında akut bronşiyolit ile ilgili yapılan çalışmaların sonuçları ortak öngörülen kriterlere göre değerlendirilememektedir. Amerika Birleşik Devletleri dahil bir çok ülkede hışıltı, tanı kriterleri içinde mutlaka olması gerekirken; İngiltere, Yeni Zelanda ve Avusturalya'da hışıltı semptomunun tanı kriterleri içinde bulunması zorunlu değildir [17]. Akut bronşiyolitin ateş, burun akıntısı ve kuru, hışıltılı öksürük ile karakterize edilen, muayenede ince inspiratuvar rallerin ve/veya tiz ekspiratuvar hışıltının duyulduğu bir mevsimsel viral hastalık olduğu konusunda bir görüş birliği sağlanmıştır. Bu tanım bazen uluslararası planda, ilk hışıltı atağını da içine alacak şekilde genişletilmektedir [18].

2006 yılında Amerikan Pediatri Akademisi (American Academy of Pediatrics, AAP) alt komitesi ve Avrupa Solunum Derneği (European Respiratory Society, ERS), akut bronşiyolitın 2 yaş altı çocuklarda viral üst solunum yolu prodromu sonrası solunum eforunda artma ve hışıltı semptom ve bulgularını içine alan klinik bir tanı olduğunu vurgulamıştır [19].

2.2. ETYOLOJİ

Akut bronşiyolit çok büyük oranda viral nedenlerle oluşur. Gelişen teknoloji ile birlikte solunum yolu sekresyonlarında virüs tanımlama yöntemleriyle birlikte akut bronşiyolite neden olan virüsler ortaya çıkarılmıştır. Akut bronşiyolit hastalığının ortalama %50-80'inden RSV sorumludur. Hint kaynaklı çalışmalarda bu oran yüzde %30-70 olarak bildirilmektedir. Diğer viral etkenler Rinovirüs, Parainfluenza Virüs, İnfluenza Virüs, Adenovirüs, Enterovirüs, Koronavirüs'tür [20].

Akut bronşiyolitın nedeni olan viral etkenlerin oranları, içinde bulunduğu mevsimsel döneme, bulunduğu ülkenin coğrafik konumuna ve yapılan çalışmalarda elde edilen verilere göre değişiklik göstermektedir. Birçok çalışmada Rinovirüs'ün RSV'den sonra en çok etyolojik neden olduğu vurgulanmıştır. Moleküler tanı teknikleri akut bronşiyolitli hastalarda sıklıkla birden fazla etkenin birlikte hastalık oluşturduğunu ortaya koymaktadır. Çocuklarda solunum yolu enfeksiyonları nedenleri olan Human Metapnömovirüs (hMPV) ve Human Bocavirüs (HBoV) son zamanlarda yeni virüs etkenleri olarak tanımlanmıştır. Yapılan bazı çalışmalarda, hMPV tüm dünyadaki çocuklarda solunum yolu enfeksiyonlarının sık görülen bir nedeni olarak kabul edilmektedir [20]. Ayrıca hMPV, bebeklerde bronşiyolit nedeni olarak çoğu kez RSV'den sonra ikinci sırada bulunabilmektedir. hMPV ve HBoV kendi başlarına hastalık yapabilmelerinin yanı sıra RSV ile birlikte de hastalık oluşturabilirler [1].

Bakterilerin akut bronşiyolit etyolojisinde yeri bulunmamaktadır. Bazen bakteriyel pnömoni bronşiyolit ile karıştırabilir ve nadir olarak viral bronşiyoliti izleyebilir. Viral bronşiyolit ile boğmaca birlikteliği görülmüştür

[1]. Mikoplazma, Klamidya, Üreoplazma ve Pnömosistis türleri de nadiren bronşiyolite yol açan etkenlerdir [21] [22].

2.2.1. RSV

RSV, erken çocukluk döneminde solunum yolunun en önemli patojeni ve 1 yaş altında bronşiyolit ile pnömoninin en önemli nedenidir. RSV, yıllık salgınlar oluşturması ve yaşamın ilk 3. veya 4. ayında hastalık insidansının artması yönüyle insan virüsleri arasında kendine özgüdür. RSV, insanları etkileyen en bulaşıcı virüsler arasındadır [1].

RSV, zarflı, tek sarmallı, negatif kutuplu, ribonükleik asit (RNA) virüsüdür. Paramiksoviridea ailesindedir ve Pnömovirüs cinsinde insanları enfekte eden tek üyedir. Antijenik şifti yoktur. Sadece hücre yüzeyine tutunmaktan sorumlu G proteinine bağlı 2 antijenik alt tipi vardır [1]. Çoğu salgında eşzamanlı olarak iki alt tip olan A ve B birlikte bulunur. A alt tipleri tipik olarak daha şiddetli hastalığa neden olur [23] [24] [25] [26] [27]. Bu alt tiplerdeki birkaç farklı genotip, bir toplumda baskın olmaktadır. Baskın suşlar her yıl değişmektedir. Bu durumun sık tekrarlayan enfeksiyondan sorumlu olabileceği düşünülmektedir [24] [28].

RSV virüsü dünya çapında yaygındır ve yıllık epidemiler yapmaktadır. ılıman iklimlerde kış döneminde başlayıp 4-5 ayın üzerinde süren epidemiler oluşturmaktadır. Yılın geri kalanında enfeksiyonlar sporadik ve nadirdir [1]. Kuzey yarımkürede epidemiler genellikle Kasım ayında başlayıp Mart ayında sonlanabilir ve pikler Ocak ve Şubat aylarında görülür [29] [30]. Güney yarımkürede epidemiler kış aylarında; Mayıs'tan Eylül'e kadar görülür ve hastalığın zirve yaptığı aylar Mayıs, Haziran veya Temmuz'dur. Tropikal ve yarı tropik iklimlerde, mevsimsel salgınlar genellikle yağışlı mevsimle ilişkilidir. Salgın zirveleri ılıman iklimlerde olduğu kadar keskin değildir ve bazı durumlarda RSV, yılın sekiz ayı boyunca izole edilebilir [31] [32] [33]. Sıklıkla RSV salgınları, influenza, hMPV salgınları ile zamansal olarak çakışmakta ve 6 aydan küçük çocuklarda enfeksiyonlar daha ciddi seyretmektedir [1].

Anti RSV immunglobulin G (Ig G) antikorunun koruyuculuğu tam değildir. Yine de anti RSV Ig G antikorları yüksek miktarda ise bir miktar bebeği korumaktadır. Böylece hayatın ilk 4-6 haftasında hafif düzey RSV enfeksiyonlarından bebek korunur [34]. Prematür bebekler daha az transplasental antikor aldıkları için korunma etkin düzeyde değildir. Ancak, anne sütü şiddetli hastalığa karşı koruma sağlar. Anne sütünün kız çocuklarına özel olan güçlü koruyucu bir etkisi vardır; erkek çocuklarında böyle bir etkisi bulunmamaktadır [1].

Bakım evleri ve hastanelerdeki salgınlar incelendiğinde asemptomatik RSV enfeksiyonu nadirdir. Semptomatik olan çoğu bebekte koriza, farenjit, ateş ve bazen otitis media görülmektedir. Hastaların üçte birinde alt solunum yolları tutulur ve bronşiyolit, bronkopnömoni oluşabilir [1].

RSV, toplumda her yaşta insanda akut solunum yolu enfeksiyonuna neden olmaktadır. Hemen hemen tüm çocuklar iki yaşına kadar RSV enfeksiyonu geçirirler ve sonraki zamanlarda çoğunlukla RSV enfeksiyonu tekrarlamaktadır [35]. Tekrarlayan enfeksiyon, hastalık düzeldikten birkaç hafta sonra görülebilir ama sıklıkla bir sonraki sene içerisinde görülmektedir. Tekrar geçirilen enfeksiyon daha hafif geçirmektedir. Bunun nedeni bir miktar kazanılmış immünite ve yaşla çapı artan hava yollarının katkısı olabilmektedir [36] [37]. RSV enfeksiyonu ile hastaneye yatırılan bebeklerde en sık tanı bronşiyolittir. Çoğunlukla da RSV pnömonisi ile birlikte bulunmamaktadır [1].

RSV'nin alt solunum yolu enfeksiyonları, yaşamın 6. haftasından 7. ayına kadarki zaman dilimi içerisinde en yüksek insidansa sahiptir. Bir yaşından sonra bronşiyolit sendromunun veya RSV'ye bağlı enfeksiyonların görülmesi çok nadirdir. Fakat, RSV'ye bağlı pnömoni çocukluk boyunca görülebilmektedir [1].

Sistemik bir derlemede ve meta-analizde, RSV'ye bağlı hastaneye yatış oranı 5 yaş altı çocuklarda binde 4,4; 6. aydan küçük bebeklerde binde 20 ve 1 yaşın altındaki prematür bebeklerde binde 63,9 olarak saptanmıştır [38]. RSV, hastaneye yatırılan bronşiyolitli vakaların

%44-75'inin, çocukluk çağı zatürelere %15-40'ının, krupların %6-15'inin sebebi olarak bulunmuştur [1].

Küresel olarak RSV'nin, 0-27 günlük yenidoğanlarda ölümlerin %2,3'üne, 28-364 günlük bebeklerde ölümlerin %6,7'sine ve 1 ila 4 yaş arasındaki çocuklarda ölümlerin %1,6'sına neden olduğu tahmin edilmektedir [39]. RSV'nin sıtma haricinde 28 ila 364 günlük küçük bebekler arasında diğer bulaşıcı ajanlardan daha fazla ölüme neden olduğu tahmin edilmektedir. Bazı kaynaklara göre RSV mortalitesi, öncelikli olarak term bebeklerde görülmektedir [40].

RSV enfeksiyonu için risk faktörleri bulunmaktadır. RSV'ye bağlı bronşiyolit ve zatürelere erkeklerde kızlara göre 1,5 kat fazla görülmektedir. Evde bir veya daha fazla kardeş bulunması, beyaz ırk, kırsal bölgede yaşam, sigara içen anne, annenin 12 senenin altında eğitim alması, Down sendromlu hastalar [41], 2500 m üzeri yüksek rakım [42] diğer risk faktörleridir. Bebeklerde yüksek risk faktörü olan tıbbi durumlar ise prematüriteye bağlı kronik akciğer hastalıkları, doğumsal kalp hastalıkları, immun yetersizlikler ve prematüritedir [1].

RSV'nin inkübasyon süresi 3-5 gündür. PCR ile saptanan viral saçılmanın ortalama süresi 11 gündür [43]. Saçılma süresi yaşa, hastalığın şiddetine ve immün duruma ve diğer faktörlere göre değişir ve birincil enfeksiyonda artmıştır. Viral kültür veya immünofloresans ile tespit edildiğinde, viral saçılma süresi genelde 3-8 gün arasındadır [44] [45]. Ancak, küçük bebeklerde dört hafta, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu olan çocuklarda birkaç ay sürebilir [46]. Enfekte büyük damlacıklarla hava yoluyla veya ellerle taşınarak duyarlı kişinin nazofarenksine ekilmektedir [47] [48] [49]. RSV, çoğu aileye muhtemelen tekrar enfeksiyon geçiren okul çocukları yoluyla girmektedir. Tipik olarak birkaç gün içinde %25-50 oranında büyük kardeşler ve ebeveynlerden biri ya da ikisi de üst solunum yolu enfeksiyonu geçirmektedir. Ancak, bebekler hastalığı ateş, orta kulak iltihabı veya alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE) olarak daha ağır geçirmektedirler [50].

RSV epidemileri sırasında nazokomiyal enfeksiyonların oluşması önemli bir endişe kaynağı olmaktadır. Virüs, bakım veren kişilerin eliyle çocuktan çocuğa taşınır. Tekrar enfeksiyon geçiren kişiler de virüs yayılımında suçlanmıştır [1].

RSV nazofarenkste çoğaldıktan sonra, bazal hücreleri koruyarak küçük bronşiyol epitelini enfekte etmektedir ve muhtemelen hücre-hücre yayılımı veya salgıların aspirasyonu yoluyla akciğerdeki tip 1 ve 2 alveolar pnömositlere ulaşmaktadır; ASYE bir ila üç gün sonra ortaya çıkmaktadır [51] [52]. RSV'nin patolojik bulguları, epitel hücrelerinin nekrozu, bazı alanlarda bronşiyolar epitelin proliferasyonu, monosit ve T hücrelerinin infiltrasyonu ve bronşiyal ve pulmoner arteriyoller üzerine nötrofillerin infiltrasyonunu içermektedir [53] [52]. Hava yolu daralmasının nedeni virüs ile indüklenen bronşiyal epitel nekrozu, aşırı mukus artışı, bronşiyolü çevreleyen submukozada ödem ve yuvarlak hücre infiltrasyonudur. Bu hava yolu obstrüksiyonuna, hava hapsine, distal akciğer dokusunda atelektazi gelişmesine ve havayolu direncinde artışa neden olur. Bronkoalveoler lavajda nötrofili ile ilişkilidir [54]. İnterstisyel pnömonide infiltrasyon daha yaygındır ve epitel nekrozu hem bronşlar hem de alveollere yayılabilmektedir. Büyük çocuklarda düz kas hiperaktivitesi hava yolu daralmasına katkıda bulunabilir ama küçük bebeklerin hava yolları tipik olarak RSV enfeksiyonu sırasında yüksek oranda düz kas hiperaktivitesi göstermemektedirler [1].

RSV, solunum yolları epiteline oldukça sınırlıdır ve hava yollarının lümenine apikal yüzey üzerinden yayılır. Çok seyrek olarak RSV, karaciğer [55], beyin omurilik sıvısı [56] veya miyokard [57] gibi ekstrapulmoner dokularda saptanabilir [58]. Yapılan iki çalışma sonucunda kanda polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile RSV genomu saptanmış olsa da RSV kandan hiç izole edilmemiştir [59, 60]. Bazı çalışmalarda akciğer dışındaki dokulardan canlı virüsün nadiren izole edildiği ifade edilmektedir. PCR ile elde edilen genomun, dolaşımda bulunan monositlerdeki fagosite virüslerden elde edildiği de düşünülmektedir. RSV miyokarditi ile ilgili ilk yayında, akut bronşiyolitli ve kombine immün yetmezliği olan bir bebeğin miyokardından RSV virüsünün kültüre edildiği belirtilmiştir [58].

Sonrasında, miyokarditi olan bir hastadan RSV, PCR ile tespit edilmiştir. [57].

RSV'ye karşı sitokin ve kemokin salınımı ile oluşan immün yanıtı, bronşiyolit patogeneğinde ve bronşiyolitin ciddiyetinde rol oynamaktadır [61] [62] [63] [64] [65] [66]. Enfekte çocukların hava yolu sekresyonlarında interlökin-8 (IL-8), IL-6, tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) ve IL-1 β sitokinleri saptanabilir [67] [68] [69] ve IL-6 seviyeleri hastalığın şiddeti ile orantılı olarak artmıştır. Çocukların solunum yolu sekresyonlarında tanımlanan kemokinler arasında yalnızca beta-kemokinler, özellikle MIP-1 alfa şiddetli hastalıkla ilişkilendirilmiştir [62] [70]. Doku kültüründe üretilmiş polarize, diferansiye solunum epitelinin RSV ile enfeksiyonu sonucu IL-8 ve CCL5'in ortaya çıktığı saptanmıştır [71]. Bu epitelde üretilmiş faktörlerin, enflamatuvar hücreleri enfekte olmuş akciğere çektikleri düşünülmektedir. Şiddetli hastalığa eşlik eden sitokinler ve kemokinlerin hastalığa neden olup olmadığı veya daha güçlü bir enflamatuvar yanıt uyandıran daha yüksek RSV antijen yükünün yan ürünü olup olmadığı tam olarak bilinmemektedir [72].

Down sendromlu çocuklarda şiddetli RSV hastalığına yakalanma riski artmıştır [41]. Buna ek olarak, ağır RSV hastalığına potansiyel genetik yatkınlığı değerlendiren çalışmalarda, IL-4 ve reseptörü, IL-8, IL-10, IL-13 ve kemokin reseptör 5 (CCR5) gibi sitokin ve kemokin ile ilişkili genlerde polimorfizm olduğu saptanmıştır [73] [74] [75] [76] [77]. Toll like reseptör-4 (TLR-4), kemokin reseptörü 1 (CX3CR1), surfaktan proteini-A (SP-A) ve SP-D gibi potansiyel virüs hücre yüzey etkileşimleri veya hücre sinyallemeyle ilişkili genlerdeki genetik polimorfizmler de ağır RSV hastalığı ile ilişkilendirilmiştir [78] [79] [80] [81].

RSV ve hMPV birlikteliği de bronşiyolitin daha ağır geçirilmesinde bir neden olabilir [1].

RSV enfeksiyonlarında klinik özellikler hastanın yaşına, altta yatan hastalığa, enfeksiyonun birincil veya reenfeksiyon oluşuna bağlıdır. Doğumdan sonra ilk aydaki RSV sıklığı 2. ay ile karşılaştırıldığında belirgin olarak düşüktür (1/3 oranında). Yenidoğanlarda RSV sıklığındaki bu

düşüklük, yenidoğanların korumacı bir çevrede tutuluyor olması ve bu durumda maruziyetin azalıyor olması, anneden geçen antikorlar ya da diğer bazı immunolojik mekanizmalarla açıklanabilir [82]. Özellikle ilk üç haftadaki yenidoğanlarda hafif üst solunum yolu enfeksiyonuna eşlik eden, beslenme güçlüğü, kilo almama gibi hastalığa özgül olmayan belirtiler olabilir [83]. Üçüncü haftadan sonra alt solunum yolu enfeksiyonları şeklinde bulgu vermeye başlar. Bebek ve özellikle 2 yaş altı çocuklarda RSV enfeksiyonu esas olarak alt solunum yolu enfeksiyonları (akut bronşiyolit veya viral pnömoni) şeklinde seyretmektedir. Büyük çocuk, ergen ve erişkinlerde veya çoklu reenfeksiyon sonrası daha çok üst solunum yolu enfeksiyonu veya bazen trakeobronşit daha az olarak alt solunum yolu enfeksiyonları şeklinde seyretmektedir [84] [85]. Diğer viral solunum yolu enfeksiyonlarına kıyasla sinüzit ve orta kulak tutulumu ihtimali RSV'de daha yüksektir [84]. RSV'ye bağlı alt solunum yolu enfeksiyonları akut bronşiyolit (takipne, hışıltı, ekspiryum uzaması, yaygın sibilan ronkus, % 70'e varan oranda akciğerlerde yer yer krepitasyon) veya viral pnömoni (hışıltı, yaygın sibilan ronkus belirgin olmadan akciğerlerde krepitasyon ve pnömoni bulgusu) şeklinde ortaya çıkmaktadır [86].

Küçük bebeklerde özellikle prematürlerde, hastalık hafif derecede olsa bile periyodik soluma ve apne nöbetleri sık görülen bulgulardır. Apneler, solunumsal yorgunluktan daha çok solunumun santral kontrolünün adaptasyonu neticesinde oluşmaktadır [87].

Ciddi olarak bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda RSV enfeksiyonu hangi yaşta olursa olsun ağır seyretmektedir. Kemik iliği ve solid organ transplantasyonu sonrası ilk 1 hafta içinde görülen RSV pnömonisine bağlı mortalite oranları çocuklarda ve yetişkinlerde yüksektir [86] [88].

2.2.2. Human metapnömovirüs (hMPV)

2001'de, Hollandalı araştırmacılar, Metapnömovirüs cinsi Paramyxoviridae ailesinin yeni bir üyesini keşfetmişlerdir. İnsanlarda enfeksiyona neden olan bu cinsin ilk temsilcisine hMPV adı verilmiştir. hMPV, segmentsiz negatif polariteli RNA genomu olan zarflı bir virüstür. hMPV, filogenetik olarak Avian Metapnömovirüs'le (APV) yakın ilişkilidir. Veriler, bu virüsün dünya

çapında, en az 60 yıldır solunum yolu enfeksiyonlarından sorumlu olduğunu ortaya koymaktadır [89] [90] [91] [92].

hMPV salgınları, ılıman iklimlerde kış sonu ve ilkbahar başında yıllık salgınlar olarak görülmektedir [93]. Respiratuvar virüsler arasında %5-10 arasında koenfeksiyon vardır. RSV ile epidemik mevsimsel ortaklık olması nedeniyle RSV ve hMPV arasında koenfeksiyon potansiyeli yüksektir [94]. Bulaşma, büyük partiküllü aerosoller, damlacıklar veya sekresyonlarla kontamine olmuş yüzeylere temasla veya doğrudan temas yoluyla gerçekleşmektedir. Nazokomiyal enfeksiyonlar bildirilmiştir ve tıbbi bakım sırasında sağlık personeli için el yıkama ile temas izolasyonu kritik öneme sahiptir [95]. hMPV ile ilgili yapılan bazı çalışmalarda özellikle çocuklarda belli gruplarda (prematürite hikayesi olanlar, konjenital kalp hastalığı, pulmoner hastalığı ve immün yetmezliği olanlarda) enfeksiyonun daha ağır seyrettiği gösterilmiştir [96].

Enfeksiyon, hMPV virüsünün üst solunum yoluna tutunarak yerleşmesiyle başlamaktadır. Alt solunum yoluna hızlıca ilerleyebilmektedir. Solunum yolunda nasıl ilerlediğine dair bilgi yetersizdir [94]. Küçük çocukların solunum yollarının çapının dar ve yüksek dirençli olması nedeniyle ciddi ASYE daha çok yaşamın ilk 1 yılında görülmektedir [97]. Sitotoksik T hücrelerinin virüs enfekte hücreleri yok ederken sitopatolojiye de neden olmaktadır. Akut enfeksiyon sırasında hMPV'nin T hücre cevabını engellemek için bazı mekanizmalar kullandığı saptanmıştır [98].

Prodrom dönemi 5-6 gün sürdükten sonra rinore, ateş yüksekliği, öksürük ve hışıltıdan oluşan klinik belirtiler ortaya çıkmaktadır [99]. Hastaların bir kısmında perihiler infiltrasyon, peribronşiyol infiltrasyon ve hava hapsi alanlarından oluşan radyolojik bulgular da izlenebilmektedir [100]. Klinik olarak öksürük ve 39 °C'e varan ateş yüksekliği ile belirti verebilir ve bu durumda üst solunum yolu enfeksiyonu ile ayırıcı tanısı zorlaşmaktadır [99]. hMPV enfeksiyonuna bağlı klinik tablolar arasında otitis media, diare, pnömöni, krup, döküntü, konjunktivit ve febril konvülsiyonlar yer almaktadır [100]. Bunlar yanında, bronşit benzeri hışıltı ve akciğer grafisinde infiltrasyonlar da olabilmektedir [99]. Laboratuvarında lenfopeni, transaminaz yüksekliği ve CRP yüksekliği saptanabilmektedir [100]. Üst ve alt solunum

yolu enfeksiyonuna yol açarak bronşiyolit, pnömoni, astım alevlenmesine neden olabilir. Semptomlar RSV ve diğer solunum yolu virüslerine bağlı enfeksiyonlara oldukça benzerdir. Hematolojik malignitesi olan ya da kök hücre nakli yapılmış hastalardaki hMPV enfeksiyonlarının, genelde alt solunum yolunu da içine alacak şekilde yayılma gösterdiği, bu hastalarda koenfeksiyonların da sık olduğu bildirilmiştir [101] [102]. Tedavide konservatif önlemler dışında etkin bir antibiyoterapi ya da aşı bulunmamaktadır [101].

2.2.3. Parainfluenza virüs (PIV)

Parainfluenza virüsleri (PIV) bebeklerde ve küçük çocuklarda RSV'den sonra alt solunum yolu enfeksiyonlarının en sık nedenidir [103] [104]. PIV, Paramyxoviridae ailesinde Paramixovirüs cinsine ait tek sarmallı, negatif polariteli zarflı RNA virüslerdir. Bu aile aynı zamanda kabakulak, kızamık, RSV ve hMPV yanı sıra bu virüslerin kuş, sığır ve murin suşlarını da kapsamaktadır [105].

PIV, bebekler ve küçük çocuklarda ve bağışıklığı baskılanmış kişilerde alt solunum yolu hastalıklarının önemli nedenlerinden biridir. Bu virüsler bir dizi üst ve alt solunum yolu hastalıklarına neden olur, ancak özellikle PIV 1 ve PIV 2 krup (laringotrakeit veya laringotrakheobronşit), PIV 3 bronşiyolit ve pnömoni, PIV 4 erişkinlerde ve çocuklarda hafif solunum yolu enfeksiyonu ile ilişkilidir [106] [107] [108].

PIV'ler öncelikli olarak büyük solunum damlacıklarının teneffüs edilmesi, direk insan kontağı veya enfekte sekresyonlarla temas yoluyla solunum yollarından bulaşır [35]. PIV başlangıçta burun ve orofarinks epitel hücrelerini [109] enfekte eder ve daha sonra büyük ve küçük hava yollarındaki silli bronşiyal epiteline ve alveoler hücrelerine distal olarak yayılır [110]. PIV, virüsün temizlenmesine katkıda bulunan doğal immün yanıtı, CD8 + ve CD4 + T hücre yanıtını, interferon üretimini ve lokal ve sistemik immunoglobulin A (IgA) ve IgG yanıtlarını indükler [111] [112]. Ig E artışı ile giden PIV-3 enfeksiyonu (ve RSV gibi diğer solunum yolu virüsleri) ile ilişkili havayolu reaktivitesindeki artış, artmış stromal interlökin-11 üretimi ve artmış asetilkolin salımından kaynaklanmaktadır [61] [113]

[114]. PIV'ler, hastane servislerinde, kliniklerinde ve yenidoğan servislerinde solunum yolu enfeksiyonlarına neden olması nedeniyle dikkat çekicidir.

PIV'e karşı doğal bağışıklık yeterli değildir ve enfeksiyon tekrarlayabilir; bununla birlikte enfeksiyonlar ilk enfeksiyona göre hafiftir ve üst solunum yollarıyla sınırlıdır [115].

PIV'ler solunum yolu epitelinde çoğalır. PIV enfeksiyonunun yol açtığı en yaygın hastalık türü, düşük dereceli ateş, rinore, öksürük, farenjit ve ses kısıklığının bir kombinasyonundan oluşur ve kusma veya diyare ile ilişkili olabilir. Nadiren, PIV enfeksiyonu parotit ile ilişkilidir. Hastalık genellikle 4-5 gün sürer. PIV'ler, krup yatışlarının %50'sini, bronşiyolit ve pnömoni vakalarının en az %15'ini oluşturmaktadır. Çocuklarda PIV enfeksiyonu tanısı genellikle sadece klinik ve epidemiyolojik kriterlere dayanmaktadır [1].

Otitis media ve sinüzit, birincil viral enfeksiyonlardan veya sekonder bakteriyel süperenfeksiyonundan kaynaklanabilmektedir. PIV'nin solunum yolları dışından kaynaklanan komplikasyonları nadirdir ancak menenjit [116], miyokardit ve perikardit [117], Guillain-Barre sendromu [118] ve akut dissemine ensefalomyelit [119] görülebilmektedir.

PIV enfeksiyonlarının tedavisi için onaylanmış spesifik bir antiviral ilaç bulunmamaktadır. İn hale ribavirin ağır immün sistemi baskılanmış PIV pnömonili çocuklara tercihen verilmektedir. Bununla birlikte verilerin büyük çoğunluğu, özellikle hastalık seyrinde geç verildiğinde, PIV pnömonisi için etkili olmadığına işaret etmektedir [120]. Yeni bir sialidaz füzyon proteini inhibitörü olan DAS181, organ ve hematopoietik kök hücre nakli alıcıları arasında PIV alt solunum yolu hastalığının tedavisinde kullanıldığında viral yükte azalma saptanmış ve tedavinin başlangıcındaki belirtilerin kaybolduğu gözlenmiştir [121] [122].

Aşı geliştirme büyük oranda canlı zayıflatılmış intranasal PIV-3 aşılara odaklanmıştır. PIV-1 ve PIV-2 aşılarının çocuklarda faz 1 klinik çalışmaları sürdürülmektedir. Ters genetik teknolojisi ile cDNA kaynaklı rekombine virüs aşısı geliştirme çalışmaları halen devam etmektedir [123].

2.2.4. İnfluenza

İnfluenza virüsü çocuklarda solunum yollarında hastalık yaparak yüksek oranda morbidite ve mortaliteye sebep olmaktadır.

İnfluenza virüsü Ortomiksovirüs ailesindedir. İnfluenza virüsleri segmente, tek zincirli, negatif polariteli, zarflı RNA virüsleridir. İlk izole edilen solunum yolu virüsüdür. İç kısımda bulunan nükleoprotein ve matriks proteini tipe özeldir ve antijenik olarak değişmemektedirler. Nükleoprotein virüsün A, B, C olarak majör tiplere ayrılmasından sorumludur. Bu proteinlere karşı oluşan antikorlar kısa ömürlüdür ve koruyucu özelliğe sahip değildir. Zarfın dışında diken şeklinde yer alan Nöraminidaz (NA) ve Hemaglütinin (HA) yüzey proteinleri değişkendirler ve alt tipleri belirler. Bu proteinlere karşı oluşturulan antikorlar belli alt tipe karşı bağışıklığı sağlar. A ve B tipi epidemik hastalıktan sorumludur ve C tipi sporadik olarak üst solunum yolu hastalığı yapmaktadır [124].

Tip A ve B influenza virüsünün alt tiplerinde, HA ve NA genlerinde nokta mutasyonla alt tipe değişiklik olmadan antijende minör değişiklikler oluşmasına antijenik drift denmektedir ve bu olay 1-3 senede bir oluşan epidemilerden sorumludur. Antijenik drift hem A hem B tipinde görülür [125]. Bu virüsün birden çok segmenti olması nedeni ile bir konakta hayvan ve insan virüsleri yeniden yapılanması veya nokta mutasyonu sonucu yeni bir alt tip oluşturabilmektedirler. Bu olay da antijenik shifttir ve sadece influenza A virüsünde oluşur. Pandemilerin oluşma nedenidir [126].

Çok küçük çocuklar, özellikle de 2 yaşından küçük olanlar ve kronik tıbbi koşulları olan çocuklar, viral ve bakteriyel pnömoni, solunum yetmezliği ve ölüm gibi şiddetli influenza ile ilişkili komplikasyonlar geliştirebilirler. Bununla birlikte, altta yatan tıbbi durumları olan çocuklarda komplikasyon riski artarken, birçok sağlıklı çocuk influenza nedeni ile hastaneye kaldırılmaktadır. Pediatrik influenza ile ilişkili ölümlerin neredeyse yarısı altta yatan bir hastalığı olmayan çocuklarda gözlenmiştir [127] [128].

Birincil influenza enfeksiyonu olan çocukların influenza viral yükleri daha yüksektir ve yetişkinlere kıyasla viral atılım süresini daha uzundur.

Çocuklar hastalığın bulaştırılmasında çok önemli rol oynar. İnfluenza virüsü genellikle solunum damlacıkları ile bulaşır [129]. İnkubasyon süresi 1-4 gündür (ortalama 2 gün) [35]. Mevsimsel influenza insidansı, ılıman iklimlerde daha soğuk aylarda pik yapar ve virüs tropik bölgelerde yıl boyunca dolaşır. Topluluk içinde bulaşıcı hastalık hızlı yayılır. Hastalıkta en yüksek insidans, ilk vakanın ortaya çıkmasından sonraki 2-3 hafta içerisinde saptanmaktadır.

İnfluenza hastalığının başlangıcı genellikle ateş, miyalji, titreme, baş ağrısı, halsizlik ve anoreksiya gibi sistemik semptomların baskın olduğu bir şekilde ani olur. Bu belirtilerin çoğu solunum yolu epitelinin sitokin üretimine bağlıdır. Koriza, farenjit ve kuru öksürük genellikle hastalığın başlangıcında bulunmaktadır ancak sistemik semptomlardan daha az belirgindir. Solunum sistemi bulguları, krup dahil izole üst solunum yolu hastalıklarını veya bronşiyolit veya pnömoni gibi alt solunum yolu hastalığına ilerlemeyi içerebilir [130] [131] [132].

Otitis media ve pnömoni, küçük çocuklarda influenzanın sık karşılaşılan komplikasyonlarıdır [132] [133]. İnfluenza'nın olağandışı klinik bulguları arasında özellikle baldır kaslarında kas güçsüzlüğü ve ağrı ile karakterize B tip influenza ile görülen akut miyozit ve miyoglobini bulunmektedir. Bu durum respiratuvar hastalıktan 5-7 gün sonra ortaya çıkar [134]. A ve B grip tiplerinin miyokardit oluşturduğu bildirilmiştir [135].

2.2.5. Rinovirüs

İnsan Rinovirüsleri (HRV) hem yetişkinlerde hem de çocuklarda soğuk algınlığının en sık nedenidir. Rinovirüslerin bir zamanlar sadece soğuk algınlığına neden olduğu düşünülse de şimdi yetişkinlerde ve çocuklarda alt solunum yolu enfeksiyonlarıyla ilişkili oldukları bilinmektedir [136].

Rinovirüs, Picornavirus ailesinin bir üyesidir [137]. Bir ribozomun büyüklüğüne yakın küçük (30 nanometre) tek sarmallı bir RNA virüsüdür [138]. HRV'ler HRVA, HRVB ve HRVC olarak üç tipe ayrılmıştır. HRVA ve HRVB'nin 100'den fazla alt tipi vardır. HRVC yeni keşfedilmiştir. HRVA ve HRVB'nin serotipleri geleneksel virüs belirleme yöntemlerinden olan

başıklık antiserumu ile belirlenmiştir. Yöntem genetik dizi benzerliğine dayanır ve serotipler bu yöntemle belirlenmiştir. HRVC ters transkriptaz PCR ile tespit edilmiştir ve gen dizilimi diğerlerinden farklıdır [139].

Rinovirüsler bütün dünyaya yayılmışlardır. Birkaç çalışma HRVC'nin diğer HRV'lere göre ASYE ve astıma daha kuvvetle bağlı olabileceğini düşündürmesine rağmen, serotipler ile epidemiyolojik veya klinik özellikler arasında kanıtlanmış bir korelasyon bulunmamaktadır. Ilıman iklimlerde HRV enfeksiyonu kış ve bahar mevsiminde iki pik yapar ama HRV yıl boyunca görülür. HRVC mevsimsel değişimle yayılmaya başlıyor gibi görünmektedir ve HRVA ile baskınlığı değişmektedir. Tropik bölgelerde Haziran ayından Kasım ayına kadar süren yağmur mevsimi boyunca görülmektedir [139]. Rinovirüs küçük çocuklarda en önemli enfektif astım tetikleyicisidir. Birçok çalışma, kış döneminde okullar açıldığı zaman bu yaş grubunda astım ataklarında ani bir artış meydana geldiğini göstermektedir [136].

Yetişkinler yılda ortalama iki ile üç soğuk algınlığı, çocuklar yılda ortalama 8 ile 12 soğuk algınlığı atağı geçirmektedirler. Çocuklar Rinovirüs için en önemli rezervuarlardır [140] [141].

Rinovirüsler, Adenovirüsler, İnfluenza virüsleri ve Enterovirüsler kalıcı başıklık yanıtı oluştururlar, ancak çok sayıda serotip olduğundan dolayı başııklığın sonraki soğuk algınlıklarını önlemek için çok az etkisi vardır. RSV, PIV ve Koronavirüsler kalıcı başııklık yanıtı oluşturmazlar. Yeniden enfeksiyon geçirilebilir, fakat aynı virüs enfeksiyonu daha hafif ve daha kısa süreli olarak geçirilebilmektedir [142] [143].

Rinovirüs enfeksiyonu nazofarenkste başlar ve nazal mukozaya yayılmaktadır. Bazı vakalarda alt solunum yollarındaki bronşiyol epitel hücrelerine kadar yayılabilmektedir. Rinovirüs direk hücre hasarı yapmadığı görülmektedir; bu nedenle birçok patojenik etkileri konak immün sistemi tarafından oluşturulduğu düşünülmektedir [144]. Semptomlar viral inokülasyondan 1-2 gün sonra ortaya çıkar ve nazal submukozada ve epiteldeki polimorfonükleer hücrelerin (PMN) toplanması ile aynı zamana denk gelmektedir [145] [146] [147]. Belirtilerin şiddeti,

mukozal IL-8 konsantrasyonları ile ilişkilidir. Nazal deşarjın berrak görüntüden sarı, beyaz ya da yeşil renge dönmesi, PMN'lerdeki artış ile ilişkilidir, ancak pozitif bakteri kültürlerinde bir artış ile ilişkili değildir. Renkli deşarj, PMN'lerin (sarı veya beyaz) bulunması veya PMN enzimatik aktivitesinin (yeşil renk) varlığını gösterebilir [148].

HRV enfeksiyonlarının çoğu klinik semptom vermektedir ama %50 kadarı asemptomatik seyretmektedir [140]. 1-4 günlük inkübasyon periyodundan sonra tipik semptomlar olan hışırtma, nazal konjesyon, burun akıntısı ve boğaz ağrısı ile üçte bir vakada öksürük ve ses kısıklığı gelişmektedir. Ateş çok nadir görülmektedir [1].

HRV'ler çocuklarda akut hışırtı, otitis media ve çocuklarda solunum yolu hastalığına bağlı hastane yatışları ile ilişkili en yaygın ajanlardır ve erişkinlerde şiddetli pnömoni ve astımın şiddetlenmesi veya Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH)'nın önemli bir nedenidir. HRV ilişkili hospitalizasyonlar, küçük bebeklerde daha büyük çocuklara göre ve hışırtı veya astım öyküsü olan çocuklarda daha sık görülmektedir. İmmün sistemi baskılanmış hastalarda HRV enfeksiyonu hayati tehlike oluşturabilmektedir. HRVC bazen diğer alt tiplerden daha patojen olabilmektedir [149]. Tedavi destek tedavisidir [150].

2.2.6. Adenovirüsler

Adenovirüsler ikozahedral protein kapsitli zarfsız virüslerdir. Çift sarmallı deoksiribonükleik asit (DNA) genomu, birkaç viral protein ile kompleks halinde özyapı içinde bulunmaktadır. Virionun yüzey proteinlerindeki antijenik değişikliklerle oluşan 60'den fazla alt tipi 6 tür içinde gruplanmıştır. Türlerin doku tropizmleri ve hedef organları farklılık gösterdiği için farklı klinik enfeksiyonlara neden olmaktadır [151].

Adenovirüsler dünya çapında görülmektedirler ve yıl boyunca bağışık bireylerde endemik enfeksiyonlara neden olmaktadır. Asemptomatik enfeksiyonlar sıkça görülmektedir. Adenovirüs tiplerinin üçte biri klinik olarak görülebilen hastalık yapmaktadırlar. Enfeksiyonlarda en sık karşılaşılan tipler tip 3, 2, 1, 7 ve 14'tür. Her yıl bildirilen serotip çeşidi

değişebilmektedir [151]. Konjuktivit [152], farenjit ve solunum yolu hastalığı [153] epidemileri görülmektedir. Akut diyare [154], hemorajik sistit [155], miyokardit [156], hepatit [157], meningoensefalit [158] virüsün diğer yaptığı klinik tablolardır. İmmün sistemi baskılanmış hastalarda ölümcül olabilen ciddi enfeksiyonlara neden olabilmektedir [159].

Adenovirüs çocukluk çağı solunum hastalıklarının %5-10 kadarını oluşturmaktadır. Süt çocuklarında primer enfeksiyon bronşiyolit veya pnömoni olarak ortaya çıkmaktadır. Adenovirüs pnömonisi daha çok tipik bakteriyel pnömoni bulgularıyla kendini gösterebilmektedir (lobar infiltrasyon, yüksek ateş, parapnömonik efüzyon). Destek tedavisi ana yaklaşımdır [1].

2.2.7. Bokavirüs (BoV)

BoV tüm genomunun filogenetik analizleri sonucunda, virüsün Parvoviridae ailesinde bulunan Bokavirüs cinsindeki “Canine minute virüs” ve “Bovine Parvovirusler” ile yakın ilişkili olduğu gözlenmiştir. BoV; ilk olarak 2005 yılında solunum yolu sekresyonlarından izole edilmiştir. 18-26 nm çapında, 4-6 kb uzunluğunda lineer tek sarmallı DNA genomu içeren, ikozahedral kapsitli ve zarfsız virüstür [160]. Daha çok solunum sıkıntısı olan küçük çocuklarda özellikle 6-24 ay arası infantların solunum sekresyonlarında ve gastroenteriti olan hastaların gaita örneklerinde tespit edilmiştir [161].

BoV, ASYE etkeni olarak İnfluenza, Metapnömovirüs, Adenovirüs ve Parainfluenza kadar önemli olmakla birlikte, epidemiyolojik olarak RSV'den daha nadir görülmektedir. Altta yatan kronik bir hastalık varlığı BoV enfeksiyonuna yatkınlığı arttırmaktadır. Acil servise ASYE bulguları ile başvuran çocuklarda BoV önemli bir etken olmamakla birlikte, diğer viral ASYE etkenleri ile birlikte önemli hale gelmektedir [162]. Yapılan çalışmalarda BoV'un süt çocukluğu döneminde ateşli bir enfeksiyon etkeni olduğunu ortaya koymaktadır. Solunum yolu belirtilerinin izlendiği klinik tabloya gastrointestinal ve deri bulguları da eşlik edebilmektedir. Ateş, öksürük, rinore, karın ağrısı, diare, dispne ve deri bulguları yaklaşık olarak bir hafta sürmektedir. Bir kısım hasta, hastaneye yatış gereksinimi olmayan genel durumu iyi çocuklar olabilmektedir. Tüm bu semptomlar yaklaşık 1

hafta kadar sürmektedir. Virüsün tek başına solunum yolu enfeksiyonuna sebep olup olmadığı, ko-enfeksiyonların sıklığı ve kliniğe olan etkisi, yaş ve cinsiyet dağılımı, mevsimsel özellik gösterip göstermediği gibi konular henüz aydınlatılamamıştır. Parvovirüs ailesinden insanları enfekte edebilen ikinci ajan olan BoV özellikle infantlarda ve küçük çocuklarda solunum yolu ve gastrointestinal enfeksiyonlara neden olabilmektedir [163].

2.2.8. İnsan Koronavirüsü (hCoV)

CoV, Coronaviridae ailesinden orta büyüklükte, zarflı, bilinen en büyük (80-220 nm) tek iplikli pozitif polariteli RNA genomlarına sahip virüslerdir. Elektron mikroskopisinde tipik görülen “Taç” benzeri görünüm nedeniyle bu ad verilmiştir [164].

Koronavirüsler önemli insan patojenleri olarak giderek daha fazla tanınmaktadır. Bunlar, soğuk algınlığının %15'ine neden olurlar ve krup, astım alevlenmeleri, bronşiyolit ve pnömoni gibi daha ciddi hastalıklarla ilişkilendirilirler. Aynı zamanda CoV'ların yenidoğanlarda ve bebeklerde enterit veya kolite neden olabileceği ve menenjit veya ensefalit yapma riskinin düşük olduğu saptanmıştır [1].

Koronavirüsler, insanlar ve birkaç omurgalı hayvan da dahil olmak üzere çeşitli konakçı türleri enfekte eder. Bu virüsler, ağırlıklı olarak solunum yolu ve bağırsak enfeksiyonları ile geniş klinik bulgulara neden olmaktadır [165] [166]. Solunum yollarını enfekte eden CoV'lar uzun süredir evde beslenen hayvanlarda önemli patojendirler. Bu virüsler, insanlarda hafif ve şiddetli solunum yolu hastalığı nedeni olarak bilinmektedir [166] [167].

hCoV, düşük patojenik ve yüksek patojenik koronavirüsler olarak ikiye ayrılabilir [168] [169]. Düşük patojenik CoV'lar, üst solunum yollarını enfekte eder ve hafif, soğuk algınlığı benzeri solunum hastalığına neden olmaktadır. Aksine, şiddetli akut solunum yolu sendromu CoV (SARS-CoV) ve Orta Doğu solunum sendromu CoV (MERS-CoV) gibi patojenik hCoV'lar baskın olarak alt solunum yollarına bulaşır ve ölümcül pnömoniye neden olmaktadır. Patojenik hCoV'lerin neden olduğu ciddi pnömoni,

hızlı virüs replikasyonu, kitlesel inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve akut akciğer hasarı (ALI) ve Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS) ile sonuçlanan artmış proinflamatuvar sitokin/kemokin yanıtları ile sıklıkla ilişkilidir. Deneysel olarak enfekte hayvanlarla ilgili yeni çalışmalar, hCoV enfeksiyonlarından sonra ölümcül pnömoniye neden olan virüs kaynaklı immünopatolojik olayların önemli bir rol oynadığını kuvvetle düşündürmektedir [170] [171] [172] [173] [174].

CoV'lara karşı klinikte kullanılabilecek bilinen bir antiviral ilaç yoktur. Aşı geliştirme çalışmaları devam etmektedir [1].

2.3. EPİDEMİYOLOJİ

Klinik bir tanı olan akut bronşiyolit epidemiyolojisi hakkında çok az şey bilinmektedir. Bronşiyolit daha çok bir yaş altında olmak üzere özellikle düşük sosyo-ekonomik seviyesi olan ailelerde, kalabalık yaşam koşulları olan, sigara dumanına maruz kalan ve anne sütü almayan bebeklerde daha sık görülmektedir [15]. Akut bronşiyolit kliniği oluşturan virüsler genellikle sonbahar ve kış döneminde epidemiler yapmaktadırlar. Etiyolojide %50'den fazla RSV virüsü tespit edilmektedir. Bu nedenle akut bronşiyolit epidemiyolojisi RSV enfeksiyonu ile benzerlik göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde her sene ortalama RSV enfeksiyonu nedeniyle 5 yaş altında 132.000-172.000 kadar çocuk hastaneye yatmakta, bir yaş altında 100.000-126.000 hastane yatışı olmaktadır [175].

Akut bronşiyolit neden olduğu morbidite oranı, mortalite oranından daha fazladır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada 1980 ve 1996 seneleri arasında 5 yaş altı akut bronşiyolit nedeni 1,65 milyon hastane yatışı gerçekleştiği tespit edilmiştir. Bu sayının %51'i 6 aydan küçük, %81'i ise 1 yaşından küçük çocuklardan oluşmaktadır. 1 yaş altı çocukların akut bronşiyolit tanısı ile hastaneye yatırılma oranları 1980'de %5,4'ten, 1996'da %16,4'e yükselmiştir. 1994-1996 seneleri arasında Kasım-Nisan ayı içindeki hastane yatışlarında etyolojik ajan olarak RSV %50-80 oranlarında bulunmuştur [176]. 2010-2014 seneleri arasında Puerto Rico'da yapılan bir çalışmada [177] akut bronşiyolit nedeni acil servise yapılan yıllık başvuru oranları %3'ten %5'e, hastane yatışlarında %26'dan %38'e yükselmiştir.

Akut bronşiyolit tanısıyla hastane yatışları tüm yıl boyunca devam etmiştir; fakat, Ağustos ayından Aralık ayına kadarki dönemde yatış oranları belirgin olarak artmıştır.

Tablo 2.1: Tüm yaşlarda akut bronşiyolit enfeksiyöz nedenleri [178]

Olgular	Dağılım Yüzdesi (%)
Negatif	32,2
Rinovirüs	26,4
RSV A-B	10,3
hMPV	6,9
Influenza A	3,4
Adenovirüs	2,3
Parainfluenza	3,4
Bocavirüs	2,3
Koronavirüs	2,3
Enterovirüs	1,1
Rinovirüs + RSV A-B	4,6
Rinovirüs + Parainfluenza	1,1
Adenovirüs + RSV A-B	2,3
Koronavirüs + Bocavirüs	1,1

2.4. FİZYOPATOLOJİ

Bronşiyolit, hava yollarının yaygın inflamasyonu ve ödemiyle, mukus üretiminde artışla ve havayolu epitel hücrelerinin nekrozu ile karakterizedir. RSV epitelyal hücrelere bağlanıp çoğalmaktadır, böylece epitelyal nekroz ve siliyer destrüksiyon meydana gelmektedir. Hücre yıkımı ile birlikte, polimorfonükleer hücreler ve lenfositlerin çoğalması, enflamatuvar yanıtı tetiklemektedir [179]. Plazma hücreleri ve makrofajlar ile birlikte peribronşiyal lenfosit infiltrasyonu belirlemektedir. Tipik olarak elastik doku ve kas dokusunda hasar meydana gelmemektedir [53]. Submukoza ve adventisyel dokular artmış mukus salgınımıyla birlikte ödematöz hale gelmektedir. Bronşiyol lümenlerinde hücresel artık ve mukustan oluşan tıkaçlar bronşiyal obstrüksiyona, hava hapsine ve farklı derecelerde lobar

kollaps yol açar [179]. Bronşiyolitte oluşan histolojik değişiklikler tüm virüs tiplerinde ortak olarak görülmektedir [53].

RSV nazofarenkste çoğaldıktan sonra, bazal hücrelere yayılmadan küçük bronşiyol epitelinin enfekte etmektedir. Muhtemelen hücre-hücre yayılımı veya salgıların aspirasyonu yoluyla akciğere ait tip 1 ve 2 alveolar pnömositlere yayılmaktadır. ASYE bir ile üç gün sonra ortaya çıkmaktadır [51] [52].

Enflamatuvar infiltratlar, bronş ve pulmoner arteriyol merkezli olarak dağılmışlardır ve esas olarak bunlar CD69 + monosit, CD3 + çift-negatif T hücreleri, CD8 + T hücreleri ve nötrofillerden oluşmaktadır. Nötrofil dağılımı çoğunlukla arterioller ve hava yolları arasında, mononükleer hücre dağılımı ise hem hava yollarında hem de akciğer parankiminde saptanmaktadır. Çoğu enflamatuvar hücreler hava yoluna submusküler olarak konsantre olmuştur; ancak, birçok hücre düz kasları geçerek havayolu epitelyumuna ve lümenine ulaşmaktadır [52].

Akut bronşiyolitinin iyileşme safhasında bronşiyal epitel bazal tabakadan üç ila dört gün içinde yeniden oluşmakta; ancak, siliyalı epitel, on beşinci gün öncesinde nadiren görülmektedir. Mukus tıkaçları, sonunda makrofajlar tarafından yok edilmektedir. Elastik ve kas dokuları zarar görmediğinden, bronş ağacı bütünlüğünü tamamen geri kazanmış olur [53].

Bronşiyol lümenindeki tıkaçın neden olabileceği bronşiyal tıkanıklığın dört tipi bulunmaktadır:

- 1) Hava akımı hem inspiryum hem expiryumda kısmen tıkalı olabilir, böylece minimal bir hava tutulumu veya volüm kaybıyla ventilasyonda bozulmaya yol açar. Atelektazi ve amfizem oluşturmaz.
- 2) Bronşiyal obstrüksiyon normal inspiryuma izin verir, fakat yetersiz expiryum hava tutulması ve aşırı havalanmayla sonuçlanır.
- 3) Periferik hava yolu tam olarak tıkanığında, bu distaldeki solunum ünitesinde kollapsa yol açar.

- 4) Bir valv mekanizması oluşur ve havanın sadece girişine müsaade eder, böylece distal hava yolunda yalnız obstruksiyonla oluşandan daha hızlı bir şekilde kollapsa neden olur [53].

2.5. KLİNİK

Akut bronşiyolit tanısı klinik olarak konmaktadır. Pik insidans 3 ve 6 aylık infantlarda görülmektedir. Birçok klinisyen bir yaş üzeri çocuklarda akut bronşiyolit düşündürülen semptomlar olsa dahi akut bronşiyolit tanısı kapsamına sokmamaktadırlar veya ayrı bir sınıf içinde değerlendirmektedirler. Çünkü bu yaş grup çocuklarda viral kaynaklı hışıltı ve astım, bronşiyolit ile karışabilmektedir [179].

Bronşiyolit, klinikte tipik olarak kış aylarında viral üst solunum yolu semptomlarıyla başlamaktadır. Ebeveynler sıklıkla çocuğun gündüz bakımevine gittiğini ya da evde soğuk algınlığı benzeri semptomları olan biriyle temasta bulunduğunu bildirmektedirler [180].

Akut bronşiyolit genellikle öksürük, ateş ve burun akıntısı ile giden, 7-10 gün kadar süren kendini sınırlayan bir hastalıktır. Bununla birlikte RSV ve RSV dışı etkenler ciddi solunum yetmezliği ve ölüme neden olabilirler [181]. Prodrom döneminde 2-4 gün süren burun akıntısı, nadiren düşük derece (ateş<39°C), nazal konjesyon görülebilmektedir. Semptomların ilerleme hızı hastadan hastaya değişebilmektedir. Prodrom döneminin sonunda bronşiyolit alt solunum yolu belirtileri olan sürekli öksürük, taşipne, solunum işinde artma, interkostal, subkostal veya supraklaviküler çekilmeler, karın kaslarının solunuma katılması, burun kanadı solunumu, ekspiratuvar hışıltı belirlemektedir. Beslenme problemi yaygın olarak görülmektedir. Klinik muayenede, küçük çocuklarda en önemli bulgu, oskültasyonda ince inspiratuvar raller olabilir, oysa yüksek perdeli ekspiratuvar hışıltı daha büyük çocuklarda belirgindir. Ekspiryum süresi uzamıştır [181] [182].

Küçük süt çocukları, özellikle preterm doğan bebekler hayatlarının ilk 2 ayı içerisinde apne kliniği ile gelebilirler ve apne viral bronşiyolit erken bulgusu olabilir. Apne hışıltı olmadan da ortaya çıkabilir. Mekanizma

bilinmemekle birlikte, RSV'nin larinks kemoreseptörlerinin duyarlılığını değiştirebileceği ve refleks apneye neden olabileceği düşünülmektedir [181]. Bronşiyolitli infantlarda bildirilen apne oranları %1-24 arasında değişmektedir. Bu oranlardaki değişkenlik, bronşiyolit ve apne tanımındaki farklılıklardan ileri geliyor olabilir [179] [183].

Akut bronşiyolitte saptanan ateş düzeyleri viral etyolojiye göre değişmektedir. Genellikle ateş subfebrildir (<38,3°C). RSV bronşiyolitli hastalar tıbbi bakım ihtiyaçları geliştiği zaman genellikle ateşlidirler. Adenovirüs veya İnfluenza ile ilişkili bronşiyolitlerde ateş 39°C üzerindedir [180]. Ateş bazen 40°C üzerine çıkabilir ve ayırıcı tanıda diğer yüksek ateş nedenlerini dışlamak gerekmektedir [184].

Bronşiyolit nedeniyle yatırılan bebeklerde yaygın olarak görülen diğer bulgular konjunktivit, rinit ve orta kulak enfeksiyonudur. Çoğu bebeğin, akciğerlerinde havalanma artışı nedeniyle batın distansiyonu saptanmaktadır [180]. Göğüs ön-arka çapının artması nedeniyle göğüs fazlaca genişlemiş gibi görülür ve perküsyonda hipersonor ses duyulabilmektedir. Bu durumda karın bölgesi palpasyonu sırasında karaciğer ve dalak ele gelebilmektedir [181].

Klinik bulguların hızlı değişmesi bronşiyolitin belirgin bir özelliğidir. Bu nedenle gözlem süresi boyunca birkaç klinik değerlendirme gerekmektedir. Burun temizliğinin yapılması, alt solunum yolları kaynaklı bulguların maskelenmemesi adına yardımcı olabilmektedir [179].

Bronşiyolitlerde bir diğer endişe bakteriyel veya klamidyal tutulumun olmasıdır. Akciğer grafisinde infiltrasyon olmasa bile bakteriyel tutulum ihtimali az da olsa vardır. 1-4 aylık bebeklerde interstisyel pnömonilerin nedeni Chlamydia trachomatis olabilir. Chlamydia trachomatis pnömonisinde konjunktivit öyküsü vardır ve hastalık subakut olarak başlar. Öksürük ve inspiratuvar raller belirgindir ama hışıltı hafif kalır. Ateş genelde yoktur. Diğer belirtiler olmadan gelişen lobar konsolidasyon veya plevral efüzyon, aksi kanıtlanana kadar bakteriyel kaynaklı olarak kabul edilmelidir. Bakteriyel pnömoninin diğer belirtileri nötrofili, ağır hastalıkta

nötropeni, ileus veya karın belirtileri, yüksek ateş ve dolaşımın bozulmasıdır. Böyle durumlarda antibiyotikler başlanmalıdır [185].

Yapılan farklı çalışmalarda akut bronşiyolitte miyokard tutulumunun, akciğer dışı organ tutulumlarından biri olduğu belirtilmektedir. Miyokardit yapan en yaygın viral nedenler Enterovirüs (Coxsackie B virüsü) ve Adenovirüstür [57] [186].

İlk defa 1972 yılında RSV bronşiyoliti sırasında miyokard tutulumu saptandığı yayınlanmıştır [187]. Sonrasında 1980 yılında bronşiyolit geçiren immün yetmezliği olan bir vakada miyokard biyopsisinde RSV saptanmıştır [58] [2]. 2003 yılında Bowles ve arkadaşları, miyokardit geçiren bir hastanın kalp kasından PCR ile RSV elde etmişlerdir [57].

RSV enfeksiyonları sırasında bildirilen kardiyak tutulum derecesi, aritmilerden mekanik disfonksiyon ile diffüz miyokard tutulumuna kadar değişmektedir [188] [189] [190]. Miyokardit insidansı bilinmemektedir; çünkü, klinik tablo değişkenlik göstermektedir [191].

Miyokarditli hastalar, asemptomatik olabilirler veya ani ölüm gibi klinikte farklı bulgularla karşımıza çıkabilirler. Daha yaygın olarak, prodrom döneminde ateş, miyalji veya halsizlik olabilir. Dispne, egzersiz intoleransı, senkop, taşipne, taşikardi ve hepatomegali gelişebilir. Aritmiler içerisinde supraventriküler ve ventriküler aritmiler, komplet kalp bloğu gibi ritim bozuklukları görülebilir. Fulminan miyokardit ise hızlı başlangıçlı ciddi hemodinamik bozukluk, azalmış kardiyak çıktı, hipotansiyon ve zayıf dolaşım ile dikkat çeker [2].

2.6. TANI

Akut bronşiyolit tanısı öykü ve klinik ile konmaktadır. Tanı yaş, mevsim ilişkisi ve fizik muayene bulgularına dayanmaktadır. Hekim tanı koyarken öykü ve fizik muayene ile hastalığın şiddetini de belirlemelidir [15].

Sıfır-iki yaş arası çocuklarda üst solunum yolu enfeksiyonu bulgularının olması (burun akıntısı/tıkanıklığı, öksürük, ateş gibi), ASYE dinleme bulgularının olması (hışıltı, ronküs, ekspiryumda uzama gibi) ve artmış

solunum gayretini gösteren bulgulardan en az birinin olması (takipne, interkostal retraksiyon, suprasternal çekilme) bronşiyolit tanısını desteklerken, yaştın büyük olması, krepitan rallerin duyulması, tekrarlayan hışıltı öyküsü, egzama varlığı ve ailede atopinin bulunması akut bronşiyolit tanısından uzaklaştırmaktadır [192].

Bronşiyolitli birçok çocukta tanı koydurucu testlerin yapılmasına gerek yoktur. Testler çoğu zaman yararsızdır ve gereksiz hastane yatışlarına, daha ileri testlere ve etkisiz tedavilere neden olabilmektedir. Yapılan çalışmalar değerlendirildiği zaman tipik bronşiyolitli hastalara tanı koydurucu testlerin yapılmasının önerilmediği görülmektedir [193].

2.6.1. Görüntüleme

2.6.1.1. Akciğer Grafisi

Çok sayıda bronşiyolitli bebeğin akciğer grafilerinde hastalığa dair bulguların olduğu belirtilmektedir. Radyolojik olarak her iki akciğerde havalanma fazlalığı (yedi kostadan fazla havalanma, kostaların paralel hale gelmesi, diyaframda düzleşme, mediasten ve kalp alanında küçülme, yan grafide retrosternal hava mesafesinde artış), peribronşiyal infiltrasyonlar ve atelettaziler görülebilir. Yama tarzında dansite artışı (konsolidasyon) ikincil bakteriyel enfeksiyona bağılı olarak gelişebilir [15].

Akut bronşiyolit ve ASYE tipleri arasında ayırıcı tanıya gidilirken akciğer grafileri yardımcı olamamaktadır [194]. Günümüzde yapılan araştırma sonuçlarına göre, hafif bronşiyolitli hastalarda akciğer grafileri ek bir bilgi vermemekte bu nedenle bronşiyolitli çocuklarda rutin göğüs radyografisi önerilmemektedir [14]. Yapılan bazı çalışmalarda akciğer grafilerinin antibiyotik kullanımını arttırdığı ortaya çıkarılmıştır [195] [196].

Bir çalışmada, akut bronşiyolitli hastaların hastalık ağırlık dereceleri ile akciğer grafi bulguları arasında ilişki bulunmuşken, bir diğerk çalışmada bağlantı bulunamamıştır [197] [198].

Hastanın kliniği tipik bronşiyolit ile örtüşmediğinde akciğer grafisi çekilmesi düşünölmelidir. Bronşiyolit semptomları gerilemiyor veya ilerliyorsa, hastanın durumu ağır ve solunum yetmezliği kaçınılmazsa, ayırıcı tanıda

(yabancı cisim aspirasyonu gibi) farklı bir teşhis söz konusuysa akciğer grafisi çekilme endikasyonu vardır [179].

2.6.1.2. Akciğer Ultrasonografisi

Akciğer ultrasonu, yetişkinlerde ve çocuklarda kardiyopulmoner durumları değerlendirmek için giderek daha fazla kullanılmaktadır. Bronşiyolit tanısında akciğer ultrasonografisinin kullanımını araştıran bir kaç çalışmada, bronşiyoliti olan bebeklerde ultrason bulgularının klinik bulgular ile korele olduğunu ve akciğer grafisine göre daha spesifik olabileceği saptanmıştır [199] [200].

2.6.2. Nabız Oksimetre

Nabız oksimetre, bronşiyolitli çocuklarda fizik muayene sonucunda fark edilemeyen hipoksemiye güvenilir biçimde ortaya çıkardığına dair araştırma sonuçlarıyla birlikte hızla klinik değerlendirme içine girmiştir [201] [202].

AAP klavuzu [14] nabız oksimetrenin, klinik muayene ile saptanmayan hipoksemiye gösterdiğine dair görüşlerle birlikte klinik uygulamada yaygın olarak kullanımının arttığını belirtmektedir. Ancak bazı çalışmalarda nabız oksimetrenin prognozu öngörme konusunda gücünün zayıf olduğunu öne sürülmüştür. Bununla birlikte oksijen ihtiyacının nabız oksimetre değerleri baz alınarak belirlenmesinin, uzamış hastane ve yoğun bakım yatışları ve uzamış mekanik ventilasyon ihtiyacı ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Ayaktan hastalar için, nabız oksimetre ölçümleri sırasında %95 düzeyinin hemen altında saptanan değerlerin, hastalığın kliniğinin ağırlaşması ve hastaneye tekrar başvuru oranlarında artış ile ilişkili bulunmuştur.

İngiltere'de yapılan bir çalışmada, hastane hipoksi eşiğinin %94'ten %90'a düşürülmesinin, hastaneden erken taburculuk ile sonuçlandığı ve sonrasında hastaneye tekrar başvuru oranlarını arttırmadığı, morbiditede artış saptanmadığı gösterilmiştir [203].

Günümüzde artan bir kanıya göre aralıklı hipoksemisinin (oda havasında O₂ saturasyonu < %90) stabil olan bronşiyolitli süt çocuklarında yaygın olarak görülebileceği düşünülmektedir [204].

Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan bir çalışmada, hastanelerde hipoksemik olmayan bebekler 2 gruba ayrılmış ve birinci grubun oksijen

saturasyonları aralıklı olarak takip edilirken ikinci gruptaki hastalar sürekli olarak nabız oksimetre ile izlenmişlerdir. Sonuçta iki grubun verileri incelendiğinde nabız oksimetre değerleri bakımından gruplar arasında benzer sonuçlar elde edilmiştir [205].

2.6.3. B tipi Natriüretik Peptit (BNP)

İlk olarak Sudoh ve ark. [206] domuz beyinde yeni bir natriüretik peptit keşfetmişlerdir. Bu maddeyi “Beyin Natriüretik Peptit” olarak adlandırmışlardır. Sonrasında bu peptitin kalp dokusunda daha fazla olduğu saptanmıştır. Günümüzde B tipi natriüretik peptit olarak bilinmektedir [207].

Bold ve ark., [208] atriyal doku ekstresi enjekte ettikleri farelerde natriürez ve diürez saptamışlardır. Zaman içinde natriüretik hormon sisteminin vasküler tonüs ve sıvı dengesi üzerindeki homeostatik kontrolü hakkında daha çok bilgi sahibi olunmuştur. Natriüretik hormon sisteminde bulunan peptitler böbreklerde, miyokarda, vasküler sistemde bulunan reseptörlere bağlanarak ve siklik guanozin 3'-5' monofosfat (cGMP) ikincil mesajcı sistemini kullanarak etki etmektedirler. Natriüretik hormonlar içinde atriyal natriüretik peptit (ANP), BNP, C tipi natriüretik peptit (CNP), dentroapsis natriüretik peptit (DNP), kaliüretik peptit ve ürodilantin bulunmaktadır. Salınımları, intarvasküler ve kardiyak volüm artışına ikincil olarak atriyal ve ventriküler miyosit gerilmesi ve sodyum düzeylerine bağlı olarak gerçekleşmektedir [209].

BNP ağırlıklı olarak kardiyak ventriküllerde üretilmekle birlikte aşırı sıvı yükü gibi patolojik koşullar altında kardiyak atrium da BNP'nin önemli bir kaynağı olabilmektedir. BNP biyosentezi, 134 amino asitten oluşan preproBNP prekürsöründen üretilmeye başlanır. Miyosit gerilmesi gibi uyarılar, preproBNP'nin bölünmesini tetikleyerek proBNP'nin oluşumunu sağlamaktadırlar. ProBNP dolaşıma salgılanıp serin proteaz ile bölünerek aktif C-terminal 32 amino asit hormonu olan BNP ve inaktif N-terminal proBNP (NT-proBNP) açığa çıkmaktadır. BNP, natriüretik peptit reseptörleri olarak bilinen 3 tür hücre membran reseptörüne (NPR-A, NPR-B, NPR-C) bağlanır. NPR-C, endositoz yoluyla BNP metabolizmasına katılır. Dolaşımdaki BNP aynı zamanda renal tübüllerde ve vasküler hücrelerde

bulunan nötral endopeptidaz ile inaktive edilebilmektedir [210]. Karaciğer, akciğerler ve özellikle böbrekler natriüretik peptitlerin ekstraksiyonu için önemli bölgelerdir [211].

Gerek fizyolojik olarak gerek hastalık durumlarında BNP salınımına ve metabolizmasına aracılık eden mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır. Aktif BNP atriyumlarda özelleşmiş depo organellerinde saklanmaktadır. Atriyal miyositlerin içinde yüksek moleküler ağırlıkta propeptit olan proBNP için salgı granülleri bulunduğu, sağlıklı kalpteki ventriküler miyositlerin bu granülleri üretmediği ve proBNP türevi peptitleri içermediği iyi bilinmektedir [212]. Atriyumdan sürekli salınım sonucu bazal BNP düzeyleri saptanmaktadır. Akut miyokard distansiyonuyla beraber BNP sentezinden bağımsız olarak depo havuzundan BNP salınımı artar. Akut, subakut ve kronik kardiyak volüm veya basınç yüklemesi koşullarında, fetal gen programının ventriküler re-ekspresyonu nedeniyle dolaşımdaki BNP düzeylerinde artış sağlanmaktadır. Hacim ve basınç yüküne ek olarak, akut miyokardiyal iskemi, alfa agonist uyarımı, endotelin-1, TNF- α ve IL-1 β gibi enflamatuvar medyatörler, ventriküllerden hızlı BNP salınımına neden olmaktadır. BNP'nin asıl işlevleri, cGMP'nin eşlik ettiği vasküler düz kas gevşemesi ve anti-mitogenez, intravasküler volümün interstisyel alana kayması ile oluşan diürez ve renin ve aldesteron salınımının engellenmesi ile oluşan natriürezistir. Santral sinir sisteminde, ANP ve BNP, susuzluğun bastırılmasını, antidiüretik ve adrenokortikotropik hormonların salgılanmasını önlemenin yanı sıra sempatik tonusun azalmasına neden olur. Bu etkiler NP'lerin hipotansif özelliklerine katkıda bulunurlar. Astım ve KOAH'ın ex-vivo modellerinde gerçekleştirilen daha yeni spesifik araştırmalar, BNP'nin bronkorelaksan etkisini ve insan hava yollarındaki bronş aşırı duyarlılığına karşı koruyucu rolünü doğrulamıştır [213].

Koch ve Singer [214] yaptıkları bir çalışmada plazma BNP düzeylerinin doğumda yüksek olduğunu, ancak yaşamın ilk haftasında düşmeye başladığını ve 2 haftalık olduğunda erişkin değerlerin altına düştüğünü saptamışlardır. Peptit seviyeleri yaşla birlikte kademeli olarak azalmaya devam etmiş ve 1 ay ile 18 yaş arasında belirgin bir düşüş saptanmıştır. 10 yaş altı kız ve erkek çocukların plazma BNP düzeyleri arasında fark yokken, 10 ile 14 yaş arası puberte dönemi ile birlikte kızlarda BNP'nin plazma

konsantrasyonu, aynı yaş grubundaki erkek çocuklara göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Doğum sonrası BNP düzeyinin artmasının nedeni bilinmemektedir. Miyositlerin duvar gerginliğinin BNP sekresyonu için ilk stimülatör olduğu düşünülmektedir [215]. Ancak, kız ve erkek çocuklar için normalin üst sınırı herhangi bir yaş grubunda farklı değildir [216].

Plazmadan elde edilen BNP düzeyleri ile dış ortam sıcaklığı arasında ilişki saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada, BNP'nin oda sıcaklığında, 4°C ve -20°C'de stabilitesi Etilendiamin tetra asetik asit (EDTA)'lı plazmalar kullanılarak test edilmiştir. BNP serum düzeylerinde, oda sıcaklığında (20°C-22°C) 4 saat saklandığında başlangıç değerine kıyasla %17'lik bir düşüş, 4°C'de saklandığında 4 saat sonra başlangıç değerine kıyasla %6'lık bir düşüş gözlenmiştir. Ancak -20°C'de 1 ay saklandıktan sonra serum düzeylerinde %3'ün altında bir düşüş saptanmıştır [217].

Pereira ve ark. [218] yaptıkları çalışmada, -80°C'de saklanan 100 pg/ml altındaki BNP düzeylerine sahip plazma örneklerinde, 1 sene sonunda başlangıca göre belirgin bir farklılık olmadığını saptamışlardır. Ancak, BNP düzeylerinin 100 pg/ml üzerinde saptandığı plazma örneklerinde 1 sene sonra başlangıca göre anlamlı düşüklük saptanmıştır.

BNP ve NT-proBNP, kanda artış düzeyleri birbirleriyle pozitif koreleasyon gösterir ve klinik tanısız özellikleri çok benzerdir. Kalp yetmezliğini teşhis etmek için hızlı ve hassas biyolojik belirteçlerdir [219].

BNP, tüm natriüretik peptitlerin arasında kalp hastalığı için en yararlı biyolojik belirteç olarak ortaya çıkmıştır. Diğer natriüretik peptitlere göre en büyük avantajı, atriyum veya vasküler endotelyumun aksine ağırlıklı olarak ventriküller içerisinde üretilmesidir. Aktif BNP ve üretiminin aktif olmayan yan ürünü NT-proBNP, biyolojik belirteç olarak kullanılmaktadır. BNP düzeyleri, NT-proBNP'ye kıyasla BNP'nin dolaşımdaki daha kısa yarılanma ömrü (20 dakikaya karşı 60-120 dakika) göz önüne alındığında, miyokard performansındaki dinamik değişiklikleri izlemek için daha uygun olabilir. Buna ek olarak, böbreklerin NT-proBNP'yi salgılaması nedeniyle renal fonksiyonların NT-proBNP üzerine etkisinin daha belirgin olduğu söylenebilir [220].

Dolaşımdaki BNP'nin ana kaynağı kalp olmakla birlikte, BNP'nin plazma konsantrasyonunun kalp dışındaki hastalıklardan ve ayrıca nötr endopeptidaz ve vazopeptidaz inhibitörleri gibi böbrekte yıkımı engelleyen ilaçlardan etkilenabilmektedir. Beta blokağı ayrıca natriüretik peptitlerin dolaşım düzeylerini hafifçe arttırabilirken [221], ACE inhibisyonu plazma konsantrasyonlarını bir miktar azaltmaktadır [222]. BNP düzeylerini yükselten diğer durumlar aşağıdaki gibidir:

- 1)** Sıvı yüklenmesi (renal yetmezlik, asitle birlikte hepatik siroz, primer aldesteronizm, kalp yetmezliği),;
- 2)** Peptitlerin azalmış renal yıkımı (renal yetmezlik);
- 3)** Artmış peptit yapımı (ventriküler hipertrofi, tümör nedenli ektojik yapım, tiroid hastalıkları, glukokortikoid fazlalığı, katekolamin artışı, sitokin artışı, santral sinir sistemi hastalıkları, sepsis, hipoksi, ateş, dehidratasyon) [223] [224] [225].

Pediyatrik kalp hastalıklarındaki BNP düzeyleri ile ilgili veriler, yetişkin popülasyonundan edinilen bilgilerle kıyaslanırsa çok sınırlı düzeyde kalmaktadır [226]. Knirsch ve ark. [227] bütün pediyatrik kalp hastalığı tiplerinde (konjenital kalp hastalıklarında [KKH], kardiyomiyopatilerde [KMP], pulmoner arteriyel hipertansiyonda [PAH]) BNP düzeylerinin yüksek olduğunu ve tüm gruplarda tedavi ile düştüğünü gözlemlemişlerdir. Bu çalışmada KMP grubunda en yüksek BNP düzeyleri incelendiğinde, dilate KMP'de 6165 pg/ml, hipertrofik KMP'de 817 pg/ml restriktik KMP'de 1236 pg/ml değerleri saptanmıştır. PAH'lı hastalarda ise ortalama BNP düzeyi 981 pg/ml, KKH olan grupta ise 109 pg/ml olarak saptanmıştır.

Pediyatrik KKH'da saptanan BNP düzeyleri ile yetişkin konjestif kalp yetmezlikli hastalardaki düzeyler karşılaştırıldığında; pediyatrik popülasyonda yaşa, kardiyak defekt ile ilişkili özgül fizyolojiye göre BNP düzeylerinin oldukça farklılık gösterdiği gözlemlenmiştir [207]. Law ve ark. [228] kalp hastalığı olan 42 yenidoğan ve 58 çocuğun (7 gün-19 yaş arası) yenidoğan BNP düzeylerini incelemiş ve yenidoğanlarda %94 duyarlılık ve %73 özgüllük ile BNP için kardiyak defekt eşik sınırını 170 pg/ml, büyük çocuklarda %87 duyarlılık ve %70 özgüllük ile daha düşük bir değer olarak 42 pg/ml saptamışlardır. Bu verilere tezat olarak Koch ve ark. [229]

konjenital kalp defektlerinden yapısal defekt ve ventriküler hipertrofi varlığında normal serum BNP düzeyleri saptanabileceği ve bu durumun kardiyak patolojiyi dışlamadığını belirtilmektedir.

Kor pulmonale ve akut hipoksemi [230] [231] varlığında obstrüktif akciğer hastalığında BNP düzeyleri artar ve hem insan hem de hayvan modellerinde hipokseminin şiddeti ile pozitif korelasyon göstermektedir [232] [233]. Calzetta ve ark. [213] kalp yetmezliklerinde BNP değerlerinin arttığını ve kalp yetmezliği nedenlerine göre bu değerlerin düzeylerinin değiştiğini bildirmiştir. Sol kalp yetmezliğine bağlı sağ ventrikül yetmezliğindeki BNP değerlerinin, akciğer kaynaklı obstrüktif hastalık ve buna ikincil PAH ve sağ kalp yetmezliğine bağlı oluşan BNP değerlerine göre çok daha fazla yükseldiğini saptamıştır. Morrison ve ark. [234] pulmoner hastalıklarda BNP değerlerindeki artışın akut kardiyak hastalıklarında saptanan serum değerlerine kıyasla oldukça düşük olduğunu; ancak tüberküloz, akciğer kanseri, pulmoner emboli hastalarında diğer pulmoner kaynaklı hastalıklardaki BNP değerlerine göre daha yüksek bulunduğunu bildirmiştir. Azalmış klirens en çok renal fonksiyon bozukluklarında gözlenmektedir [224]. Cohen ve ark. [8] ve Hammerer-Lercher ve ark. [6]'nın yaptıkları çalışmalarda, akut akciğer hastalığı olan süt çocuklarının NT-proBNP düzeylerini normal süt çocuklarındaki düzeylerinden önemli ölçüde farklı bulmamışlardır. Tersine, yapılan bir çalışmada NT-proBNP düzeyleri, içerisinde akciğer hastalıkları da bulunan akut kalp dışı hastalıklara sahip olan bebeklerde ve çocuklarda yüksek bulunmuş, ama kardiyak hastalıklarda saptananlara göre daha düşük düzeyde artış saptanmıştır [225]. Başka bir çalışmada, akut bronşiyolitli bebek ve süt çocuklarında NT-proBNP değerleri sağlıklı kontrol grubu düzeyleriyle karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur [13].

Son yıllarda BNP ve NT-proBNP ölçüm kitleri ticari laboratuvar sistemleri için tedarik edilebilmektedir. Böylece BNP ve NT-proBNP düzeylerinin günlük pratikte kalp hastalığı için belirteçler olarak kullanılması sağlanmıştır. Yetişkinlerde BNP ve NT-proBNP artık kalp hastalığını düşündüren semptomları olan hastalarda kalp yetmezliğini belirlemek, kalp yetmezliği tedavisinin etkinliğini izlemek ve prognozu öngörmek için kullanılmaktadır [225]. Natriüretik peptitlerin, acil servislerde nefes darlığı

ayırıcı tanısında ve kritik bakım ünitelerindeki hastaların risk değerlendirmesinde de yararlı olduğu düşünülmektedir [235]. Pediyatrik kalp hastalıklarında natriüretik peptitlerle ilgili veriler sınırlıdır ancak natriüretik peptitlerin çocuklarda kalp rahatsızlığı için potansiyel belirteç olarak kullanılabileceği önerilmektedir [13].

Son yıllardaki araştırmalar BNP ve NT-proBNP düzeylerinin çeşitli klinik durumlarda prognozu öngörebildiğini göstermiştir. Dilate kardiyomyopatisi olan çocuklarda artmış BNP düzeyleri kardiyak nedenli ölüm, hastaneye yatış veya nakil işlemleri için listeye alınma ile ilişkili bulunmuştur. Çeşitli etyolojilere bağlı olarak dekompanse kalp yetmezliği ile yoğun bakımda tedavi gören pediyatrik hastalar için yüksek BNP düzeyleri, takip eden 60 gün içinde mortalite ve kötü prognozla ilişkilendirilmiştir. Konjenital kalp hastalıklarının tedavisi nedeniyle kalp cerrahisi geçiren çocuklar için, BNP ve NT-proBNP değerlerinin postoperatif seyri öngördüğü gösterilmiştir [216]. Çocuklarda BNP ve NT-proBNP değerleri kardiyak hastalığın göstergesi olarak ve tedaviye yanıtı izlemek için kullanılabilirler [236]. Yetişkin hasta grubu üzerinde yapılan bir çalışmada şiddetli sepsis veya septik şok olan hastalarda BNP ve NT-proBNP düzeylerinin oldukça yüksek saptandığını ve bu hastalarda 650 pg/ml üzerinde BNP değerlerinin mortalite için oldukça yüksek prediktif değeri olduğu belirtilmiştir [236].

2.6.4. Kan Testleri ve Kan Kültürü

Bronşiyolit tanısı konurken rutin olarak kan değerleri bakılması ve kan kültürü alınması önerilmemektedir. Bronşiyolitte, bakteriyemi ve menenjit gibi ciddi bakteriyel enfeksiyonlar oldukça nadir görülür. Ancak bebek 1-2 aydan küçük ve ateşli ise kan testleri ve kan kültürleri yapılması için endikasyon vardır [237] [238] [239].

Kan beyaz küre sayısı genellikle normal ya da hafif yüksek olup periferik yaymada lenfosit hakimiyeti dikkati çekmektedir [15].

Bronşiyolitli hastalarda üriner sistem enfeksiyonları, bakteriyemi ve menejitten daha sık görülmektedir. Sıklık oranları %1 ila %7 arasında değişmektedir. Üriner sistem enfeksiyonu için risk faktörü taşıyan ateşli ve iki aydan küçük bronşiyolitli bebeklerde idrar analizi yapılması ve idrar kültürü elde edilmesi gerekmektedir. Ancak, bunun dışında idrar testlerinin

yapılması hiçbir bronşiyolitli hastada önerilmemektedir [237] [238] [239] [240].

2.6.5. Viral Testler

Bronşiyolitli çocuklarda, spesifik viral ajanları ortaya çıkartmak için rutin olarak test yapılması önerilmemektedir. Bu testlerin sonuçları hastanın veya hastanın temaslarının yönetimini değiştirecekse spesifik viral etken için test yapılabilir (Örneğin, Palivizumab profilaksisinin kesilmesi, antibiyotik tedavisinin başlatılması veya devam ettirilmesi veya kesilmesi, anti-influenza tedavisi, hastanede yatan hastaların veya bakıcıların izolasyonu, kohortlama yapılması) [194] [241]. Spesifik viral ajanlar için yapılan testlerin, özellikle ayaktan tedavi olan hastalarda, klinik yönetimi veya sonucu değiştirip değiştirmeyeceği tartışmalıdır [194] [242].

Tanıda etyolojik ajan gereklyse, moleküler analizlerle (Örneğin, Tekli veya çoklu polimeraz zincir reaksiyonu [PCR]), antijen tespiti, immünofloresans veya kültür ile tespit edilebilmektedir. Hastaneye yatırılmış hastalar için, moleküler analizler, solunum yolu virüslerinin daha geniş bir panelini değerlendirmek için yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptirler, antijen tespiti veya immünofloresans yöntemlerine tercih edilirler.

RSV, PİV, Adenovirüs ve İnfluenza virüsleri için hızlı antijen testleri mevcuttur. En hızlı antijen testlerinin hassasiyeti %80 ila %90 arasında değişmektedir [243].

RSV, PİV, Adenovirüs, İnfluenza virüsü ve bronşiyolite neden olan diğer virüsler için doğrudan veya dolaylı immünofloresans testleri de mevcuttur. Kültür, viral etkenin saptanması için kullanılabilir başka bir yöntemdir, ancak sonuçlar genellikle klinik karar verme aşamasında faydalı olamamaktadır. Laboratuvar tanısı, numunenin kalitesine ve doğru şekilde taşınmasına bağlıdır. Virolojik testler burun yıkama veya burun aspirasyonu ile elde edilen solunum numuneleri üzerinde yapılabilirler [244] [245].

2.7. AYIRICI TANI

Öykü, fizik muayene ve laboratuvar bulgularının dikkatli değerlendirilmesi ile tanıya büyük ölçüde ulaşılabilir [246]. Ayırıcı tanı için ilk olarak solunum sıkıntısının alt solunum yolundan mı, yoksa üst solunum yolundan mı kaynaklandığını tespit etmek gerekmektedir. Üst solunum yolu obstrüksiyonlarında inspiratuvar zorlukla beraber, burun kanadı solunumu, interkostal çekilmeler ve stridor da gözlenirken alt solunum yolu tikanmalarının başlıca bulgusu hışıltı olup, burun kanadı solunumu ile göğüs retraksiyonları daha ileri dönemlerde görülmektedir [247].

Bronşiyolit, başta yabancı cisim aspirasyonu, astım ve kistik fibrozis olmak üzere hışıltı ile birlikte seyreden pek çok hastalıkla karışabilmektedir. Tüm hışıltı yapan nedenler bronşiyolit ayırıcı tanısında düşünülmelidir [248] (Tablo 2.2).

Akut bronşiyolit kliniği ile en çok karışan klinik tablo astım atağıdır. Özellikle ilk bronşiyolit atağında bu ayrımı yapmak zor olmakla birlikte, tekrarlayan hışıltı epizotları, ailede astım atopi bulunması, öncesinde viral enfeksiyon bulgularının olmaması, eozinofili ve bronkodilatör tedavisine iyi yanıt alınması astım tanısını kuvvetle desteklemektedir [249]. Astım gelişme riskini belirleyen klinik indekse göre 3 yaşından küçük çocuklarda son bir yıl içinde bir günden uzun süren 3'ten fazla hışıltı olması ve gece uykusunu etkilemesi durumunda anne-babada doktor tanılı astım, çocukta doktor tanılı atopik dermatit veya aeroallerjen duyarlılığı gibi major kriterlerden birinin olması veya çocukta allerjik rinit, kanda eozinofili ($\geq 4\%$), soğuk algınlığı dışında hışıltı atakları veya inek sütü/yumurta/fıstık gibi gıda allerjen duyarlılığı gibi minör faktörlerden ikisinin olması durumunda astım riski artmaktadır [250] [251] [252]. Allerjik hastalıklar açısından yüksek riskli çocukların %77'sinde hışıltı devam ederken, düşük riskli çocukların %97'inde ise hışıltı devam etmemektedir [251].

Tablo 2.2: Bebeklikte hışiltının ayırıcı tanısı [1]

Enfeksiyon	Viral		Diğer
	<ul style="list-style-type: none"> • RSV • hMPV • PIV • Adenovirüs • İnfluenza 	<ul style="list-style-type: none"> • Rinovirüs • Bokavirüs • Koronavirüs • Enterovirüs 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Chlamydia trachomatis</i> • Tüberküloz • Histoplazmoz • Papilomatozis
Astım	<p>Geçici hışiltı (6 yaşına kadar süren)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Başlangıç risk faktörü, esas olarak azalmış akciğer kapasitesidir. <p>Persistan hışiltı (6 yaşından sonra devam eden)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Risk faktörleri: Anne babada astım öyküsü, atopik, dermatit, alerjen duyarlılığı, periferik eozinofili (>%4) ve soğuk algınlığı ile ilişkili olmayan hışiltıdır. • Klinik astım gelişme riski artmıştır. <p>Geç başlangıçlı hışiltı (belirtiler 3 yaşından sonra başlar ve devam eder)</p>		
Anatomik Anormallikler	<p>Merkezi hava yolu anormallikleri</p> <ul style="list-style-type: none"> • Larinksin, trakea'nın ve/veya bronşların malazisi; Laringeal veya trakeal veb; Trakeoözefageal fistül (özellikle H tipi fistül); Laringeal kleft (aspirasyon ile sonuçlanan). <p>Hava yolu basısı ile sonuçlanan dış hava yolu anormallikleri</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vasküler halka; Enfeksiyon veya tümör kaynaklı mediastinal lenfadenopati; Mediastinal kitle veya tümör; Özefagusta yabancı cisim. <p>İç havayolu anormallikleri</p> <ul style="list-style-type: none"> • Havayolu hemanjiyomu, diğer tümörler; Kistik adenomatiod malformasyonu; Bronşiyal veya akciğer kisti; Konjenital lobar amfizem; Aberran trakeal bronş; Sekestrasyon; Soldan sağa şant olan konjenital kalp hastalığı (artmış pulmenor ödem); Yabancı cisim. <p>İmmün yetmezlik durumları</p> <ul style="list-style-type: none"> • Immünoglobulin A eksikliği; B hücresi fonksiyon bozuklukları; AIDS; bronşiektazi 		
Mukosilyer klerens bozuklukları	<ul style="list-style-type: none"> • Kistik fibroz • Primer siliyer diskinezi • Bronşiektazi 		
Aspirasyon Sendromları	<ul style="list-style-type: none"> • Gastroözefageal reflü hastalığı • Faringeal / yutma disfonksiyonu 		
Diğer	<ul style="list-style-type: none"> • Bronkopulmoner displazi • Bronşiyolitisi obliterans dahil interstisyel akciğer hastalığı • Kalp yetmezliği • Anafilaksi • Solunum yaralanması - yanıklar 		

2.8. TEDAVİ

Akut bronşiyolit, 3-7 gün süren, kendini sınırlayan bir hastalıktır ve tedavi, yetersiz beslenme, solunum sıkıntısı ve apne gibi durumların ana sonuçlarına odaklanarak öncelikle destekleyici niteliktedir. Bronşiyolitli çocukların çoğunluğu hafif hastalığa yakalanır ve genellikle evde bakım desteği ile ayaktan tedavi edilmektedir. Hastanede yatan süt çocukları için nazik bir şekilde burun temizliği, prone pozisyonda yatırma (sadece hastanede), oksijen terapisi, beslenme desteği sağlanması tedavinin temel unsurlarıdır. Özellikle komorbiditeleri olan süt çocuklarının bir kısmının mekanik ventilasyon ihtiyacı olabilmektedir.

Hastaneye sevk ölçütleri; Akut bronşiyolitli hastada aşağıdaki bulgulardan birinin olması hastaneye sevkini gerektirir:

1. Üç aydan küçük bebekler;
2. Gestasyonel yaşı 34 haftadan küçük, 1 yaşın altında olanlar;
3. Orta-ağır dereceli bronşiyolitler.

Hastaneye yatış ölçütleri; akut bronşiyolitli hastada aşağıdaki bulgulardan birinin olması hastaneye yatışını gerektirir:

1. Ağır bronşiyolitler;
2. Toksik görünümlü bebekler;
3. Takipnesi olan, beslenemeyen bebekler;
4. Oral alımı yetersiz olanlar (Olağan günlük oral alımının en az %50 azalması);
5. Altta yatan kardiyopulmoner hastalık/immün yetmezliği olan bebekler;
6. Akciğer grafisinde atelektazi/konsolidasyon varlığı;
7. Sosyal endikasyon;
8. 35 haftadan küçük doğanlar veya 3 aydan küçük bebeklerde hastalık hızlı ilerleyeceği ve daha ağır seyredeceğinden, bu bebeklerin hastaneye yatış endikasyonlarında daha dikkatli olunmalıdır [15].

2.8.1. Beslenme

Yetersiz besin alımı, genellikle solunum işinin artması ile sonuçlanan solunum sıkıntısına bağlıdır. Taşipne, öksürük nöbetleri ve artan üst solunum yolu sekresyonları hep birlikte yetersiz sıvı alımına neden olurlar. Ayrıca, taşipne sıvı kaybını artırır, potansiyel olarak dehidratasyonu hızlandırır. Hafif vakalarda az miktarlarda ve sık olarak beslenme teşvik edilmeli ve emzirme sağlanmalıdır. Düzenli sıvı alımı için solunum işini azaltmak adına destek oksijen tedavisi verilebilir. Nazogastrik beslenme daha ciddi solunum sıkıntısı yaşayan hastalar için gerekebilir [253]. Başlangıçta büyük miktarlarda başlanabilir ve bu solunum sıkıntısını arttırsa sürekli beslenmeye geçilebilir. Eğer bebek enteral beslenmeyi tolere edemiyorsa intravenöz sıvılar verilebilir. RSV enfeksiyonu uygunsuz ADH salınımına neden olabilir; bu nedenle, serum elektrotları gözlenmeli ve intravenöz sıvılar idamenin üçte ikisi olarak verilmelidir [254].

2.8.2. Nebülize Hipertonik Salin

Nebülize hipertonik salinin bronşiyolitli süt çocuklarında hava yolu ödemi ve mukus tıkaçlarını azalttığı, mukosilyer temizliği arttırdığı ve hava yolu yüzeyini nemlendirdiği düşünülmektedir [255]. Nebülize hipertonik salin tedavisi, kistik fibroz hastalığında uygulanan bir tedavi yöntemidir ve akut bronşiyolit patofizyolojik süreçleri kistik fibrozisten farklıdır. Bu nedenle, hipertonik salinin kistik fibrozisli hastalardaki etkileri akut bronşiyolitli hastalarda elde edilemeyebilir [256] [257].

2.8.3. Solunum Desteği

Akut bronşiyolitli çoğu bebek ek solunum desteğine ihtiyaç duymamaktadır. İhtiyaç duyanlar için çoğunlukla oksijen tedavisi uygundur. Bronşiyolit, artan mukus sekresyonu ve hava yolu ödemi ile küçük havayollarında daralma ve ekspirasyon sırasında hava hapsine neden olan dinamik kollaps ile bağlantılıdır. Etkilenen bölgelerdeki artan havayolu direnci ve azalmış ventilasyon, hipoksi ve artan solunum iş yükü ile ventilasyon/perfüzyon dengesizliğine neden olmaktadır [254]. Destek oksijen tedavisi geleneksel olarak "hood" ile (yaklaşık %60'a kadar

nemlendirilmiş oksijen sağlayabilen) veya az miktarda ısıtılmamış nemsiz, 2L/dk'ya kadar oksijen girebilen düşük akımlı burun kanülüyle sağlanır. Elde edilen oksijen konsantrasyonu değişkendir, ölçülebilir ve kontrol edilebilir değildir ve %30 civarında olduğu varsayılmasına rağmen bebeklerde aslında daha yüksek ölçülebilir [258]. Şiddetli solunum sıkıntısı olan bebeklerde, “hood” ve düşük akışlı burun kanülleri hipoksemiye tedavi eder ancak hava yollarının direncini ve solunum yorgunluğunu azaltamazlar veya kalın lümen içi mukusu gevşetemezler. Nazal Sürekli Pozitif Havayolu Basıncı (nCPAP) ve Yüksek Akış Nazal Kanül Oksijen Tedavisi (YANKOT) teorik olarak bu avantajların en azından bir kısmını karşılamaktadırlar. Bronşiyolit ve solunum sıkıntısı olan bebekler için giderek noninvazif solunum desteğinin modaliteleri olarak kullanılmaktadır [259].

nCPAP ve YANKOT dinamik hava yolu kollapsından korur ve gaz değişimini iyileştirir. Helioks, tıkalı havayollarında gaz akışını artırır. Hastaların küçük bir kısmı entübe edilip mekanik ventilasyon alırlar [254]. Bazı ülkelerde savunulmasına rağmen, göğüs fizyoterapisi ve buhar inhalasyonunun, bronşiyolitte etkili olmadığı saptanmıştır [260] [261].

2.8.4. Nazal Sürekli Pozitif Havayolu Basıncı

nCPAP, solunum döngüsü boyunca dinamik havayolu kollapsını önleyerek, hava hapsini azaltarak ve gaz alışverişini artırarak solunum işini iyileştirir. Orta ve ağır bronşiyolitlerde yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak bronşiyolitlerde nCPAP kullanımı ile ilgili kaynak sınırlı sayıdadır. Bir sistemetik derlemede, pCO₂ düzeyini düşürme ve solunum sıkıntısını azaltma konusunda yayınlanan kaynakların düşük güvenilirliğe sahip oldukları ve nCPAP kullanımının mekanik ventilasyon ihtiyacını azaltmadığı vurgulanmaktadır [262] [182].

nCPAP'la ventilasyon sırasında genellikle 4-8 cm H₂O arasındaki pozitif ekspirasyon sonu basınç (PEEP) değerleri kullanılır ve 5 cm H₂O düzeyindeki basınçlar PCO₂ düzeyini etkili bir biçimde düşürmektedir [182]. Prospektif bir çalışmada, solunum sıkıntısının giderilmesinde ve

solunum paterninin iyileştirilmesinde 7 cm H₂O düzeyinin en etkili basınç olduğu gösterilmiştir [263].

2.8.5. Yüksek Akışlı Nazal Kanül Oksijen Tedavisi

Bronşiyolit, yaşamın ilk yıllarında en sık görülen ASYE ve bebeklerde hastaneye yatışın önde gelen nedenidir [14] [20]. Isıtılmış, nemlendirilmiş yüksek akış burun kanülleriyle uygulanan oksijen tedavisinin, entübasyon sıklığını azalttığı ve bronşiyolit için yoğun bakım ünitelerinde yatırılan çocuklarda solunum sıkıntısını iyileştirdiği gösterilmiştir [264] [265]. Randomize kontrollü bir çalışmada YANKOT'un bronşiyolitli hastalarda solunum yetmezliğinin tedavisinde diğer standart düşük akım oksijenli sistemlerinden daha üstün bir yöntem olduğu gösterilse de [266] birkaç çalışmada da YANKOT'un diğer geleneksel noninvaziv solunum yöntemleri olan nCPAP ve Bilevel Pozitif Airway Pressure (BİPAP) ile aynı etkinlikte olduğu belirtilmektedir [267] [268].

Oksijen desteği, akut solunum yolu hastalıkları nedeniyle hipoksemisi olan çocukların tedavisinde temel bir taştır ve tipik olarak bir yüz maskesi veya basit bir burun kanülü aracılığıyla sağlanabilir. İnspire edilen gazdaki oksijen konsantrasyonu, oksijen akış hızı arttıkça artar. Su buharı bakımından zengin olan atmosferik havanın aksine, tıbbi gazlar (oksijen dahil) kuru formlarda saklanır. Oksijen tedavisi uzun süre devam ederse mukus zarlarının kurummasına ve tahrişine neden olur ve nemlendirme eklenmedikçe mukosilyer klirensi olumsuz şekilde etkiler [269]. Kuru medikal gazları nemlendirmek için kullanılan basit düzenekler düşük akış düzeyleri için yeterlidirler. Bu nemlendirme 5 litre/dk'dan daha yüksek değerler için yetersiz kalır [270] [269]. Daha yüksek gaz akışı kullanıldığında, hava yolu mukozası bu suprafizyolojik akış hızlarından bağımsız olarak yeterli ısı ve nemi solunum yollarına aktaramaz. Bu nedenle gaz karışımının su buharı ile tamamen doymuş olması ve vücut sıcaklığına yakın olarak ısıtılması şarttır.

Yüksek akışlı tedavinin etkinliği için dört önemli özellik bulunmalıdır:

1. Açık sistem: Her burun deliğini %50 den daha fazla kapatmayan ve gaz sızıntısına izin veren burun kanülü arayüzü ile gaz akışı sağlanmaktadır.

YANKOT bu özellik ile basınçlı nazal ventilasyonun modaliteleri olan CPAP ve BİPAP'tan ayrılmaktadır.

2. Uygun hale getirilmiş gaz: YANKOT yoluyla verilen gaz karışımları, solunum mukozasının kurummasını önlemek için uygun şekilde ısıtılmalı ve nemlendirilmelidir.

3. Yüksek akış: YANKOT, inspirasyon esnasında büyük miktarda oda havasının karışmasını önlemek için, hastanın tepe inspiratuvar akışından daha büyük gaz karışım akışları sağlamalıdır.

4. Yüksek hız: Yüksek hızda verilen gaz, solunum yoluna derinden nüfuz eder, taze gazın kaynağını karınaya yaklaştırır ve bir miktar solunum desteği sağlar [271].

YANKOT'un, birkaç farklı mekanizma ile potansiyel olarak birçok faydası vardır:

1. Azaltılmış inspirasyon direnci,
2. Nazofaringeal anatomik ölü boşluğun yıkanması,
3. Gaz karışımının ısıtılıp nemlendirilmesi ile birlikte azalmış metabolik iş yükü,
4. Gelişmiş hava yolu iletkenliği ve mukosilyer klirens,
5. Düşük pozitif hava yolu basıncı seviyelerinin sağlanması [271].

YANKOT tedavisi başlatırken, klinisyen üç temel değişkeni kontrol etmelidir:

1. Gazın sıcaklığı: Sıcaklık tipik olarak vücut sıcaklığının yaklaşık $1\pm 2^{\circ}\text{C}$ altına ayarlanır. Takibinde hasta konforu için gerektiği gibi ayarlanabilmektedir [271].

2. FiO₂: YANKOT, yüksek oksijen konsantrasyonlarının kullanımı için fizyolojik kontrendikasyon bulunmaması koşuluyla, genellikle hipoksemik hasta için 0,4 FiO₂ ile başlatılır. FiO₂ daha sonra periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) olan %92-%97 sağlamak için birkaç dakika içinde hızla alt ve üst seviyelere ayarlanır [271].

3. Akış hızı: Gaz akış hızının seçimi hasta büyüklüğüne ve algılanan solunum desteğinin büyüklüğüne bağlı olarak ayarlanmaktadır. Genel olarak, büyük çocuklar ve daha fazla solunum sıkıntısı olan hastalar için daha yüksek akış gerekir. İdeal YANKOT akışları konusunda fikir birliği yoktur. Bazı araştırmacılar 1 aydan daha küçük hastalar için 6L/dk, 1-12 ay için 8L/dk ve 1-4 yaş için 10L/dk gibi yaş temelli protokolleri kullanmaktadırlar. Bazı araştırmacılar da 2L/kg/dk gibi vücut ağırlığı bazlı tedavi düzeyleri kullanmaktadırlar. Çalışma sonuçlarına göre YANKOT oksijen tedavi düzeylerinin vücut ağırlığı ile daha çok korele olduğu saptanmıştır [271].

YANKOT başlangıcından 60 dakika sonra; başlangıç kalp hızında belirgin bir düşüş ve solunum hızında da benzer şekilde azalma tedaviye yanıt verildiğini düşündürür [272] [265].

YANKOT, kabul edilen klinik parametrelerinde kullanılması şartıyla genellikle güvenlidir. Yan etkiler genellikle hafif düzeydedir (Örneğin, burun kanaması, kanül arayüzünün neden olduğu cilt tahrişi veya aerofaji). Ciddi yan etkiler çok nadirdir, ancak prematür bir yenidoğanda pnömosefali bildirilmiştir [273] ve YANKOT desteğini alan daha büyük çocuklarda pulmoner hava kaçağı vakaları (yani, pnömotoraks veya pnömomediastinum) tespit edilmiştir [274].

2.8.6. İnvaziv Mekanik Ventilasyon

Solunum yetmezliği olan hastalarda mekanik ventilasyon ihtiyacı gelişebileceği için pediatrik yoğun bakım ünitesi ile erken irtibat önemlidir. Mekanik ventilatör ihtiyacı olan akut bronşiyolitli hastalarda sürfaktan miktarının ve fonksiyonunun azaldığı bilinmektedir [275]. Bronşiyolitte mekanik ventilasyon sırasında, sürfaktan kullanımının, mortalitye, hastanede yatış süresini veya solunum yetmezliğini azaltmada plaseboda daha etkili olduğunu gösteren çok az kanıt bulunmaktadır [276].

Bronşiyolitli çocuklarda hangi ventilatör tekniğinin en iyi olduğuna dair bir fikir birliği yoktur [277]. Hacim ve basınç bağımlı ventilasyon uygulanmaktadır. Ventilatör frekansı (10-60/dakika), maksimum basınç

(20-50 cm H₂O) ve tidal volüm (6-20 ml/kg) ayarları oldukça fazla varyasyon göstermektedir. PEEP kullanımı da 0-15 cm H₂O arasında değişmektedir. Hiperinflasyonu olan bebekler daha düşük frekanslardan ve uzun ekspirasyon sürelerinden fayda görebilirler. Mekanik ventilasyondan yarar sağlayamayan çok az bir grup hasta (çoğunlukla ciddi bronkopulmoner displazi ile ilişkili), Ekstrakorporeal Membran Oksijenasyonundan (ECMO) fayda görebilirler [182].

2.8.7. Helioks

Helioks helyum ve oksijen gazları karışımıdır. Havaya göre dansitesi daha düşük olduğu için yüksek dirençli havayollarından gaz geçişini artırır böylece solunum işi azalmış olur. Cochrane değerlendirmelerinde Helioks kullanımının klinik durumu iyileştirdiği, solunum sayısını azalttığı, CO₂ düzeyini düşürdüğü gözlenmiştir ama entübasyon ve mekanik ventilasyon ihtiyacında değişiklik saptanmamıştır. [262] [278]. Helioks ülkemizde bulunmamaktadır [15].

2.8.8. Bronkodilatörler

Bronşiyolitin tedavisinde bronkodilatörlerin rolünü değerlendiren çok sayıda çalışma yapılmış ve sistematik incelemelerde yararı gösterilememiştir. 2014 Cochrane sistematik incelemesi, bronkodilatörleri ağırlıklı olarak salbutamolü değerlendiren ve epinefrin hariç tutan 30 çalışmayı değerlendirmiştir ve spesifik olarak klinik skorlara bakılan 21 çalışmada, hastanelere kabul edilen bebeklerde herhangi bir yarar sağlandığına dair kanıt bulunamamıştır [279].

Ayaktan hastalarda, plaseboya kıyasla, bronkodilatör kullanımı ile oksijen saturasyonunda, hastaneye kabul oranları veya semptomların düzelmesine kadar geçen sürede iyileşme sağlanamamıştır [280]. Ayaktan hastalarda yapılan çalışmalarda, klinikte çok az etkisi olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmalar heterojen yapıdadır ve bu çalışmalarda rekürren hışıltısı olan ve daha büyük çocukların skorlarında fayda sağlandığı tespit edilmiştir [179].

İnhale salbutamol tedavisinin bazen hipoksiyi ve solunum sıkıntısını arttırıcı etkisi de olduğu bilindiğinden hışıltısı olan hastalarda tek doz denenebilir, fayda görmüyorsa tekrarlanmamalıdır [192] [14].

Nebülize epinefrin, başka bir Cochrane sistematik derlemesinde değerlendirilmiştir [281]. Bu değerlendirmede plaseboya kıyasla epinefrin için hastanede yatış süresinde bir yarar bulunamamıştır. Çok merkezli bir İskandinav araştırması, devamlı epinefrin alan yatan hastaların, ihtiyacı oldukça epinefrin veya plasebo alan hastalara göre göre daha uzun hastane yatış sürelerine sahip oldukları tespit edilmiştir [282].

ABD, İngiltere ve Kanada'dan olanlar dahil olmak üzere klinik uygulama kılavuzları, bronşiyolit bronkodilatörlerle tedavi edilmesini önermemektedir. Bununla birlikte, hem İspanyol hem de İtalyan rehberleri, özellikle de bir hastanın kişisel veya ailevi atopi, astım veya egzama öyküsü varsa inhale edilen beta-agonistlerin tedavi başlangıcında bir kere denenebileceğini vurgulamaktadırlar [283].

2.8.9. Kortikosteroidler

İlk bronşiyolit atağı olan sağlıklı bebeklerde ve küçük çocuklarda sistemik, inhale ya da bronkodilatörlerle birlikte glukokortikoid kullanılması önerilmemektedir [284] [285] [286] [14].

Glukokortikoidlerin anti-enflamatuar etkileri teorik olarak bronşiyal ödemi gerileterek hava yolu obstrüksiyonunu azaltmak olmasına rağmen, çoğu çalışma bu özelliğinin bronşiyolitte çok az etkisinin olduğunu göstermektedir [287].

Bazı hastalar astım zemininde bronşiyolit tanısı alarak tedavi görebilmektedirler. Sıklıkla ilk atak sırasında astım ve bronşiyolit ataklarını birbirlerinden ayırmak mümkün olamayabilir. Bu gruptaki hastalar steroid tedavisinden fayda görebilirler [288].

2.8.10. Antibiyotik

Bronşiyolitli çocuklarda antibiyotiklerin kullanımı muhtemelen ateş varlığı, hastanın yaşının küçük olması, akciğer grafisinde atelektazi enfeksiyöz

konsolidasyondan ayırt etme zorluğu ve olası ikincil bakteri enfeksiyon ile ilgili endişeler nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Bununla birlikte, bronşiyolit viral nedenlerle oluşmaktadır ve ikincil bakteriyel enfeksiyonların görülmesi nadirdir. Eğer ikincil bakteriyel enfeksiyon düşünülüyorsa bunun üriner sistem enfeksiyonu olma ihtimali yüksektir. Bakteriyemi veya menenjit riski çok düşüktür. Antibiyotiklerin gereksiz kullanımının, hastaların gereksiz yan etkilerle karşılaşmasına ve antimikrobiyal direncin gelişmesine neden olduğu bilinmektedir. İkincil bir bakteri enfeksiyonu olduğuna dair kesin kanıtlar olmadıkça rutin kullanımı önerilmemektedir. Bronşiyolitli çocuklarda pozitif idrar ve kan kültürü varsa, göğüs grafisinde konsolidasyon varsa ve akut otitis media tespit edilmişse, antibiyotikler kullanılabilir [181].

Randomize klinik araştırmaların detaylı bir derlemesi, rutin antibiyotik kullanımının semptom süresini, hastanede kalış süresini, oksijen tedavisi ihtiyacını veya hastaneye başvuru sayısını azaltmadığı saptamıştır [289].

Azitromisin, özellikle görülmüştür ki sadece antibiyotik olarak etki etmemekte aynı zamanda anti-nötrofil özellikleri göstermektedir. Bununla birlikte, bronşiyolitteki kullanımını destekleyen yeterli bilgi yoktur [276].

2.8.11. Antiviral Tedavi

Etyolojide saptanmış RSV alt solunum yolu enfeksiyonu olan bebeklerde ve çocuklarda nebülize ribavirinin rutin kullanımı önerilmemektedir. Bu popülasyondaki ribavirinin etkinliği ispatlanmamıştır [290] [291]. Buna ek olarak, ribavirin pahalı bir ilaçtır ve etkili olması için hastalığın başlangıcında verilmelidir. Uygulama sırasında yan etkileri açısından mesleki maruziyet ile ilgili endişeler vardır [291]. RSV ASYE olan çocuklarda ribavirin ile plaseboyu karşılaştıran randomize kontrollü çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bazı çalışmalar hastalık şiddetinin, mekanik ventilasyon, oksijen tedavisi ve hastanede kalış süresinin ve viral saçılmanın azaldığını gösterirken [292] [293] [294] [295], diğer çalışmalarda ribavirin tedavisinin faydası gösterilememiştir [296] [297]. RSV enfeksiyonu ve RSV ASYE olan bebek ve çocuklarda ribavirinin plasebo ile karşılaştırıldığı randomize çalışmaların 2004 yılındaki sistematik bir

derlemesinde, bu çalışmaların ribavirinin etkilerini gösterme konusunda yetersiz oldukları saptanmıştır [291]. Klinik yararının tartışmalı olması, uygulama güçlüğü, ilacı uygulayan sağlık personeli üzerine yan etkileri ve yüksek maliyeti nedeniyle ribavirinin sadece bronşiyolitle birlikte immün yetmezlik veya hemodinamik olarak önemli kardiyopulmoner hastalık gibi seçilmiş vakalarda uygulanması önerilmektedir [35].

Çocuklarda influenza tedavisi için iki sınıf antiviral ilaç lisanslıdır. Nöraminidaz (NA) inhibitörleri; oseltamivir ve zanamivir influenza A ve B tedavisinde kullanılabilir. Sırasıyla 2 ve 7 yaş arasındaki çocukların tedavisinde kullanılabilir. İkinci sınıf ilaçlar olan adamantanlar, sadece influenza A virüslerine karşı etkili olan amantadin ve rimantadini içerir. Bu 2 antiviral ilaç influenza B tipi suşlara karşı etkili değildir ve 5 yaşından küçük çocuklarda kullanım için onaylanmamıştır [298].

2.9. KORUNMA

Uzun dönem hasta takibi yapılan bir çalışmada şiddetli RSV enfeksiyonunun önlenmesi için palivizumab profilaksisi alan bebeklerde ileriki yaşamlarında reaktif hava yolu hastalığı görülme sıklığının azaldığı saptanmıştır [299].

RSV'den korunmada genel önlemler arasında tütün dumanına maruziyetin azaltılması, RSV mevsiminde kreşlerde enfekte çocuklar arasındaki yoğun temasın azaltılması veya önlenmesi özellikle yüksek riskli bebeklerde teması azaltmak için el yıkama önlemlerine dikkat edilmesi sayılabilir. Hastanede gelişen bir RSV enfeksiyonu sırasında hızlı tanı, direk temas ve damlacık ile kontaminasyonun engellenmesi için önlem almak (özellikle el yıkama ve eldiven kullanmak gibi), hasta kişiyi izole etmek (ayrı oda veya kohortlama yapılması) salgını kontrol altına almak için önerilen uygulamalardır [300] [301] [302].

İmmunoprofilaksiyle aylık olarak uygulanan intravenöz immunglobulin sonrası hastalık şiddetinin azaldığı gösterilmiştir. İntravenöz uygulanması, pahalı oluşu ve çocukluk çağı aşılama ile çakışması sebebi ile terk edilmiştir. İntravenöz immunglobulin yerini intramusküler olarak

uygulanan RSV spesifik humanize fare monoklonal antikoru olan Palivizumab'a bırakmıştır [303]. Palivizumab'ın kronik akciğer hastalığı olan pretermelerde, 35 gestasyon haftasının altındaki pretermelerde ve hemodinamik bozukluğu olan konjenital kalp hastalarında etkinliği ve güvenilirliği gösterilmiştir. Cochrane 2013 meta-analizinde, Palivizumab'ın RSV'ye bağlı hastane yatışlarını ve yoğun bakım yatışlarını yaklaşık %50 oranında azalttığı gösterilmiştir [304]. Palivizumab RSV mevsiminde aylık 15 mg/kg intramüsküler, maksimum beş doza kadar (ayda bir, maksimum 5 ay) uygulanır.

Tablo 2.3: Türk Neonatoloji Derneği palivizumab profilaksisi önerileri [305]

RSV sezonu başlangıcında kronolojik yaş		
Durum	<12 ay	12-24 ay
Prematüre < 29 hafta	Profilaksi uygula	Hayır
Doğum ağırlığı < 1000g	Profilaksi uygula	Hayır
KAH*	Profilaksi uygula	Hayır
KAH son 6 ayda tedavi**	Profilaksi uygula	Profilaksi uygula
Hemodinamik bozukluğu olan konjenital kalp hastalığı (KKH)***	Profilaksi uygula	Hayır

* Hemodinamik sorun yaratan-tedavi gerektiren KKH, pulmoner hipertansiyon, kardiomyopati;

** KAH= Kronik Akciğer Hastalığı; <32hafta; >28 gün ve >%21 O2 gereksinimi;

*** Steroid, oksijen, bronkodilatör, diüretik tedavisi son 6 ayda almakta ise KAH olan bebek ikinci sezon profilaksi almalıdır.

RSV enfeksiyonu geçiren profilaksi adayı hastaya sezon içinde devam dozları yapılmaz. Profilaksi adayı olarak belirlenmiş bebek sezon içinde yaş kriterini geçse de 5 doz tamamlanır. Salgında yenidoğan yoğun bakımda yatan risk grubundaki yenidoğanlara profilaksi yapılması opsiyoneldir [305].

RSV'ye karşı lisanslı bir aşı yoktur. Geliştirilecek RSV aşısının etkin ve başarılı olması için birçok konuda engellerin aşılması gerekmektedir. Hedef popülasyonu oluşturan küçük bebeklerdeki olgunlaşmamış bağışıklık ve annenin koruyucu antikolarının varlığı, bebeğin bağışıklık yanıtını baskılayabilmektedir [306]. Aşı antijenik olarak farklı suşlara karşı koruyucu olmalıdır. Buna ek olarak, 1960'larda geliştirilmiş formalin

inaktive aşı ile yapılan çalışmalarda olduğu gibi hastalığı güçlendirmemelidir [307].

Canlı attenüe, rekombinant ve subunit RSV aşuları geliştirilmekte ve test edilmektedir. Üzerinde çalışılan bu aşularla ilgili bazı yayınlarda hastalarda antikor titrelerinin yükseldiğini ama belirgin bir nötralizan antikor yanıtı ve klinikte düzelme saptanmadığı belirtilmektedir [308] [309] [310].

Çocuklar için mevsimsel influenza aşısı olarak 2 ana grup aşı vardır: İnaktive influenza aşısı (IIV) ve canlı zayıflatılmış influenza aşısıdır (LAIV). Daha önce trivalan inaktive aşı olarak adlandırılan IIV intramüsküler olarak yapılır. İçerisinde ölü virüs bileşenlerini barındırır ve grip virüsü enfeksiyonuna neden olamaz. LAIV aşısında zayıflatılmış influenza virüsü kullanır ve burun içi sprey olarak uygulanabilir [311].

IIV ve LAIV aşularına ek olarak, üçüncü bir aşı kategorisi olan rekombinant hemagglutinin influenza aşısı, 2013-2014 sezonunda üç değerlikli bir formülasyon olarak kullanıma girmiştir [312].

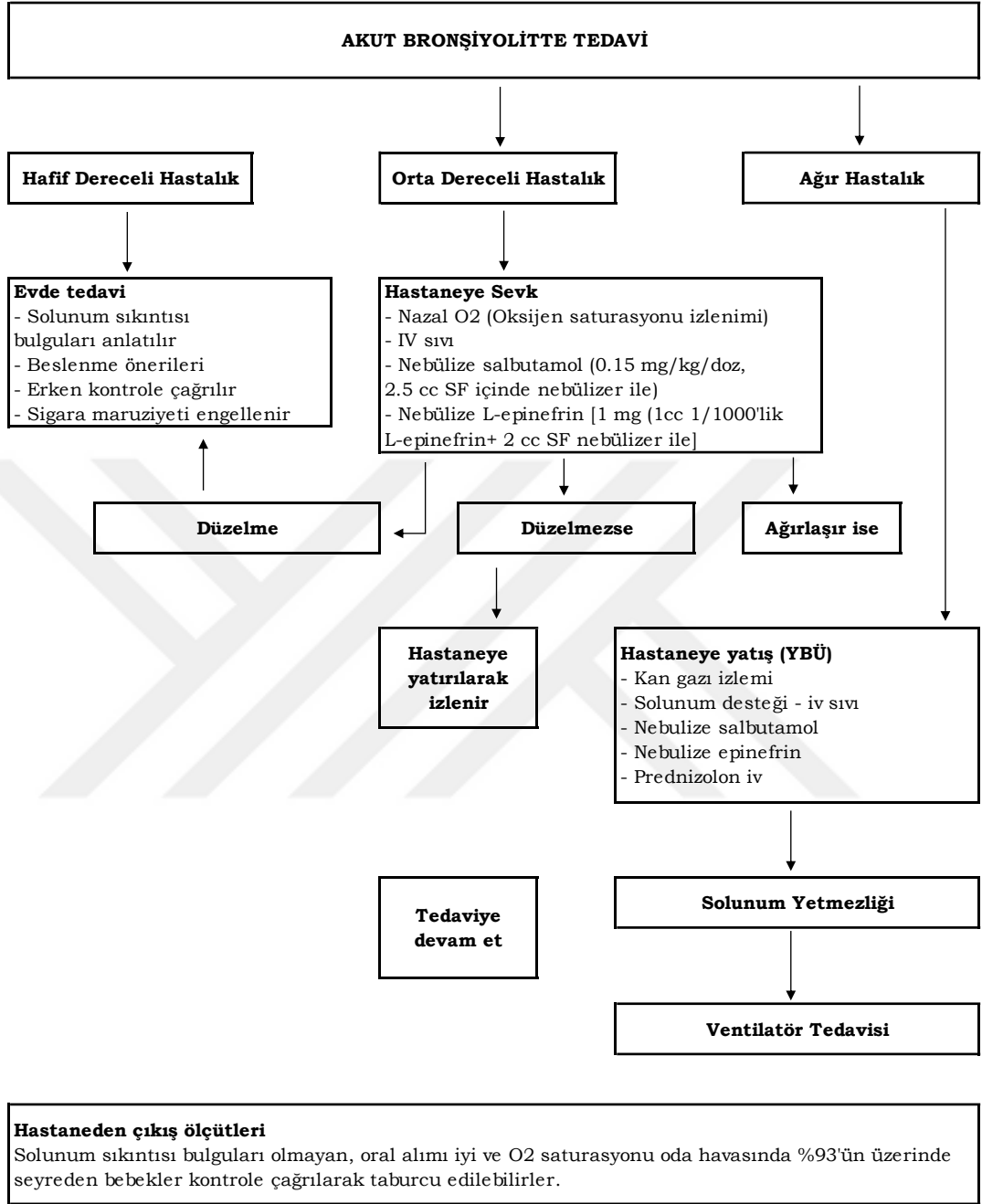
2.10. AKUT BRONŞİYOLİTTE KLİNİK SINIFLANDIRMAYA GÖRE TEDAVİ PLANI

Hafif bronşiyolitte tedavi: Bu bebeklerin tedavisi evde yapılabilir. Aileye solunum sıkıntısı semptomları anlatılıp beslenme önerileriyle yakın dönemde kontrole çağırılmak üzere hasta eve gönderilebilir. Aileye sık el yıkanmasının ve bebeğin ayrı tutulmasının söylenmesi diğer bireylere bulaşın önlenmesine katkı sağlar. Antibiyotik, antihistaminik, buhar tedavisi, oral dekonjestanlar ve nazal vazokonstrüktörlerin tedavide etkisi yoktur. Bu grup hastalarda, çok yaygın kullanılmasına karşın oral salbutamolün iyileştirici etkisinin bulunmadığı kanıtlanmıştır.

Orta dereceli bronşiyolitte: Hastaneye sevk edilir, yatış gerekebilir. Oksijen desteği, monitörizasyon, oral alamayacak hastalara IV sıvı başlanır. Hasta komplikasyonlar açısından izlenir, hışıltısı varsa inhale salbutamol veya epinefrin denenebilir. Hastalık derecesi hafife inerse hasta taburcu edilir ve sık aralıklarla (2 günde bir) kontrole çağırılır.

Ağır dereceli bronşiyolitte tedavi: Hasta olanak varsa yoğun bakım ünitesine yatırılır. Kan gazı izlemi ve kardiyopulmoner monitörizasyon gereklidir. İn hale salbutamol, inhale epinefrin ve sistemik prednizolon denenebilir. Ağır akut bronşiyolitli ventilatöre bağlanan ve diğer tedavilerden fayda görmeyen hastalara uzman kişilerin kararıyla sürfaktan da verilebilir. Akut bronşiyolitte önerilen tedavi şeması Şekil 2.1'de verilmiştir [15].





Şekil 2.1: Akut bronşiyolit tedavi şeması [15]

GEREÇ ve YÖNTEMLER

3.1. HASTA SEÇİMİ

Bu çalışma, Kasım 2014-Ağustos 2017 tarihleri arasındaki 3 ayrı bronşiyolit sezonunda İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Acil Servisi'ne başvuran ve orta-ağır bronşiyolit tanısı konarak hastaneye yatırılan hastaların bazal serum BNP değerlerinin belirlenmesi, sol ventrikül sistolik fonksiyonları ile serum BNP düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi ve hastalık seyri açısından serum BNP düzeyinin yol gösterici değerinin araştırılması amacıyla ileriye dönük olarak gerçekleştirilmiştir.

Çalışma, İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim Araştırma Hastanesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (26.08.2014 tarih ve 2014/0132 sayılı karar) ve Medeniyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Fonu tarafından desteklenmiştir (Proje Kodu: T-UZM-2015-676). Çalışma kapsamına alınmadan önce tüm hastaların ebeveynleri çalışmanın amacı ve yapılacak işlemler konusunda detaylı olarak bilgilendirilmiş ve ebeveynlerden onayları alınmıştır.

Çalışmalarda ve klinik protokollerde hastalık ciddiyeti ve iyileşme ile korelasyon gösteren birçok klinik skor ortaya çıkarılmıştır. Bu skora sistemleri, daha sonraki puanlarla karşılaştırılabilen, hastanın durumunun iyileştiğini ya da kötüleştiğini gösteren objektif bir değerlendirmeyi mümkün kılar. Çalışmamızda, bronşiyolit ağırlık derecesinin belirlenmesi için bu skora sistemlerinden biri olan modifiye Wang klinik skora sistemi kullanılmıştır (≤ 5 puan hafif, 6-10 puan orta, >10 puan ise ağır bronşiyolit) [313].

Tablo 3.1: Modifiye Wang skorlaması [313]

Parametre*	0-Normal	1-Hafif	2-Orta	3-Ağır
Genel görünüm	Sakin, Uyuyor	Dokunulduğunda ağlıyor, ama avutulabiliyor	Orta düzeyde uyarılmış, avutmak zor	Oldukça uyarılmış, letarjik, beslenmesi azalmış
Akciğer sesleri	Krepitasyon yok, wheezing yok	Diffüz krepitasyon ve ya terminal ekspiratuvar wheezing	Tüm ekspirasyon boyunca wheezing duyulması	Diffüz ekspiratuvar ve inspiratuvar wheezing
Dispne	Yok	Hafif (interkostal çekilme)	Orta (torasik ve sternal retraksiyon)	Ciddi (burun kanadı solunumuyla beraber ciddi retraksiyon)
Solunum Hızı	<40 /dk	40-55/dk	56-65/dk	>65/dk
Oksijen Saturasyonu	>%96	%93-95	%90-92	<%90

* Hastalık derecesi; Hafif ≤ 5 , Orta 6–10, Ağır > 10

3.1.1. Çalışmaya Alınma Ölçütleri

1. Yaşları 1-24 arasında olan,
2. İlk kez bronşiyolit tanısı olan,
3. Modifiye Wang klinik skoru 6 ve üzeri olan hastalar olarak belirlenmiştir.

3.1.2. Dışlanma Ölçütleri

1. Yaşları yaklaşık 1 aydan küçük, 24 aydan büyük olan,
2. Modifiye Wang klinik skoru 6'dan düşük olan,
3. Tekrarlayan hışıltı atakları öyküsü olan ya da astım tanısı almış olan,
4. Prematür olan hastalar,
5. Akut veya kronik renal yetmezliği saptanan,
6. Bilinen ya da yeni tanı almış yapısal kardiyak hastalığı olan,
7. Kronik akciğer hastalığı olan (kistik fibrozis, bronkopulmoner displazi gibi),
8. Tiroid ya da hipofiz bezi hastalığı olan,
9. Nöromüsküler hastalığı olan,
10. Yakın zamanda steroid tedavisi alan hastalar olarak belirlenmiştir.

3.2. HASTA VERİLERİNİN KAYDEDİLMESİ ve DEĞERLENDİRME YÖNTEMİ

Belirlenen çalışma ölçütlerine uyan ve gerekli tüm verileri eksiksiz olarak tamamlanan 37 hasta çalışma grubuna alınmıştır. Bronşiyolit takip formu oluşturularak çalışma grubuna alınan tüm hastaların verileri standart olarak kaydedilmiştir. Bu forma tüm olguların kimlik bilgileri, başvuru saatleri, şikayetleri, fizik muayene bulguları, özgeçmiş ve soygeçmiş bilgileri, modifiye Wang klinik skorları, nazofarengeal sürüntüde viral seroloji (RSV) sonuçları, vital bulguları, serum BNP düzeyleri, kapiller kan gazı, tam kan sayımı, CRP ve biyokimya tetkik sonuçları, direk akciğer grafisinde çift taraflı havalanma artışı ve peribronşiyal belirginleşme dışındaki patolojik bulgular (atelektazi, pnömonik infiltrasyon, hava kaçağı gibi), ekokardiyografi ölçüm sonuçları, uygulanan tüm tedavi ve girişimler, hastanede yatış süreleri ve sonuçları kaydedilmiştir (EK A: Hasta Veri Formu). Tüm hastaların PA akciğer grafileri, bir pediyatrik radyolog tarafından tek kör olarak değerlendirilmiştir. Her hastanın PA akciğer grafi üzerinden kardiyotorasik oran hesaplanıp kaydedilmiştir.

Çalışma grubundaki hastaların ekokardiyografi ölçüm sonuçlarını karşılaştırmak amacıyla çocuk kardiyoloji polikliniğine masum üfürüm nedeniyle yönlendirilmiş olan ve herhangi bir yapısal ya da fonksiyonel kardiyak sorunu saptanmayan 40 sağlıklı çocuktan “ekokardiyografi kontrol grubu” oluşturulmuştur. Diğer yandan, serum BNP sonuçlarını karşılaştırmak için çocuk polikliniğine basit şikayetlerle başvuran, eşlik eden ek hastalığı olmayan ve hekim tarafından rutin kan tetkiki istenmiş olan yaşları yaklaşık 1-24 ay arasında değişen toplam 52 çocuğun serum artıkları kullanılarak “BNP kontrol grubu” oluşturulmuştur.

3.2.1. Serum BNP Düzeyi İçin Örnek Alımı ve Çalışma Tekniği

Çalışma grubundaki hastaların serum BNP düzeyleri için gerekli kan örneği, acil servise başvuru sonrası ilk 2 saat içinde elde edilmiştir. Ölçüm için gerekli olan serum, hastalara ek bir girişim ve kan alma işlemi yapılmaksızın, acil servis izlemi sırasında damar yolu erişimi ve kan tetkiklerinin alınması aşamasında elde edilmiştir. Hastaların hemogram

tetkiki için vakumlu Etilen Diamin Tetra Asetik Asitli (EDTA) tüpe alınmış olan ve çalışma sonrasında artık kalan kan, 4000 rpm/10 dk santrifüj edilip biyokimya laboratuvarında -80°C'de dondurulmuştur. Çalışma günü 37 hastadan oluşan çalışma grubu ile 52 kişilik BNP kontrol grubunun plazmaları eritilerek, serum BNP ölçümü 100 kuyucuklu Abbot Architect BNP Reagent Kit ile Kemiluminesans Mikropartikül İmmunassay Yöntemi kullanılarak Abbot architect ci4100 biyokimya otoanalizatöründe çalışılmıştır. Kalp yetmezliği için serum BNP eşik değeri 100 pg/ml olarak kabul edilmiştir.

3.2.2. RSV Antijeni İçin Örnek Alımı ve Çalışma Tekniği

Çalışma grubundaki hastalarda bronşiyolit etkeni olarak RSV'nin tespiti için acil serviste izlemleri sırasında nazofarengeal sürüntüleri alınmıştır. İşlem sırasında hastalar sırtüstü pozisyonda yatırılıp, elleri ve başı bir yardımcı tarafından sabitleştirilmiştir. Eküvyon çubuğu ile burundan girilerek nazofarenkten iki-üç tur döndürülerek sürüntü örneği elde edilmiştir. Alınan sürüntü örnekleri hiç bekletilmeden oda ısısında bulunan BD Directigen EZ RSV kit ile çalışılmıştır. Üzerinde nazofarengeal sürüntü örneği bulunan eküvyon çubuğu, içinde 2 ml serum fizyolojik bulunan tüplere sokulup karıştırılmış, oluşan karışımdan 0,25 ml alınarak içinde 3 damla Reaktan E bulunan tüplere konulmuştur. Sonrasında tüplere filtreli uçları takılarak, içlerindeki materyallerin birbirlerine karışması sağlanmıştır. BD RSV ölçüm cihazına 3 damla bu karışımdan damlatılmıştır. Sonuçlar 5-60 dk içinde okunmuştur. T (Test) ve C (kontrol) bölgelerinde kırmızı-mor renkli çizgiler oluşması durumunda RSV antijeni pozitif olarak kabul edilmiştir. Sadece C bölgesinde mor renkli çizgi oluşması durumunda RSV antijeni negatif olarak kabul edilmiştir. Sadece T bölgesinde kırmızı-mor renkli çizgi oluşması ise tekrarlanması gereken test olarak yorumlanmıştır.

3.2.3. Ekokardiyografi İncelemesi ve Yapılan Ölçümler

Çalışma grubundaki tüm hastaların acil servise başvurusundan sonraki ilk 24 saat içinde ekokardiyografik değerlendirmeleri iki pediatrik kardiyoloji uzmanı tarafından General Electronics marka Vivid model ekokardiyografi

cihazı kullanılarak M mod 2 boyutlu, renkli doppler yöntemiyle gerçekleştirilmiştir. Sol ventrikül boyutları (LVIDd ve LVIDs) parasternal uzun aksta M mod kullanılarak ölçülmüştür. Sol ventrikül sistolik fonksiyonlarını gösteren ejeksiyon fraksiyonu (%EF) ve kısalma fraksiyonu (%Fs) değerleri ise LVIDd ve LVIDs parametreleri kullanılarak Teicholz formülasyonu ile hesaplanmıştır (Teichholz, Cohen, Sonnenblick, & Gorlin, 1974).

3.3. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Çalışma ve kontrol gruplarının yaş ve cinsiyet gibi demografik özellikleri belirlenerek gruplar arasında karşılaştırılmıştır.

Çalışma grubu ile kontrol grubunun ortalama BNP değerleri belirlenerek karşılaştırılmıştır. Çalışma grubundaki hastalar BNP düzeyi normal olan hastalar (≤ 100 pg/ml) ve BNP düzeyi yüksek olan hastalar olarak (>100 pg/ml) 2 alt gruba ayrılarak vital bulgular, laboratuvar sonuçları, radyolojik bulgular ve klinik seyir açısından karşılaştırılmıştır. Ekokardiyografik ölçüm sonuçları (%EF, %Fs) çalışma alt grupları ve kontrol grubu arasında karşılaştırılarak sonuçlar değerlendirilmiştir.

Hastaların klinik seyrini öngörme açısından BNP yüksekliğinin yol gösterici bir belirteç olup olmadığını araştırmak için BNP düzeyi yüksek olan hastalar ile BNP düzeyi normal olan hastalar aşağıdaki parametreler açısından karşılaştırılmıştır:

1. Yoğun bakım yatışı,
2. Yoğun bakım yatış süresi,
3. Hastanede toplam yatış süresi,
4. Noninvazif/invazif mekanik ventilasyon ihtiyacı,
5. Hastane içi mortalite.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma

uygunluğu Shapiro Wilks testi ile değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Mann Whitney U test kullanılmıştır. Normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanılmıştır. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki Kare testi, Fisher's Exact test, Fisher Freeman Halton test ve Continuity (Yates) düzeltmesi kullanılmıştır. Parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Spearman's rho korelasyon testi kullanılmıştır. Anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Çalışma Ekim 2014-Ağustos 2017 tarihleri arasında yaşları 1,10 ile 23,8 ay arasında değişmekte olan, 56'sı (%43,4) kız ve 73'ü (%56,6) erkek olmak üzere toplam 129 çocuk ile yapılmıştır. Çocukların yaşları ortalaması $10,41 \pm 6,29$ aydır.

Çalışma ve kontrol grupları arasında yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1: Çalışma ve kontrol grupları arasında demografik özelliklerin değerlendirilmesi

	Çalışma grubu (n=37)	Kontrol grubu (n=92)	p
	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
Yaş (ay)	6,19±4,94	7,44±3,85	¹0,173
Cinsiyet <i>n (%)</i>			
Kız	14 (%37,8)	42 (%45,7)	²0,540
Erkek	23 (%62,2)	50 (%54,3)	

¹Student t Test; ²Continuity (Yates) Düzeltmesi; * $p < 0,05$; Ort, ortalama; SS, standart sapma

Çalışma grubunun ortalama BNP düzeyi normal sınırlarda olmakla birlikte, benzer yaş ve cinsiyetlerdeki sağlıklı çocuklardan oluşan kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p:0,001$; $p < 0,05$). BNP düzeyi, 37 hastanın sadece 6'sında (%16,21) eşik değer olan 100 pg/ml'den daha yüksek saptanmıştır ($103,1$ pg/ml ile $277,5$ pg/ml arasında) (Tablo: 4.2).

Tablo 4.2: Hasta ve BNP kontrol grupları arasında BNP düzeyinin değerlendirilmesi (pg/ml)

	BNP düzeyi
	Ort±SS (medyan)
Hasta grubu (n=37)	61,75±65,15 (40,9)
BNP kontrol grubu (n=52)	13,99±8,79 (9,9)
p	0,001*

Mann Whitney U Test, * $p < 0,05$, Ort, ortalama; SS, standart sapma

Çalışma grubunda yer alan 37 hastada klinik olarak kalp yetersizliği düşündürülen bulgular saptanmamış, direk akciğer grafilerinde kardiyomegali tespit edilmemiştir ve hasta grafilerinde kardiyotorasik oran %50'nin altında bulunmuştur. EKG incelemelerinde geçici sinüs taşikardisi dışında herhangi bir ritim bozukluğu saptanmamıştır.

Çalışma grubundaki hastaların hiçbirinde sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu saptanmamıştır. Hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubunun %EF ve %Fs ortalama değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo: 4.3).

Tablo 4.3: Ekokardiyografik ölçüm sonuçlarının çalışma grubu ve kontrol grubu arasında karşılaştırılması

Ekokardiyografi parametreleri	Çalışma grubu (n=37)	Kontrol grubu (n=40)	P
	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
%EF	70,94±5,66	69,83±4,61	0,343
%Fs	37,89±4,49	37,56±3,96	0,735

¹Student t Test; * $p<0,05$; Ort, ortalama; SS, standart sapma

Ekokardiyografik incelemede, çalışma grubunda yer alan 37 hastanın hiçbirinde sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu saptanmamıştır. Sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının göstergesi olan %EF ve %Fs değerleri açısından sağlıklı kontrol grubu, çalışma grubundaki BNP düzeyi normal (≤ 100 pg/ml) ve BNP düzeyi yüksek (>100 pg/ml) olan hasta grupları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo: 4.4).

Tablo 4.4: Ekokardiyografik ölçüm sonuçlarının BNP düzeyi yüksek ve BNP düzeyi normal olan çalışma alt grupları ve kontrol grubu arasında karşılaştırılması

Ekokardiyografi parametreleri	BNP normal olan grup (n=31)	BNP yüksek olan grup (n=6)	Kontrol grubu (n=40)	P
	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
%EF	71,48±5,52 (72)	68,17±6,11 (65)	69,83±4,61 (69,5)	0,214
%Fs	38,39±4,1 (38)	35,33±5,96 (35,5)	37,56±3,96 (37)	0,435

Kruskal Wallis Test; * $p<0,05$; %EF, ejeksiyon fraksiyonu; %Fs, kısaltma fraksiyonu; Ort, ortalama; SS, standart sapma

Bulgular

BNP düzeyi yüksek olan grubun yaş değerleri, BNP düzeyi normal olan grubun değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p:0,018$; $p<0,05$). Ancak yapılan korelasyon analizinde BNP düzeyi ile yaş arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($r:0,083$; $p:0,439$). BNP düzeyi normal ve yüksek olan gruplar arasında cinsiyet dağılım oranları açısından da anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo: 4.5).

Tablo 4.5: BNP düzeyi yüksek ve BNP düzeyi normal olan hastaların demografik özelliklerin değerlendirilmesi

	BNP düzeyi normal	BNP düzeyi yüksek	P
	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
Yaş (ay)	6,74±4,92 (4,9)	3,36±4,36 (1,3)	10,018*
Cinsiyet <i>n (%)</i>			
Kız	12 (%38,7)	2 (%33,3)	21,000
Erkek	19 (%61,3)	4 (%66,7)	

¹Student t Test; ²Fisher's Exact Test; * $p<0,05$; Ort, ortalama; SS, standart sapma

BNP düzeyi normal ve yüksek olan hastalar vital bulgular, laboratuvar sonuçları ve PA akciğer grafisi bulguları açısından karşılaştırıldığında; dakika solunum sayısı, nabız/dakika, SpO₂, ateş, sistolik arteriyel basınç (SAB) ve diastolik arteriyel basınç (DAB) değerleri açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). Ancak BNP düzeyi yüksek olan hastaların ortalama pH değerleri daha düşük, pCO₂ değerleri ise daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p:0,037$ ve $p:0,005$; $p<0,05$). Diğer laboratuvar parametreleri, PA akciğer grafisi bulguları ve nazal sürüntüde RSV pozitifliği açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$; Tablo 4.6). BNP normal olan ve BNP yüksek olan gruplar arasında modifiye Wang solunum skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.6: BNP düzeyi yüksek ve BNP düzeyi normal olan hastaların vital bulgular, laboratuvar sonuçları ve radyolojik bulgular açısından değerlendirilmesi

	BNP düzeyi normal	BNP düzeyi yüksek	P
	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
Nazal sürüntü RSV			
Negatif	21 (%67,7)	2 (%33,3)	10,173
Pozitif	10 (%32,3)	4 (%66,7)	
Wang solunum skoru			
≤10	17 (%54,8)	2 (%33,3)	30,405
>10	14 (%45,2)	4 (%66,7)	
Vital bulgular			
Solunum sayısı (dk)	65±9,41 (65)	65,67±12,99 (65)	21,000
Nabız (dk)	159,65±29,23 (163)	167,5±18,91 (170)	20,620
SpO2	91,45±4,24 (92)	89,83±6,08 (88)	20,352
Ateş (C°)	36,82±0,75 (36,6)	36,77±0,59 (36,7)	20,967
SAB (mmHg)	103,71±12,88 (100)	88,5±16,26 (88,5)	20,303
DAB (mmHg)	64,71±10,98 (65)	67±24,04 (67)	20,769
Kan gazı parametreleri			
pH	7,36±0,05 (7,4)	7,27±0,05 (7,3)	20,005 *
pCO2	42,12±8,88 (42,1)	54±13,19 (52)	20,037 *
HCO3	22,62±2,81 (22,1)	22,63±2 (22,3)	20,837
Laktat	2,26±1,43 (2)	2,65±1,2 (2,7)	20,353
Hemogram parametreleri			
Hemoglobin	10,77±1,27 (10,9)	11,56±1,67 (11,1)	20,530
Lökosit	13021,43±4389,07 (12700)	15500±10527,35 (11200)	20,980
Trombosit	379200±144530,95 (359500)	316800±76040,78 (273000)	20,315
Biyokimya parametreleri			
CRP	1,15±1,51 (0,4)	0,53±1 (0,03)	20,199
Üre	17,57±7,55 (19)	11,6±9,81 (11)	20,106
Kreatinin	0,4±0,08 (0,4)	0,4±0,03 (0,39)	20,860
Sodyum	137,86±2,59 (138)	136,8±3,56 (135)	20,404
Patolojik akciğer grafisi			
Yok	17 (%54,8)	4 (%66,7)	31,000
İnfiltrasyon	12 (%38,7)	2 (%33,3)	
Atelektazi	2 (%6,5)	0 (%0)	

¹Fisher's Exact Test; ²Mann Whitney U Test; ³Fisher Freeman Halton Test; *p<0,05; SAB, sistolik arteriyel basınç; DAB, diastolik arteriyel basınç; SpO2, periferik oksijen saturasyonu; HCO3, bikarbonat; pH, hidrojen iyon konsantrasyonu; pCO2, parsiyel karbondioksit basıncı; CRP, C-reaktif protein; Ort, ortalama; SS, standart sapma

BNP düzeyi normal ve yüksek olan hastalar hastalık seyri açısından karşılaştırıldığında; invazif ve noninvazif mekanik ventilasyon ihtiyacı ve hastane içi mortalite açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). BNP düzeyi yüksek olan hastaların ortalama hastanede yatış süresi BNP düzeyi normal saptanan hastalardan daha uzun olmakla birlikte, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($12,5\pm 13,98$ güne karşılık $6,71\pm 5,27$ gün; $p:0,134$). Benzer şekilde ortalama yoğun bakımda yatış süresi, BNP düzeyi yüksek olan grupta daha uzun olmakla birlikte, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($6\pm 14,7$ güne karşılık $1,68\pm 5,44$ gün; $p:0,847$). Ancak yapılan korelasyon analizinde BNP düzeyi yüksekliği ile hastane yatış süresi ($r:0,286$; $p:0,007$) ve yoğun bakım yatış süresi ($r:0,645$; $p:0,000$) arasında pozitif yönlü bir ilişki tespit edilmiştir (Tablo 4.7).

Tablo 4.7: BNP düzeyi yüksek ve BNP düzeyi normal olan hastaların hastalık seyri açısından değerlendirilmesi

	BNP düzeyi normal	BNP düzeyi yüksek	P
	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
Yoğun bakım yatış			
Yok	26 (%83,9)	5 (%83,3)	10,000
Var	5 (%16,1)	1 (%16,7)	
Yoğun bakımda yatış süresi (gün)	1,68±5,44 (0)	6±14,7 (0)	20,847
Hastanede toplam yatış süresi (gün)	6,71±5,27 (6)	12,5±13,98 (7)	20,134
Noninvazif mekanik ventilasyon ihtiyacı			
Yok	17 (%58,6)	2 (%33,3)	10,379
Var	12 (%41,4)	4 (%66,7)	
İnvazif mekanik ventilasyon ihtiyacı			
Yok	26 (%89,7)	5 (%83,3)	10,546
Var	3 (%10,3)	1 (%16,7)	
Exitus			
Yok	30 (%96,8)	6 (%100)	11,000
Var	1 (%3,2)	0 (%0)	

¹Fisher's Exact Test; ²Mann Whimney U Test; ³Fisher Freeman Halton Test; * $p<0,05$; Ort, ortalama; SS, standart sapma

TARTIŞMA ve SONUÇ

5.1. TARTIŞMA

Akut bronşiyolit, süt çocukluğu döneminde en sık görülen alt solunum yolu hastalığıdır. RSV başta olmak üzere pek çok viral etkene bağlı olarak gelişen bu hastalık sırasında, sıklığı tam bilinmemekle birlikte, farklı derecelerde kardiyak etkilerin geliştiği bildirilmektedir. Bu kardiyak etkilenmenin, subklinik elektriksel ve fonksiyonel miyokardiyal fonksiyon bozukluğundan, ciddi ileti bozuklukları ve yaygın miyokardiyal hasara kadar farklı derecelerde gelişebildiği bilinmektedir [191] [188] [189] [190] [314]. Bu nedenle, akut bronşiyolit tanısı alan hastalarda gelişebilecek olan kardiyak etkilenmenin klinik olarak atlanmaması ve erken dönemde tespit edilebilmesi çok önemlidir.

Kalp yetersizliğinin klinik bulguları arasında yer alan taşipne, taşikardi, beslenmede azalma, yorgunluk gibi belirti ve bulgular, bronşiyolit tanısı alan pek çok hastada görülebilir. Pnömoninin eşlik ettiği ve akciğer oskültasyonunda raller duyulan hastalarda kalp yetmezliğinin ayırıcı tanısı daha da zorlaşabilir. Son yıllarda serum BNP, erişkinlerden sonra çocuk hastalarda da akut kardiyak hastalıkların tanısını, prognozunu ve tedaviye yanıtını belirlemede özgün bir biyobelirteç olarak daha yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır [3] [4] [5] [6] [7] [315].

Orta ağır bronşiyolitli 37 hastanın kardiyak fonksiyonlar ve bazal serum BNP düzeyi açısından değerlendirildiği çalışmamızda; hastaların ortalama

BNP düzeyi, normal sınırlar içinde olmakla birlikte, sağlıklı çocukların ortalama BNP düzeyine göre yaklaşık dört buçuk kat daha yüksek saptanmıştır (61,75±65,15 pg/ml'ye karşılık 13,99±8,79 pg/ml, p:0,001; p<0,05).

BNP düzeyi 37 hastanın sadece 6'sında (%16,21) eşik değer olan 100 pg/ml'den yüksek bulunmuştur (103,1 pg/ml ile 277,5 pg/ml arasında). Hastalar ekokardiyografi ile sol ventrikül sistolik fonksiyonu açısından %EF ve %Fs ölçümleri ile değerlendirildiğinde, hiçbir hastada sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu saptanmamıştır. BNP düzeyi normal ve yüksek olan hasta alt gruplarının %EF ve %Fs değerleri arasında da anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu sonuç, 6 hastamızda saptanan ılımlı serum BNP artışının miyokard fonksiyon bozukluğu dışında başka nedenlerden dolayı gelişmiş olduğunu düşündürmüştür.

Akut bronşiyolitli hastalardaki BNP düzeyi üzerine yapılan çalışmalardan bir tanesi Danishmend ve ark.nın [13] gerçekleştirdiği bir çalışmadır. Bu çalışmada hastaneye yatırılarak izlenen 0-2 yaş aralığında olan 27 hastadan ANP, NT-proBNP, ADH nörohormonlarının düzeyleri ve bunların birbirleri ile olan ilişkisini belirlemek için 5 gün boyunca günlük kan örnekleri alınmıştır. Yükselmiş ventriküler diyastolik sonu hacim ve basınç karşısında ventriküllerden salınma özelliği olan NT-proBNP'nin, ciddi akciğer hiperinflasyonu ve devam eden hipoksi karşısında akut bronşiyolitli hastalarda nasıl etkilendiğini izlemişlerdir. Akciğer hiperinflasyonu nedeniyle sistemik venöz dönüşün zayıflayarak sol ve sağ atriyumun önyükünün azalmasıyla ventriküler volümün artmasının, düşük BNP düzeylerine neden olacağı düşünülse de sonuçta serum NT-proBNP düzeylerinin başvuru anından 5. gün sonuna kadar yüksek seyrettiği tespit edilmiştir. Bizim elde ettiğimiz sonuçla uyumlu olarak bu çalışmada, bronşiyolitli 27 hastada ortalama bazal NT-proBNP değerleri (996,0 ± 570,2 fmol/mL) kontrol grubu değerlerinden (552,7 ± 264,7 fmol/mL) anlamlı olarak yaklaşık 2 kat daha yüksek bulunmuştur. Ancak BNP yüksekliği nedenleri konusunda yorum yapılmamış ve hastaların kardiyak fonksiyonları değerlendirilmemiştir.

Literatürde, pediatrik popülasyon üzerinde gerçekleştirilen serum BNP düzeyleri ile ilgili çalışmalar, çoğunlukla pediatrik kalp hastalıklarındaki BNP düzeylerini belirlemek, bu düzeylerin tedavi sürecinde nasıl etkilendiğini izlemek ve BNP'nin prognostik değerini ölçmek üzerine gerçekleştirilmiştir [8] [316] [6]. İzole bronşiyolit ve akciğer hastalıklarında saptanan BNP düzeyleri, daha çok kardiyak hastalıklarda BNP düzeylerini ortaya çıkarmak için yapılan araştırmalar sonucu elde edilmiştir. Bu araştırmalarda akciğer hastalıkları karşılaştırma grubu olarak kullanılmıştır. Dolayısıyla, akciğer hastalıkları odaklı BNP düzeyleri ile ilgili yapılan çalışmaların sayısı oldukça azdır.

Şahingözlü ve ark.nın [315] çalışmasında solunum sıkıntısı ile acil servise başvuran, 49'unda izole bronşiyolit ve 19'unda konjenital kalp hastalığı ve beraberinde akut bronşiyolit tespit edilen toplam 68 hastanın bazal BNP düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışma sonucunda izole bronşiyolitli hastaların ortalama BNP düzeylerinde, çalışmamızın sonucuyla benzer olarak, hafif bir artış olduğu saptanmıştır (118,9±219,5 pg/mL). Ancak konjenital kalp hastalığı ve beraberinde bronşiyolit hastalığı olanların ortalama BNP düzeyi izole akut bronşiyolitli hastalara göre anlamlı yüksek bulunmuştur (841,2 ± 1475,8 pg/mL). Ekokardiyografik incelemede kardiyak hastalığın eşlik ettiği olguların ortalama %EF değerinin izole bronşiyolitli hastalardan daha düşük olduğu saptanmıştır. Ayrıca BNP düzeyi üzerinde solunumla ilişkili parametrelerin (solunum skoru, oksijen saturasyonu gibi) etkisi olmadığı bildirilmiştir.

Solunum sıkıntısı ile hastaneye başvuran ve etyolojisinde kardiyak ve pulmoner hastalık tespit edilen çocukların ortalama serum BNP düzeylerinin sağlıklı çocuklarla karşılaştırıldığı diğer çalışmalarda, bizim çalışmamızda da tespit ettiğimiz üzere, pulmoner hastalıklarda sağlıklı kontrol grubu düzeylerine göre hafif yüksek saptanmıştır. Ayrıca kardiyak hastalık grubunda saptanan ortalama serum BNP düzeylerinin, pulmoner hastalıklara göre çok daha yüksek seviyede olduğu tespit edilmiştir [8] [316]. Melike ve ark. [316], kalp yetmezliği ile akciğer hastalıklarını ayırtetmek üzere, serum BNP eşik değerini 726 pg/ml olarak bulmuşlardır.

Nevo ve ark.nın [225] çalışmasında acil servise başvuran, yaşları 2 ay-14 yaş arasında değişen, daha önce bilinen kalp rahatsızlığı olmayan ve çoğu gastroenterit, dehidratasyon, solunum yolu enfeksiyonu, ateşli enfeksiyöz hastalıklar, karın ağrısı ve atralji gibi kardiyak dışı hastalıklara sahip olan çocukların ortalama serum NT-proBNP düzeyleri akut kardiyak hastalığı olan çocuklar ile karşılaştırılmıştır. Kardiyak dışı hastalığı olan bu çocukların ortalama serum BNP düzeyleri (292 ± 417 pg/ml), sağlıklı çocukların düzeylerinden (109 ± 95 pg/ml) anlamlı yüksek, ancak kardiyak hastalıklara sahip çocukların düzeylerine ($50,229 \pm 70,127$ pg/ml) göre oldukça düşük saptanmıştır. Bu çalışmada kardiyak ve kardiyak dışı hastalıkların ayırımında serum NT-proBNP eşik değeri 415 pg/ml olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada kalp dışı hastalıkları olan çocukları ekokardiyografi ile değerlendirilmemiş, dolayısıyla kalpte subklinik fonksiyon bozukluğu yapabilecek durumlar hakkında yorum yapılmamıştır. Çoğu ateşli olan bu hastalardaki NT-proBNP yüksekliğinin olası nedenleri olarak; ateşe bağlı artan kardiyak debi sonucunda miyositlerden BNP salınımının uyarılabileceği, yine dolaşımda artan proinflamatuvar sitokinlerin ve stres hormonlarının BNP sentezini arttırabileceği yorumu getirilmiştir. Bizim çalışmamızda, hastaların bronşiyolit dışında bu çalışmada söz edilen ve BNP yüksekliğine neden olabilecek ek bir hastalığı bulunmamaktadır. 37 hastanın 6'sında (%16) yüksek ateş saptanmış, BNP'si yüksek ve normal saptanan hastaların vücut sıcaklıkları arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Sistemik enflamatuvar yanıt, sepsis ve septik şoklu hastalarda sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu olmaksızın serum BNP düzeylerinin yükseldiğini gösteren erişkin çalışmaları mevcuttur [317] [318] [319]. Kesin bilinmemekle birlikte lipopolisakkarit ve proinflamatuvar sitokinlerin kardiyomiyositlere direk toksik etki göstererek BNP transkripsiyon ve translasyonunu artırabileceği düşünülmektedir [320]. Çalışmamızda, hastaların hiçbirinde klinik olarak şok tablosu saptanmamıştır. Hemodinami ve doku perfüzyonunun göstergesi olan kan basıncı, nabız ve serum laktat değerleri açısından BNP düzeyi yüksek ve normal hastalar arasında farklılık tespit edilmemiştir. Ancak akut bronşiyolitlerde RSV gibi birçok viral etkenin de proinflamatuvar sitokinleri aktive edebileceği

bilinmektedir [67] [68] [321] [319]. Bu nedenle hastalarımızda saptanan hafif düzeyde BNP artışında viral etkenlere bağılı sitokin uyarısının rol oynayabileceğı düşünölmüştür.

Serum BNP düzeyinde artışa yol açabilecek diğere önemli bir neden, renal klirensin azaldığı durumlardır. Renal fonksiyon bozukluğı olan hastalarda BNP düzeyinin arttığı gösterilmiştir [224] [322]. Çalışmamızda renal hastalığı olan çocukların dışlanmış olması, BNP düzeyi yüksek ve normal olarak saptanan hastaların üre ve kreatinin değerleri arasında farklılık saptanmaması nedeniyle BNP artışının renal klirens azalması ile açıklanamayacağı düşünölmüştür.

Diğere yandan, yapılan bir çalışmada sol ventriköl fonksiyon bozukluğı olmaksızın hafif bronşiyolitlerde bile pulmoner arter basıncın yükseldiğı ve ağır bronşiyolitlerde ekokardiyografi ile saptanabilecek subklinik sağ ventriköl fonksiyon bozukluğı saptanabileceğı bildirilmiştir [323]. Ancak bu fonksiyon bozukluğunun nedeni myokardiyal hasara bağlanmamıştır. Bununla beraber Bardi-Peti ve Ciofu'nun [324] çalışmasında özellikle bronkoobstrüktif patolojilerden olan bronşiyolitte PAH saptandığı ve PAH'ın akciğerde oluşan hiperinflasyonun pulmoner damarlar üzerine olan mekanik etkisi sonucu meydana gelebileceğı vurgulanmıştır. Bununla birlikte, öncesinde yapısal kalp hastalığı olmayan ve mekanik ventilatörde izlenen ağır bronşiyolitli hastaları değerlendiren bir çalışmada, hastaların % 75'inde PAH ve triküspit regürjitasyon tespit edilmiştir [325]. Ancak bu çalışmaların hiçbirinde PAH ve sağ ventriköl fonksiyon bozukluğı ile BNP düzeyi arasındaki ilişki incelenmemiştir. Çalışmamızda hastaların pulmoner arter basınçları ve sağ ventriköl fonksiyonları ekokardiyografi ile değerlendirilmemiş, bu nedenle BNP yüksekliğı ile ilişkisine yönelik bir yorum yapılmamıştır.

Kardiyak dışı hastalıklarda BNP yüksekliğinin prognoz üzerine olan etkilerini araştıran bir takım çalışmalar yapılmıştır. Pulmoner hastalıkları olan erişkinler üzerinde yapılan bir çalışmada, pnömonili hastaların serum BNP değerleri akut bronşitli ve KOAH'lı hastaların değerlerinden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ancak, BNP yüksekliğinin hastalık seyri üzerine belirgin etkisi saptanmamıştır [326]. BNP yüksekliğinin yetişkin

sepsis ve septik şoklu hastalarda prognostik değeri hakkında farklı sonuçlar öne süren çalışmalar vardır. Bir çalışmada, erişkin sepsis ve septik şoklu hastalarda plazma BNP değerleri anlamlı olarak yüksek saptanmış ve BNP yüksekliğinin septik şokun klinik ağırlığı ve mortalite riski açısından iyi bir gösterge olabileceği ileri sürülmüştür [327]. Bir diğer çalışmada ise, erişkin sepsis ve septik şoklu hastalarda plazma BNP değerlerinin anlamlı olarak yüksek bulunduğu, ancak BNP yüksekliğinin hastane ya da yoğun bakımda yatış süresi ve mortalite açısından prognostik önemi olmadığı bildirilmiştir [328].

Kalp yetmezliği olmaksızın izole akut bronşiyolitli çocuklarda serum BNP'nin hastalık seyri üzerinde prognostik değerini gösteren bir çalışma literatürde bulunamamıştır. Sahingozlu ve ark. [315] 'nın izole bronşiyolit ya da bronşiyolite eşlik eden kardiyopatisi olan hastalardan oluşan karma bir grup üzerinde yaptığı bu çalışmada; BNP düzeyi ile solunum sayısı ($\leq 40/\text{dk}$ ile $>40/\text{dk}$ olması), oksijen satürasyonu ($\geq\%92$ ile $<\%92$ olması) hastanede yatış süresi (≥ 10 gün ile <10 gün olması) ve solunum skoru (hafif-orta ile ağır olması) arasında ilişki saptanmadığı bildirilmiştir. Sadece izole bronşiyoliti olan hastalar üzerinde gerçekleştirilen çalışmamızda, bu çalışma sonuçlarına benzer şekilde, BNP düzeyi ile Wang solunum skoru ve vital bulgular (vücut sıcaklığı, solunum sayısı, nabız, kan basıncı, oksijen satürasyonu) arasında ilişki saptanmamıştır. Ancak BNP düzeyi yüksek olan hastaların bazal kan gazı incelemesinde daha yüksek ortalama $p\text{CO}_2$ değerlerinin olması dikkat çekici bulunmuştur. Buradan hareketle, orta-ağır bronşiyolitli hastalarımızda miyokard fonksiyon bozukluğu olmaksızın görülen BNP artışının, hastalığa bağlı pulmoner etkilenme ve gaz değişimindeki bozulmanın derecesi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Hastalık seyri açısından karşılaştırıldığında ise; hastaların bazal BNP düzeyi ile invazif ve/veya noninvazif mekanik ventilasyon ihtiyacı ve süresi ve hastane içi mortalite arasında ilişki saptanmamıştır. BNP düzeyi yüksek olan hastaların ortalama hastanede yatış süresi ve yoğun bakımda yatış süresi, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, BNP düzeyi normal olan hastalardan daha uzun bulunmuştur. Yapılan korelasyon analizinde ise; BNP düzeyi ile toplam hastanede yatış ve yoğun bakımda yatış süreleri

arasında pozitif yönlü bir ilişki saptanmıştır. Bu sonuç, bazal BNP düzeyinin orta-ağır bronşiyolitli hastalarda hastalık seyrini öngörmeye potansiyel bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir. Bu konuda daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

5.2. TEZİN KISITLILIKLARI

1. Hastalık sürecinde seri BNP ölçümleri alınmamıştır. Bu nedenle BNP düzeylerinin klinik süreçteki değişimi konusunda yorum yapılamamıştır.
2. Çalışmamızda hastalar sol ventrikül sistolik fonksiyonları açısından değerlendirilmiştir. Hastaların sağ ventrikül fonksiyonları ve BNP ile ilişkisi konusunda yorum yapılamamıştır.
3. Çalışmamız sadece orta-ağır izole bronşiyolitli hastalar üzerinde gerçekleştirildiği için dışlama ölçütlerinin kapsamı geniş tutulmuştur. Bu nedenle hasta sayısı istenenden daha sınırlı kalmıştır.

5.3. SONUÇ

Orta-ağır bronşiyolitli 37 hastanın kardiyak fonksiyonlarının ve serum BNP düzeylerinin değerlendirildiği çalışmamızda;

1. Klinik olarak belirgin kalp yetersizliği bulguları ya da ileti bozukluğu olan hasta saptanmamıştır.
2. Akut bronşiyolitli hastaların ortalama bazal BNP düzeyleri, normal sınırlar içinde olmakla birlikte, sağlıklı kontrol grubuna göre dört buçuk kat yüksek saptanmıştır (hasta grubu BNP seviyesi: 61,75 pg/ml; kontrol grubu BNP seviyesi: 13,99 pg/ml). Hastaların %16,2'sinde BNP düzeyinde hafif artış olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgu, akut bronşiyolitli çocuklardaki ortalama BNP düzeyinin sağlıklı çocuklara göre daha yüksek olduğunu göstermektedir.
3. Hastalar subklinik miyokard disfonksiyonu açısından ekokardiyografi ile %EF ve %Fs ölçümleri yapılarak değerlendirilmiştir. Sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, ne BNP düzeyi normal ne de yüksek olan hastaların sol ventrikül sistolik fonksiyonlarında bozukluk

saptanmamıştır. Bu bulgular, izole bronşiyolitli hastalarda miyokard disfonksiyonu olmaksızın BNP artışı görülebileceğini göstermektedir.

4. BNP düzeyi ile Wang solunum skoru, nazal sürüntüde RSV pozitifliği, akciğer grafisi bulguları, vital bulgular (vücut sıcaklığı, solunum sayısı, nabız, kan basıncı, oksijen satürasyonu), ve laboratuvar değerleri (hemoglobin, lökosit, trombosit, CRP, üre, kreatinin, sodyum) arasında ilişki saptanmamıştır.
5. BNP yüksekliğinin olası nedenleri açısından hastalar değerlendirildiğinde; BNP seviyesi yüksek olan hastaların kan gazındaki ortalama pCO₂ değeri, BNP seviyesi normal olan hastalardan anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu sonuç, orta-ağır bronşiyolitli hastalarımızda miyokard fonksiyon bozukluğu olmaksızın görülen BNP artışının, hastalığa bağlı pulmoner etkilenme ve gaz değişimindeki bozulmanın derecesi ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür.
6. Çalışmamızda, BNP düzeyi normal ve yüksek olan hastalar, hastalık seyri açısından karşılaştırıldığında; hastane ve yoğun bakım yatış ortalama süreleri, BNP yüksek olan grupta daha uzun olmakla birlikte gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. Ancak, BNP düzeyi ile hastanede toplam yatış ve yoğun bakım yatış süreleri arasında pozitif yönlü bir ilişki bulunmuştur. Bu sonuç, BNP'nin orta-ağır bronşiyolitli hastalarda hastalık seyrini öngörmeye potansiyel bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir. Bu konuda daha geniş örneklem sayılı ileriye dönük çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynakça

1. Nelson Textbook of Pediatrics 20. Edition Kliegman, S., St Geme, Schor, *Nelson Textbook of Pediatrics 20. Edition*. 2016: p. 2272-2275.
2. Eisenhut, M., *Extrapulmonary manifestations of severe respiratory syncytial virus infection—a systematic review*. Critical Care, 2006. **10**(4): p. R107.
3. Akcan, A.B. and N. Oygur, *Brain natriuretic peptide and applications in pediatrics/Beyin natriuretik peptid ve pediatriye kullanım alanlari*. The Journal of Current Pediatrics, 2010: p. 67-72.
4. Berger, R., et al., *B-Type Natriuretic Peptide Predicts Sudden Death in Patients With Chronic Heart Failure*. Circulation, 2002. **105**(20): p. 2392-2397.
5. Davis, G.K., et al., *B-type natriuretic peptide in pediatrics*. Clinical biochemistry, 2006. **39**(6): p. 600-605.
6. Hammerer-Lercher, A., et al., *Utility of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide to differentiate cardiac diseases from noncardiac diseases in young pediatric patients*. Clinical chemistry, 2006. **52**(7): p. 1415-1419.
7. Kalra, P.R., S.D. Anker, and A.J.S. Coats, *Water and sodium regulation in chronic heart failure: the role of natriuretic peptides and vasopressin*. Cardiovascular Research, 2001. **51**(3): p. 495-509.
8. Cohen, S., et al., *Amino-terminal pro-brain-type natriuretic peptide: heart or lung disease in pediatric respiratory distress?* Pediatrics, 2005. **115**(5): p. 1347-1350.
9. Koch, A., S. Zink, and H. Singer, *B-type natriuretic peptide in paediatric patients with congenital heart disease*. European Heart Journal, 2006. **27**(7): p. 861-866.
10. Kunii, Y., et al., *Plasma brain natriuretic peptide and the evaluation of volume overload in infants and children with congenital heart disease*. Acta Medica Okayama, 2003. **57**(4).
11. Maher, K.O., et al., *B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of critical heart disease in children*. Pediatrics, 2008. **121**(6): p. e1484-e1488.
12. Sugimoto, M., et al., *The Role of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in the Diagnosis of Congestive Heart Failure in Children ‐ Correlation With the Heart Failure Score and Comparison With B-Type Natriuretic Peptide ‐*. Circulation Journal, 2010. **74**(5): p. 998-1005.
13. Daneshmand, K.A., et al., *Plasma concentration of N-terminal pro-atrial and N-terminal pro-brain natriuretic peptides and fluid balance in children with bronchiolitis*. Journal of Pediatric Intensive Care, 2012. **1**(03): p. 143-151.
14. Ralston, S.L., et al., *Clinical Practice Guideline: The Diagnosis, Management, and Prevention of Bronchiolitis*. Pediatrics, 2014.
15. Yalçın, E., et al., *Türk Toraks Derneği Akut Bronşiyolit Tanı ve Tedavi Uzlaş Raporu 2009*. Türk Toraks Dergisi, 2009. **10**: p. 5-9.
16. Henrickson, K.J. *Viral pneumonia in children*. in *Seminars in Pediatric Infectious Diseases*. 1998. Elsevier.

17. Canducci, F., et al., *Two-year prospective study of single infections and co-infections by respiratory syncytial virus and viruses identified recently in infants with acute respiratory disease*. Journal of medical virology, 2008. **80**(4): p. 716-723.
18. Lakhanpaul, M., et al., *An evidence-based guideline for children presenting with acute breathing difficulty*. Emergency Medicine Journal, 2009. **26**(12): p. 850-853.
19. Lieberthal, A.S., et al., *Diagnosis and management of bronchiolitis*. Pediatrics, 2006. **118**(4): p. 1774-1793.
20. Zorc, J.J. and C.B. Hall, *Bronchiolitis: recent evidence on diagnosis and management*. Pediatrics, 2010. **125**(2): p. 342-349.
21. Bialy, L., et al., *The Cochrane Library and bronchiolitis: an umbrella review*. Evidence-Based Child Health: A Cochrane Review Journal, 2006. **1**(4): p. 939-947.
22. Wohl, M.E.B., *Bronchiolitis*, in *Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children (Seventh Edition)*. 2006, Elsevier. p. 423-432.
23. Gilca, R., et al., *Distribution and clinical impact of human respiratory syncytial virus genotypes in hospitalized children over 2 winter seasons*. J Infect Dis, 2006. **193**(1): p. 54-8.
24. Hall, C.B., et al., *Occurrence of groups A and B of respiratory syncytial virus over 15 years: associated epidemiologic and clinical characteristics in hospitalized and ambulatory children*. J Infect Dis, 1990. **162**(6): p. 1283-90.
25. McConnochie, K.M., et al., *Variation in severity of respiratory syncytial virus infections with subtype*. J Pediatr, 1990. **117**(1 Pt 1): p. 52-62.
26. Papadopoulos, N.G., et al., *Does respiratory syncytial virus subtype influences the severity of acute bronchiolitis in hospitalized infants?* Respir Med, 2004. **98**(9): p. 879-82.
27. Walsh, E.E., et al., *Severity of respiratory syncytial virus infection is related to virus strain*. J Infect Dis, 1997. **175**(4): p. 814-20.
28. Peret, T.C., et al., *Circulation patterns of genetically distinct group A and B strains of human respiratory syncytial virus in a community*. J Gen Virol, 1998. **79 (Pt 9)**: p. 2221-9.
29. *Respiratory syncytial virus activity--United States, 1999-2000 season*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2000. **49**(48): p. 1091-3.
30. Hall, C.B., et al., *The burden of respiratory syncytial virus infection in young children*. N Engl J Med, 2009. **360**(6): p. 588-98.
31. Cane, P.A., *Molecular epidemiology of respiratory syncytial virus*. Rev Med Virol, 2001. **11**(2): p. 103-16.
32. Spence, L. and N. Barratt, *Respiratory syncytial virus associated with acute respiratory infections in Trinidadian patients*. Am J Epidemiol, 1968. **88**(2): p. 257-66.
33. Sung, R.Y., et al., *Seasonal patterns of respiratory syncytial virus infection in Hong Kong: a preliminary report*. J Infect Dis, 1987. **156**(3): p. 527-8.
34. Glezen, W.P., et al., *Risk of respiratory syncytial virus infection for infants from low-income families in relationship to age, sex, ethnic group, and maternal antibody level*. J Pediatr, 1981. **98**(5): p. 708-15.

35. Kimberlin DW, B.M., Jackson MA, Long SS (eds), *Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases. 30th edition.* American Academy of Pediatrics, 2015: p. p. 667-76.
36. Hall, C.B., et al., *Immunity to and frequency of reinfection with respiratory syncytial virus.* J Infect Dis, 1991. **163**(4): p. 693-8.
37. Henderson, F.W., et al., *Respiratory-syncytial-virus infections, reinfections and immunity. A prospective, longitudinal study in young children.* N Engl J Med, 1979. **300**(10): p. 530-4.
38. Stein, R.T., et al., *Respiratory syncytial virus hospitalization and mortality: Systematic review and meta-analysis.* Pediatr Pulmonol, 2017. **52**(4): p. 556-569.
39. Shi, T., et al., *Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study.* Lancet, 2017. **390**(10098): p. 946-958.
40. Geoghegan, S., et al., *Mortality due to Respiratory Syncytial Virus. Burden and Risk Factors.* Am J Respir Crit Care Med, 2017. **195**(1): p. 96-103.
41. Stagliano, D.R., et al., *Children with Down syndrome are high-risk for severe respiratory syncytial virus disease.* J Pediatr, 2015. **166**(3): p. 703-9.e2.
42. Choudhuri, J.A., et al., *Effect of altitude on hospitalizations for respiratory syncytial virus infection.* Pediatrics, 2006. **117**(2): p. 349-56.
43. Munywoki, P.K., et al., *Influence of age, severity of infection, and co-infection on the duration of respiratory syncytial virus (RSV) shedding.* Epidemiol Infect, 2015. **143**(4): p. 804-12.
44. Hall, C.B., et al., *Respiratory syncytial virus infections within families.* N Engl J Med, 1976. **294**(8): p. 414-9.
45. Okiro, E.A., et al., *Duration of shedding of respiratory syncytial virus in a community study of Kenyan children.* BMC Infect Dis, 2010. **10**: p. 15.
46. King, J.C., Jr., et al., *Respiratory syncytial virus illnesses in human immunodeficiency virus- and noninfected children.* Pediatr Infect Dis J, 1993. **12**(9): p. 733-9.
47. Hall, C.B., R.G. Douglas, Jr., and J.M. Geiman, *Quantitative shedding patterns of respiratory syncytial virus in infants.* J Infect Dis, 1975. **132**(2): p. 151-6.
48. Hendley, J.O., R.P. Wenzel, and J.M. Gwaltney, Jr., *Transmission of rhinovirus colds by self-inoculation.* N Engl J Med, 1973. **288**(26): p. 1361-4.
49. Kulkarni, H., et al., *Evidence of Respiratory Syncytial Virus Spread by Aerosol. Time to Revisit Infection Control Strategies?* Am J Respir Crit Care Med, 2016. **194**(3): p. 308-16.
50. Munywoki, P.K., et al., *The source of respiratory syncytial virus infection in infants: a household cohort study in rural Kenya.* J Infect Dis, 2014. **209**(11): p. 1685-92.
51. Hoffman, S.J., F.R. Laham, and F.P. Polack, *Mechanisms of illness during respiratory syncytial virus infection: the lungs, the virus and the immune response.* Microbes Infect, 2004. **6**(8): p. 767-72.

52. Johnson, J.E., et al., *The histopathology of fatal untreated human respiratory syncytial virus infection*. Mod Pathol, 2007. **20**(1): p. 108-19.
53. Aherne, W., et al., *Pathological changes in virus infections of the lower respiratory tract in children*. J Clin Pathol, 1970. **23**(1): p. 7-18.
54. Everard, M.L., et al., *Analysis of cells obtained by bronchial lavage of infants with respiratory syncytial virus infection*. Arch Dis Child, 1994. **71**(5): p. 428-32.
55. Nadal, D., et al., *Isolation of respiratory syncytial virus from liver tissue and extrahepatic biliary atresia material*. Scand J Infect Dis, 1990. **22**(1): p. 91-3.
56. Zlateva, K.T. and M. Van Ranst, *Detection of subgroup B respiratory syncytial virus in the cerebrospinal fluid of a patient with respiratory syncytial virus pneumonia*. Pediatr Infect Dis J, 2004. **23**(11): p. 1065-6.
57. Bowles, N.E., et al., *Detection of viruses in myocardial tissues by polymerase chain reaction*. Journal of the American College of Cardiology, 2003. **42**(3): p. 466-472.
58. Fishaut, M., D. Tubergen, and K. McIntosh, *Cellular response to respiratory viruses with particular reference to children with disorders of cell-mediated immunity*. The Journal of pediatrics, 1980. **96**(2): p. 179-186.
59. Rohwedder, A., et al., *Detection of respiratory syncytial virus RNA in blood of neonates by polymerase chain reaction*. J Med Virol, 1998. **54**(4): p. 320-7.
60. O'Donnell, D.R., et al., *Respiratory syncytial virus RNA in cells from the peripheral blood during acute infection*. J Pediatr, 1998. **133**(2): p. 272-4.
61. Einarsson, O., et al., *Interleukin-11: stimulation in vivo and in vitro by respiratory viruses and induction of airways hyperresponsiveness*. J Clin Invest, 1996. **97**(4): p. 915-24.
62. Garofalo, R.P., et al., *Macrophage inflammatory protein-1alpha (not T helper type 2 cytokines) is associated with severe forms of respiratory syncytial virus bronchiolitis*. J Infect Dis, 2001. **184**(4): p. 393-9.
63. Legg, J.P., et al., *Type 1 and type 2 cytokine imbalance in acute respiratory syncytial virus bronchiolitis*. Am J Respir Crit Care Med, 2003. **168**(6): p. 633-9.
64. Puthothu, B., et al., *Interleukin (IL)-18 polymorphism 133C/G is associated with severe respiratory syncytial virus infection*. Pediatr Infect Dis J, 2007. **26**(12): p. 1094-8.
65. Tripp, R.A., et al., *Peripheral blood mononuclear cells from infants hospitalized because of respiratory syncytial virus infection express T helper-1 and T helper-2 cytokines and CC chemokine messenger RNA*. J Infect Dis, 2002. **185**(10): p. 1388-94.
66. van Bentem, I.J., et al., *RSV-induced bronchiolitis but not upper respiratory tract infection is accompanied by an increased nasal IL-18 response*. J Med Virol, 2003. **71**(2): p. 290-7.
67. Matsuda, K., et al., *Development of interleukin 6 and tumor necrosis factor alpha activity in nasopharyngeal secretions of infants and children during infection with respiratory syncytial virus*. Clin Diagn Lab Immunol, 1995. **2**(3): p. 322-4.

68. Noah, T.L., et al., *Nasal cytokine production in viral acute upper respiratory infection of childhood*. J Infect Dis, 1995. **171**(3): p. 584-92.
69. Smyth, R.L., et al., *Immunological responses to respiratory syncytial virus infection in infancy*. Arch Dis Child, 1997. **76**(3): p. 210-4.
70. Garofalo, R.P., et al., *A comparison of epidemiologic and immunologic features of bronchiolitis caused by influenza virus and respiratory syncytial virus*. J Med Virol, 2005. **75**(2): p. 282-9.
71. Mellow, T.E., et al., *The effect of respiratory syncytial virus on chemokine release by differentiated airway epithelium*. Exp Lung Res, 2004. **30**(1): p. 43-57.
72. Barr, F.E., B.S. Graham, and G.B. Mallory, *Respiratory syncytial virus infection: Treatment*. February 2018.
73. Choi, E.H., et al., *A common haplotype of interleukin-4 gene IL4 is associated with severe respiratory syncytial virus disease in Korean children*. J Infect Dis, 2002. **186**(9): p. 1207-11.
74. Goetghebuer, T., et al., *Genetic predisposition to wheeze following respiratory syncytial virus bronchiolitis*. Clin Exp Allergy, 2004. **34**(5): p. 801-3.
75. Hoebee, B., et al., *Association of severe respiratory syncytial virus bronchiolitis with interleukin-4 and interleukin-4 receptor alpha polymorphisms*. J Infect Dis, 2003. **187**(1): p. 2-11.
76. Hull, J., et al., *Variants of the chemokine receptor CCR5 are associated with severe bronchiolitis caused by respiratory syncytial virus*. J Infect Dis, 2003. **188**(6): p. 904-7.
77. Puthothu, B., et al., *Association between severe respiratory syncytial virus infection and IL13/IL4 haplotypes*. J Infect Dis, 2006. **193**(3): p. 438-41.
78. Amanatidou, V., et al., *T280M variation of the CX3C receptor gene is associated with increased risk for severe respiratory syncytial virus bronchiolitis*. Pediatr Infect Dis J, 2006. **25**(5): p. 410-4.
79. Lahti, M., et al., *Surfactant protein D gene polymorphism associated with severe respiratory syncytial virus infection*. Pediatr Res, 2002. **51**(6): p. 696-9.
80. Lofgren, J., et al., *Association between surfactant protein A gene locus and severe respiratory syncytial virus infection in infants*. J Infect Dis, 2002. **185**(3): p. 283-9.
81. Tal, G., et al., *Association between common Toll-like receptor 4 mutations and severe respiratory syncytial virus disease*. J Infect Dis, 2004. **189**(11): p. 2057-63.
82. Hall, C.B., et al., *Neonatal respiratory syncytial virus infection*. New England journal of medicine, 1979. **300**(8): p. 393-396.
83. Hall, C.B., *Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus*. New England Journal of Medicine, 2001. **344**(25): p. 1917-1928.
84. Hall, C.B., C.E. Long, and K.C. Schnabel, *Respiratory syncytial virus infections in previously healthy working adults*. Clinical infectious diseases, 2001. **33**(6): p. 792-796.
85. Walsh, E.E., A.R. Falsey, and P.A. Hennessey, *Respiratory syncytial and other virus infections in persons with chronic cardiopulmonary disease*. American journal of respiratory and critical care medicine, 1999. **160**(3): p. 791-795.

86. Hertz, M.I., et al., *Respiratory syncytial virus-induced acute lung injury in adult patients with bone marrow transplants: a clinical approach and review of the literature*. *Medicine*, 1989. **68**(5): p. 269-281.
87. Lindgren, C., et al., *Respiratory syncytial virus infection reinforces reflex apnea in young lambs*. *Pediatr Res*, 1992. **31**(4 Pt 1): p. 381-5.
88. Whimbey, E., et al., *Combination therapy with aerosolized ribavirin and intravenous immunoglobulin for respiratory syncytial virus disease in adult bone marrow transplant recipients*. *Bone Marrow Transplant*, 1995. **16**(3): p. 393-9.
89. Boivin, G., et al., *Virological features and clinical manifestations associated with human metapneumovirus: a new paramyxovirus responsible for acute respiratory-tract infections in all age groups*. *J Infect Dis*, 2002. **186**(9): p. 1330-4.
90. Nissen, M.D., et al., *Evidence of human metapneumovirus in Australian children*. *Med J Aust*, 2002. **176**(4): p. 188.
91. Peret, T.C., et al., *Characterization of human metapneumoviruses isolated from patients in North America*. *J Infect Dis*, 2002. **185**(11): p. 1660-3.
92. van den Hoogen, B.G., et al., *A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease*. *Nat Med*, 2001. **7**(6): p. 719-24.
93. Haynes, A.K., et al., *Human Metapneumovirus Circulation in the United States, 2008 to 2014*. *Pediatrics*, 2016. **137**(5).
94. Crowe Jr, J.E., *Human metapneumovirus as a major cause of human respiratory tract disease*. *The Pediatric infectious disease journal*, 2004. **23**(11): p. S215-S221.
95. Peiris, J.S., et al., *Children with respiratory disease associated with metapneumovirus in Hong Kong*. *Emerg Infect Dis*, 2003. **9**(6): p. 628-33.
96. Kahn, J.S., *Human metapneumovirus: a newly emerging respiratory pathogen*. *Current opinion in infectious diseases*, 2003. **16**(3): p. 255-258.
97. Mejías, A., S. Chávez-bueno, and O. Ramilo, *Human metapneumovirus: a not so new virus*. *The Pediatric infectious disease journal*, 2004. **23**(1): p. 1-7.
98. Melendi, G., et al., *Kleeberger 885 SR, Polack FP. 2007. Mapping and characterization of the primary and 886 anamnestic H-2 (d)-restricted cytotoxic T-lymphocyte response in mice 887 against human metapneumovirus*. *J Virol*, 2007. **81**: p. 11461-11467.
99. Broor, S., P. Bharaj, and H. Chahar, *Human metapneumovirus: a new respiratory pathogen*. *Journal of biosciences*, 2008. **33**(4): p. 483-493.
100. Alto, W.A., *Human metapneumovirus: a newly described respiratory tract pathogen*. *The Journal of the American Board of Family Practice*, 2004. **17**(6): p. 466-469.
101. Cseke, G., et al., *Integrin α 5 β 1 promotes infection by human metapneumovirus*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2009.
102. de Graaf, M., et al., *Fusion protein is the main determinant of metapneumovirus host tropism*. *Journal of General Virology*, 2009. **90**(6): p. 1408-1416.

103. Denny, F.W., Jr., *The clinical impact of human respiratory virus infections*. Am J Respir Crit Care Med, 1995. **152**(4 Pt 2): p. S4-12.
104. Shi, T., et al., *Aetiological role of common respiratory viruses in acute lower respiratory infections in children under five years: A systematic review and meta-analysis*. J Glob Health, 2015. **5**(1): p. 010408.
105. Karron RA, C.P., *Parainfluenza viruses*. LFields Virology, Knipe DM, Howley PM (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2007: p. 1497.
106. Lau, S.K., et al., *Human parainfluenza virus 4 outbreak and the role of diagnostic tests*. J Clin Microbiol, 2005. **43**(9): p. 4515-21.
107. Rubin, E.E., P. Quennec, and J.C. McDonald, *Infections due to parainfluenza virus type 4 in children*. Clin Infect Dis, 1993. **17**(6): p. 998-1002.
108. Slavin, K.A., et al., *Parainfluenza virus type 4: case report and review of the literature*. Pediatr Infect Dis J, 2000. **19**(9): p. 893-6.
109. Castleman, W.L., et al., *Pathogenesis of bronchiolitis and pneumonia induced in neonatal and weanling rats by parainfluenza (Sendai) virus*. Am J Pathol, 1987. **129**(2): p. 277-86.
110. Zhang, L., et al., *Infection of ciliated cells by human parainfluenza virus type 3 in an in vitro model of human airway epithelium*. J Virol, 2005. **79**(2): p. 1113-24.
111. Porter, D.D., et al., *Pathogenesis of human parainfluenza virus 3 infection in two species of cotton rats: Sigmodon hispidus develops bronchiolitis, while Sigmodon fulviventer develops interstitial pneumonia*. J Virol, 1991. **65**(1): p. 103-11.
112. Schmidt, A.C., et al., *Progress in the development of human parainfluenza virus vaccines*. Expert Rev Respir Med, 2011. **5**(4): p. 515-26.
113. Jacoby, D.B., et al., *Virus- and interferon-induced loss of inhibitory M2 muscarinic receptor function and gene expression in cultured airway parasympathetic neurons*. J Clin Invest, 1998. **102**(1): p. 242-8.
114. Welliver, R.C., et al., *Role of parainfluenza virus-specific IgE in pathogenesis of croup and wheezing subsequent to infection*. J Pediatr, 1982. **101**(6): p. 889-96.
115. Glezen, W.P., et al., *Parainfluenza virus type 3: seasonality and risk of infection and reinfection in young children*. J Infect Dis, 1984. **150**(6): p. 851-7.
116. Arisoy, E.S., et al., *Meningitis due to parainfluenza virus type 3: report of two cases and review*. Clin Infect Dis, 1993. **17**(6): p. 995-7.
117. Wilks, D. and S.M. Burns, *Myopericarditis associated with parainfluenza virus type 3 infection*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 1998. **17**(5): p. 363-5.
118. Roman, G., C.A. Phillips, and C.M. Poser, *Parainfluenza virus type 3: isolation from CSF of a patient with Guillain-Barre syndrome*. Jama, 1978. **240**(15): p. 1613-5.
119. Olivares, F., et al., *[Severe acute disseminated encephalomyelitis associated with parainfluenza 3 infection: Case report]*. Rev Chilena Infectol, 2015. **32**(4): p. 476-81.
120. Falsey, A.R., *Current management of parainfluenza pneumonitis in immunocompromised patients: a review*. Infection and drug resistance, 2012. **5**: p. 121.

121. ClinicalTrials.gov., *DAS181 in patients with parainfluenza.* . <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01441024> (Accessed on January 16, 2014). 2014.
122. Waghmare, A., et al., *Successful Treatment of Parainfluenza Virus Respiratory Tract Infection With DAS181 in 4 Immunocompromised Children.* J Pediatric Infect Dis Soc, 2015. **4**(2): p. 114-8.
123. Schmidt, A.C., *Progress in respiratory virus vaccine development.* Semin Respir Crit Care Med, 2007. **28**(2): p. 243-52.
124. Nesmith, N., et al., *Sensitive Diagnostics Confirm That Influenza C is an Uncommon Cause of Medically Attended Respiratory Illness in Adults.* Clin Infect Dis, 2017. **65**(6): p. 1037-1039.
125. Webster, R.G., A.P. Kendal, and W. Gerhard, *Analysis of antigenic drift in recently isolated influenza A (H1N1) viruses using monoclonal antibody preparations.* Virology, 1979. **96**(1): p. 258-64.
126. Webster, R.G., et al., *Influenza--a model of an emerging virus disease.* Intervirology, 1993. **35**(1-4): p. 16-25.
127. Chaves, S.S., et al., *The burden of influenza hospitalizations in infants from 2003 to 2012, United States.* Pediatr Infect Dis J, 2014. **33**(9): p. 912-9.
128. Wong, K.K., et al., *Influenza-associated pediatric deaths in the United States, 2004-2012.* Pediatrics, 2013. **132**(5): p. 796-804.
129. Bischoff, W.E., et al., *Transocular entry of seasonal influenza-attenuated virus aerosols and the efficacy of n95 respirators, surgical masks, and eye protection in humans.* J Infect Dis, 2011. **204**(2): p. 193-9.
130. Paules, C. and K. Subbarao, *Influenza.* Lancet, 2017. **390**(10095): p. 697-708.
131. Poehling, K.A., et al., *The underrecognized burden of influenza in young children.* N Engl J Med, 2006. **355**(1): p. 31-40.
132. Silvennoinen, H., et al., *Clinical presentation of influenza in unselected children treated as outpatients.* Pediatr Infect Dis J, 2009. **28**(5): p. 372-5.
133. Lahti, E., et al., *Influenza pneumonia.* Pediatr Infect Dis J, 2006. **25**(2): p. 160-4.
134. Agyeman, P., et al., *Influenza-associated myositis in children.* Infection, 2004. **32**(4): p. 199-203.
135. Kumar, K., et al., *Influenza myocarditis and myositis: case presentation and review of the literature.* Can J Cardiol, 2011. **27**(4): p. 514-22.
136. Heymann, P.W., T.A. Platts-Mills, and S.L. Johnston, *Role of viral infections, atopy and antiviral immunity in the etiology of wheezing exacerbations among children and young adults.* Pediatr Infect Dis J, 2005. **24**(11 Suppl): p. S217-22, discussion S220-1.
137. Hendley, J.O., *Clinical virology of rhinoviruses.* Adv Virus Res, 1999. **54**: p. 453-66.
138. Hendley, J.O., *Rhinovirus colds: immunology and pathogenesis.* Eur J Respir Dis Suppl, 1983. **128** (Pt 1): p. 340-4.
139. Arden, K.E. and I.M. Mackay, *Newly identified human rhinoviruses: molecular methods heat up the cold viruses.* Reviews in medical virology, 2010. **20**(3): p. 156-176.

140. Peltola, V., et al., *Rhinovirus transmission within families with children: incidence of symptomatic and asymptomatic infections*. J Infect Dis, 2008. **197**(3): p. 382-9.
141. Winther, B., et al., *Viral-induced rhinitis*. Am J Rhinol, 1998. **12**(1): p. 17-20.
142. Kirkpatrick, G.L., *The common cold*. Prim Care, 1996. **23**(4): p. 657-75.
143. Pappas, D.E. and J.O. Hendley, *The common cold and decongestant therapy*. Pediatr Rev, 2011. **32**(2): p. 47-54; quiz 55.
144. Winther, B., et al., *Sites of rhinovirus recovery after point inoculation of the upper airway*. Jama, 1986. **256**(13): p. 1763-7.
145. Naclerio, R.M., et al., *Kinins are generated during experimental rhinovirus colds*. J Infect Dis, 1988. **157**(1): p. 133-42.
146. Winther, B., et al., *Light and scanning electron microscopy of nasal biopsy material from patients with naturally acquired common colds*. Acta Otolaryngol, 1984. **97**(3-4): p. 309-18.
147. Winther, B., et al., *Histopathologic examination and enumeration of polymorphonuclear leukocytes in the nasal mucosa during experimental rhinovirus colds*. Acta Otolaryngol Suppl, 1984. **413**: p. 19-24.
148. Winther, B., et al., *Study of bacteria in the nasal cavity and nasopharynx during naturally acquired common colds*. Acta Otolaryngol, 1984. **98**(3-4): p. 315-20.
149. Hayden, F.G., *Rhinovirus and the lower respiratory tract*. Reviews in medical virology, 2004. **14**(1): p. 17-31.
150. Mossad, S.B., *Fortnightly review: treatment of the common cold*. BMJ: British Medical Journal, 1998. **317**(7150): p. 33.
151. Binder, A.M., et al., *Human Adenovirus Surveillance - United States, 2003-2016*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2017. **66**(39): p. 1039-1042.
152. Foy, H.M., M.K. Cooney, and J.B. Hatlen, *Adenovirus type 3 epidemic associated with intermittent chlorination of a swimming pool*. Arch Environ Health, 1968. **17**(5): p. 795-802.
153. Edwards, K.M., et al., *Adenovirus infections in young children*. Pediatrics, 1985. **76**(3): p. 420-4.
154. Uhnoo, I., et al., *Importance of enteric adenoviruses 40 and 41 in acute gastroenteritis in infants and young children*. J Clin Microbiol, 1984. **20**(3): p. 365-72.
155. Mufson, M.A. and R.B. Belshe, *A review of adenoviruses in the etiology of acute hemorrhagic cystitis*. J Urol, 1976. **115**(2): p. 191-4.
156. Martin, A.B., et al., *Acute myocarditis. Rapid diagnosis by PCR in children*. Circulation, 1994. **90**(1): p. 330-339.
157. South, M.A., et al., *Fatal adenovirus hepatic necrosis in severe combined immune deficiency*. Pediatr Infect Dis, 1982. **1**(6): p. 416-9.
158. Frange, P., et al., *Adenoviral infection presenting as an isolated central nervous system disease without detectable viremia in two children after stem cell transplantation*. Journal of clinical microbiology, 2011. **49**(6): p. 2361-2364.
159. Kojaoghlanian, T., P. Flomenberg, and M.S. Horwitz, *The impact of adenovirus infection on the immunocompromised host*. Rev Med Virol, 2003. **13**(3): p. 155-71.

160. Yaman, G.Y., *Human Bocavirus*. Van Tıp Dergisi 2006.
161. Guido, M., et al., *Human bocavirus: Current knowledge and future challenges*. World journal of gastroenterology, 2016. **22**(39): p. 8684.
162. Sym, D., P.N. Patel, and G.M. Ei-Chaar, *Seasonal, Avian, and Novel H1N1 Influenza: Prevention and Treatment Modalities*. Annals of Pharmacotherapy, 2009. **43**(12): p. 2001-2011.
163. Schildgen, O., et al., *Human bocavirus: passenger or pathogen in acute respiratory tract infections?* Clinical microbiology reviews, 2008. **21**(2): p. 291-304.
164. McIntosh, K., et al., *Recovery in tracheal organ cultures of novel viruses from patients with respiratory disease*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1967. **57**(4): p. 933-40.
165. Peck, K.M., et al., *Coronavirus host range expansion and Middle East respiratory syndrome coronavirus emergence: biochemical mechanisms and evolutionary perspectives*. Annual review of virology, 2015. **2**: p. 95-117.
166. Su, S., et al., *Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses*. Trends in microbiology, 2016. **24**(6): p. 490-502.
167. Weiss, S.R. and S. Navas-Martin, *Coronavirus pathogenesis and the emerging pathogen severe acute respiratory syndrome coronavirus*. Microbiology and molecular biology reviews, 2005. **69**(4): p. 635-664.
168. Heugel, J., et al., *Coronavirus-associated pneumonia in previously healthy children*. The Pediatric infectious disease journal, 2007. **26**(8): p. 753-755.
169. Kuypers, J., et al., *Clinical disease in children associated with newly described coronavirus subtypes*. Pediatrics, 2007. **119**(1): p. e70-e76.
170. Drosten, C., et al., *Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome*. New England journal of medicine, 2003. **348**(20): p. 1967-1976.
171. Kuiken, T., et al., *Newly discovered coronavirus as the primary cause of severe acute respiratory syndrome*. The Lancet, 2003. **362**(9380): p. 263-270.
172. Peiris, J., et al., *Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome*. The Lancet, 2003. **361**(9366): p. 1319-1325.
173. van Boheemen, S., et al., *Genomic characterization of a newly discovered coronavirus associated with acute respiratory distress syndrome in humans*. MBio, 2012. **3**(6): p. e00473-12.
174. Zaki, A.M., et al., *Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia*. New England Journal of Medicine, 2012. **367**(19): p. 1814-1820.
175. Turner, T.L., et al., *Respiratory syncytial virus: current and emerging treatment options*. ClinicoEconomics and outcomes research: CEOR, 2014. **6**: p. 217.
176. Shay, D.K., et al., *Bronchiolitis-associated hospitalizations among US children, 1980-1996*. Jama, 1999. **282**(15): p. 1440-1446.
177. Rivera-Sepulveda, A. and E.J. Garcia-Rivera, *Epidemiology of bronchiolitis: a description of emergency department visits and hospitalizations in Puerto Rico, 2010-2014*. Trop Med Health, 2017. **45**: p. 24.
178. Sancaklı, Ö., A. Yenigün, and S. Kırdar, *Alt Solunum Yolu Enfeksiyonunda Nazofaringeal Örneklerde Polimeraz Zincir*

- Reaksiyonu Sonuçları*. Journal of Pediatric Infection/Cocuk Enfeksiyon Dergisi, 2012. **6**(3).
179. Florin, T.A., A.C. Plint, and J.J. Zorc, *Viral bronchiolitis*. Lancet, 2017. **389**(10065): p. 211-224.
180. Coffin, S.E., *Bronchiolitis: in-patient focus*. Pediatric Clinics, 2005. **52**(4): p. 1047-1057.
181. Teshome, G., R. Gattu, and R. Brown, *Acute bronchiolitis*. Pediatr Clin North Am, 2013. **60**(5): p. 1019-34.
182. Øymar, K., H.O. Skjerven, and I.B. Mikalsen, *Acute bronchiolitis in infants, a review*. Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine, 2014. **22**(1): p. 23.
183. Meissner, H.C., *Viral bronchiolitis in children*. New England Journal of Medicine, 2016. **374**(1): p. 62-72.
184. Bush, A. and A.H. Thomson, *Acute bronchiolitis*. BMJ: British Medical Journal, 2007. **335**(7628): p. 1037.
185. Barson, W.J. and G.B. Mallory, *Community-acquired pneumonia in children: Clinical features and diagnosis*. 2014.
186. Valdés, O., et al., *First report on fatal myocarditis associated with adenovirus infection in Cuba*. Journal of medical virology, 2008. **80**(10): p. 1756-1761.
187. Puchkov, G. and B. Min'kovich, *Respiratory syncytial infection in a child complicated by interstitial myocarditis with fatal outcome*. Arkhiv patologii, 1972. **34**(1): p. 70.
188. Checchia, P.A., et al., *Myocardial injury in children with respiratory syncytial virus infection*. Pediatric Critical Care Medicine, 2000. **1**(2): p. 146-150.
189. Huang, M., D. Bigos, and M. Levine, *Ventricular arrhythmia associated with respiratory syncytial viral infection*. Pediatric cardiology, 1998. **19**(6): p. 498-500.
190. Armstrong, D. and S. Menahem, *Cardiac arrhythmias as a manifestation of acquired heart disease in association with paediatric respiratory syncytial virus infection*. Journal of paediatrics and child health, 1993. **29**(4): p. 309-311.
191. Menchise, A., *Myocarditis in the setting of RSV bronchiolitis*. Fetal and pediatric pathology, 2011. **30**(1): p. 64-68.
192. Fitzgerald, D.A. and H.A. Kilham, *Bronchiolitis: assessment and evidence-based management*. Medical journal of Australia, 2004. **180**(8): p. 399.
193. Friedman, J.N., et al., *Bronchiolitis: recommendations for diagnosis, monitoring and management of children one to 24 months of age*. Paediatrics & child health, 2014. **19**(9): p. 485-491.
194. Bordley, W.C., et al., *Diagnosis and testing in bronchiolitis: a systematic review*. Archives of pediatrics & adolescent medicine, 2004. **158**(2): p. 119-126.
195. Roosevelt, G., et al., *Dexamethasone in bronchiolitis: a randomised controlled trial*. Lancet, 1996. **348**(9023): p. 292-5.
196. Swingler, G.H., G.D. Hussey, and M. Zwarenstein, *Randomised controlled trial of clinical outcome after chest radiograph in ambulatory acute lower-respiratory infection in children*. Lancet, 1998. **351**(9100): p. 404-8.
197. Dawson, K.P., et al., *The chest radiograph in acute bronchiolitis*. J Paediatr Child Health, 1990. **26**(4): p. 209-11.

198. Shaw, K.N., L.M. Bell, and N.H. Sherman, *Outpatient assessment of infants with bronchiolitis*. Am J Dis Child, 1991. **145**(2): p. 151-5.
199. Basile, V., et al., *Lung ultrasound: a useful tool in diagnosis and management of bronchiolitis*. BMC Pediatr, 2015. **15**: p. 63.
200. Catalano, D., M. Sperandeo, and G. Trovato, Re: Caiulo VA, Gargani L, Caiulo S, Fisicaro A, Moramarco F, Latini G, Picano E. *Lung ultrasound in bronchiolitis: comparison with chest X-ray*. Eur J Pediatr. 2011;170: 1427-33. Eur J Pediatr, 2014. **173**(3): p. 405.
201. Chan, P., F. Lok, and S. Khatijah, *Risk factors for hypoxemia and respiratory failure in respiratory syncytial virus bronchiolitis*. 2002.
202. Schroeder, A.R., et al., *Impact of pulse oximetry and oxygen therapy on length of stay in bronchiolitis hospitalizations*. Archives of pediatrics & adolescent medicine, 2004. **158**(6): p. 527-530.
203. Cunningham, S., et al., *Oxygen saturation targets in infants with bronchiolitis (BIDS): a double-blind, randomised, equivalence trial*. Lancet, 2015. **386**(9998): p. 1041-8.
204. Principi, T., et al., *Effect of Oxygen Desaturations on Subsequent Medical Visits in Infants Discharged From the Emergency Department With Bronchiolitis*. JAMA Pediatr, 2016. **170**(6): p. 602-8.
205. McCulloh, R., et al., *Use of Intermittent vs Continuous Pulse Oximetry for Nonhypoxemic Infants and Young Children Hospitalized for Bronchiolitis: A Randomized Clinical Trial*. JAMA Pediatr, 2015. **169**(10): p. 898-904.
206. Sudoh, T., et al., *A new natriuretic peptide in porcine brain*. Nature, 1988. **332**(6159): p. 78.
207. Oishi, P.E., et al., *B-Type Natriuretic Peptide (BNP) in Neonates, Infants and Children Undergoing Cardiac Surgery*, in *Front Lines of Thoracic Surgery*. 2012, InTech.
208. De Bold, A., et al., *A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats*. Life sciences, 1981. **28**(1): p. 89-94.
209. Levin, E.R., D.G. Gardner, and W.K. Samson, *Natriuretic peptides*. New England Journal of Medicine, 1998. **339**(5): p. 321-328.
210. Silver, M.A., et al., *BNP Consensus Panel 2004: a clinical approach for the diagnostic, prognostic, screening, treatment monitoring, and therapeutic roles of natriuretic peptides in cardiovascular diseases*. Congestive Heart Failure, 2004. **10**(s5): p. 1-30.
211. Hollister, A.S., et al., *Clearance of atrial natriuretic factor by lung, liver, and kidney in human subjects and the dog*. The Journal of clinical investigation, 1989. **83**(2): p. 623-628.
212. Christoffersen, C., et al., *Chamber-dependent expression of brain natriuretic peptide and its mRNA in normal and diabetic pig heart*. Hypertension, 2002. **40**(1): p. 54-60.
213. Calzetta, L., et al., *Brain natriuretic peptide: Much more than a biomarker*. International journal of cardiology, 2016. **221**: p. 1031-1038.
214. Koch, A. and H. Singer, *Normal values of B type natriuretic peptide in infants, children, and adolescents*. Heart, 2003. **89**(8): p. 875-878.
215. Noori, N.M., et al., *Evaluation of brain natriuretic peptides in early diagnosis of cardiac involvement comparing to echocardiographic findings in major thalassemia patients*. The Iranian Journal of Cardiac Surgery, 2012. **34**(41): p. 7-12.

216. Nir, A., et al., *NT-pro-B-type natriuretic peptide in infants and children: reference values based on combined data from four studies*. Pediatric cardiology, 2009. **30**(1): p. 3.
217. Bionda, C., et al., *Plasma BNP and NT-proBNP assays by automated immunoanalyzers: analytical and clinical study*. Annals of Clinical & Laboratory Science, 2006. **36**(3): p. 299-306.
218. Pereira, M., et al., *Long-term stability of endogenous B-type natriuretic peptide after storage at -20°C or -80°C*, in *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2008. p. 1171.
219. Worster, A., et al., *Diagnostic accuracy of BNP and NT-proBNP in patients presenting to acute care settings with dyspnea: a systematic review*. Clinical biochemistry, 2008. **41**(4): p. 250-259.
220. Costello, J.M., D.M. Goodman, and T.P. Green, *A review of the natriuretic hormone system's diagnostic and therapeutic potential in critically ill children*. Pediatric Critical Care Medicine, 2006. **7**(4): p. 308-318.
221. Luchner, A., et al., *Augmentation of the cardiac natriuretic peptides by beta-receptor antagonism: evidence from a population-based study*. Journal of the American College of Cardiology, 1998. **32**(7): p. 1839-1844.
222. Yoshimura, M., et al., *Responses of plasma concentrations of A type natriuretic peptide and B type natriuretic peptide to alacepril, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, in patients with congestive heart failure*. Heart, 1994. **72**(6): p. 528-533.
223. Chen, Y. and C. Li, *Prognostic significance of brain natriuretic peptide obtained in the ED in patients with SIRS or sepsis*. The American journal of emergency medicine, 2009. **27**(6): p. 701-706.
224. Cowie, M.R. and G.F. Mendez, *BNP and congestive heart failure*. Progress in cardiovascular diseases, 2002. **44**(4): p. 293-321.
225. Nevo, I., et al., *N-terminal pro B-type natriuretic peptide levels in infants and children with acute non-cardiac diseases*. IMAJ-Israel Medical Association Journal, 2011. **13**(7): p. 420.
226. Das, B.B., *Plasma B-type natriuretic peptides in children with cardiovascular diseases*. Pediatric cardiology, 2010. **31**(8): p. 1135-1145.
227. Knirsch, W., et al., *Plasma B-type natriuretic peptide levels in children with heart disease*. Acta paediatrica, 2011. **100**(9): p. 1213-1216.
228. Law, Y.M., et al., *Accuracy of plasma B-type natriuretic peptide to diagnose significant cardiovascular disease in children: the Better Not Pout Children! Study*. Journal of the American College of Cardiology, 2009. **54**(15): p. 1467-1475.
229. Koch, A., et al., *Impact of cardiac surgery on plasma levels of B-type natriuretic peptide in children with congenital heart disease*. International journal of cardiology, 2007. **114**(3): p. 339-344.
230. Bando, M., et al., *Elevated plasma brain natriuretic peptide levels in chronic respiratory failure with cor pulmonale*. Respiratory medicine, 1999. **93**(7): p. 507-514.
231. Lang, C.C., et al., *Elevated levels of brain natriuretic peptide in acute hypoxaemic chronic obstructive pulmonary disease*. Clinical Science, 1992. **83**(5): p. 529-533.

232. Ando, T., et al., *Plasma concentrations of atrial, brain, and C-type natriuretic peptides and endothelin-1 in patients with chronic respiratory diseases*. Chest, 1996. **110**(2): p. 462-468.
233. Toth, M., et al., *Hypoxia stimulates release of ANP and BNP from perfused rat ventricular myocardium*. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 1994. **266**(4): p. H1572-H1580.
234. Morrison, L.K., et al., *Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea*. Journal of the American College of Cardiology, 2002. **39**(2): p. 202-209.
235. Şahin, M., et al., *Diagnostic performance of BNP and NT-ProBNP measurements in children with heart failure based on congenital heart defects and cardiomyopathies*. Clinical biochemistry, 2010. **43**(16): p. 1278-1281.
236. El-Khuffash, A. and E.J. Molloy, *Are B-type natriuretic peptide (BNP) and N-terminal-pro-BNP useful in neonates?* Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition, 2007. **92**(4): p. F320-F324.
237. Levine, D.A., et al., *Risk of serious bacterial infection in young febrile infants with respiratory syncytial virus infections*. Pediatrics, 2004. **113**(6): p. 1728-1734.
238. Librizzi, J., et al., *Appropriateness of testing for serious bacterial infection in children hospitalized with bronchiolitis*. Hospital pediatrics, 2014. **4**(1): p. 33-38.
239. Ralston, S., V. Hill, and A. Waters, *Occult serious bacterial infection in infants younger than 60 to 90 days with bronchiolitis: a systematic review*. Archives of pediatrics & adolescent medicine, 2011. **165**(10): p. 951-956.
240. Roberts, K.B., *Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months*. 2011, Am Acad Pediatrics.
241. Harris, J.A., et al., *Health care epidemiology perspective on the October 2006 recommendations of the Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis*. Pediatrics, 2007. **120**(4): p. 890-2.
242. Gill, P.J., et al., *Testing for Respiratory Viruses in Children: To Swab or Not to Swab*. JAMA Pediatr, 2017. **171**(8): p. 798-804.
243. Doan, Q., et al., *Rapid viral diagnosis for acute febrile respiratory illness in children in the Emergency Department*. Cochrane Database Syst Rev, 2014(9): p. Cd006452.
244. Ahluwalia, G., et al., *Comparison of nasopharyngeal aspirate and nasopharyngeal swab specimens for respiratory syncytial virus diagnosis by cell culture, indirect immunofluorescence assay, and enzyme-linked immunosorbent assay*. J Clin Microbiol, 1987. **25**(5): p. 763-7.
245. Macfarlane, P., et al., *RSV testing in bronchiolitis: which nasal sampling method is best?* Arch Dis Child, 2005. **90**(6): p. 634-5.
246. Mulholland, E.K., A. Olinsky, and F.A. Shann, *Clinical findings and severity of acute bronchiolitis*. The Lancet, 1990. **335**(8700): p. 1259-1261.
247. Skoner, D. and L. Caliguiri, *The wheezing infant*. Pediatric Clinics of North America, 1988. **35**(5): p. 1011-1030.
248. Martinati, L. and A. Boner, *Clinical diagnosis of wheezing in early childhood*. Allergy, 1995. **50**(9): p. 701-710.

249. Okutan, Ö., Çeltik C. *Akut bronşiolitlerde güncel bilgiler*. Sted, 2005. **14**(1): p. 5-7.
250. Wright, A.L., et al., *The Tucson Children's Respiratory Study: II. Lower respiratory tract illness in the first year of life*. American journal of epidemiology, 1989. **129**(6): p. 1232-1246.
251. Castro-Rodríguez, J.A., et al., *A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2000. **162**(4): p. 1403-1406.
252. Guilbert, T.W., et al., *The Prevention of Early Asthma in Kids study: design, rationale and methods for the Childhood Asthma Research and Education network*. Controlled clinical trials, 2004. **25**(3): p. 286-310.
253. Cunningham, S. and A. McMurray, *Observational study of two oxygen saturation targets for discharge in bronchiolitis*. Arch Dis Child, 2012. **97**(4): p. 361-3.
254. Nagakumar, P. and I. Doull, *Current therapy for bronchiolitis*. Archives of Disease in Childhood, 2012. **97**(9): p. 827-830.
255. Mandelberg, A. and I. Amirav, *Hypertonic saline or high volume normal saline for viral bronchiolitis: mechanisms and rationale*. Pediatric pulmonology, 2010. **45**(1): p. 36-40.
256. Donaldson, S.H., *Hydrator therapies for cystic fibrosis lung disease*. Pediatric Pulmonology, 2008. **43**(S9).
257. Wills, P.J., et al., *Sodium chloride increases the ciliary transportability of cystic fibrosis and bronchiectasis sputum on the mucus-depleted bovine trachea*. Journal of Clinical Investigation, 1997. **99**(1): p. 9.
258. Kuluz, J.W., et al., *The fraction of inspired oxygen in infants receiving oxygen via nasal cannula often exceeds safe levels*. Respir Care, 2001. **46**(9): p. 897-901.
259. Sinha, I.P., et al., *CPAP and high-flow nasal cannula oxygen in bronchiolitis*. CHEST Journal, 2015. **148**(3): p. 810-823.
260. Roque i Figuls, M., et al., *Chest physiotherapy for acute bronchiolitis in paediatric patients between 0 and 24 months old*. The Cochrane Library, 2016.
261. Umoren, R., F. Odey, and M.M. Meremikwu, *Steam inhalation or humidified oxygen for acute bronchiolitis in children up to three years of age*. Cochrane Database Syst Rev, 2007. **2**.
262. Donlan, M., P.S. Fontela, and P.S. Puligandla, *Use of continuous positive airway pressure (CPAP) in acute viral bronchiolitis: a systematic review*. Pediatric pulmonology, 2011. **46**(8): p. 736-746.
263. Essouri, S., et al., *Optimal level of nasal continuous positive airway pressure in severe viral bronchiolitis*. Intensive care medicine, 2011. **37**(12): p. 2002-2007.
264. McKiernan, C., et al., *High flow nasal cannulae therapy in infants with bronchiolitis*. The Journal of pediatrics, 2010. **156**(4): p. 634-638.
265. Schibler, A., et al., *Reduced intubation rates for infants after introduction of high-flow nasal prong oxygen delivery*. Intensive care medicine, 2011. **37**(5): p. 847-852.
266. Kepreotes, E., et al., *High-flow warm humidified oxygen versus standard low-flow nasal cannula oxygen for moderate bronchiolitis (HFWHO RCT): an open, phase 4, randomised controlled trial*. The Lancet, 2017. **389**(10072): p. 930-939.

267. Frat, J.-P., et al., *High-Flow Oxygen through Nasal Cannula in Acute Hypoxemic Respiratory Failure*. New England Journal of Medicine, 2015. **372**(23): p. 2185-2196.
268. Kotecha, S.J., et al., *Safety and efficacy of high-flow nasal cannula therapy in preterm infants: a meta-analysis*. Pediatrics, 2015. **136**(3): p. 542-553.
269. Ward, J.J., *High-flow oxygen administration by nasal cannula for adult and perinatal patients*. Respiratory Care, 2013. **58**(1): p. 98-122.
270. Myers, T.R., *AARC Clinical Practice Guideline: selection of an oxygen delivery device for neonatal and pediatric patients--2002 revision & update*. Respir Care, 2002. **47**(6): p. 707-16.
271. Hutchings, F., T. Hilliard, and P. Davis, *Heated humidified high-flow nasal cannula therapy in children*. Archives of disease in childhood, 2014: p. archdischild-2014-306590.
272. Mayfield, S., et al., *High-flow nasal cannula oxygen therapy for infants with bronchiolitis: Pilot study*. Journal of paediatrics and child health, 2014. **50**(5): p. 373-378.
273. Jasin, L., et al., *Subcutaneous scalp emphysema, pneumo-orbitis and pneumocephalus in a neonate on high humidity high flow nasal cannula*. Journal of Perinatology, 2008. **28**(11): p. 779-781.
274. Hegde, S. and P. Proadhan, *Serious air leak syndrome complicating high-flow nasal cannula therapy: a report of 3 cases*. Pediatrics, 2013. **131**(3): p. e939-e944.
275. Davison, C., et al., *Efficacy of interventions for bronchiolitis in critically ill infants: a systematic review and meta-analysis*. Pediatr Crit Care Med, 2004. **5**(5): p. 482-9.
276. McNaughten, B., C. Hart, and M. Shields, *Management of bronchiolitis in infants: key clinical questions*. Paediatrics and Child Health, 2017. **27**(7): p. 324-327.
277. Greenough, A., *Role of ventilation in RSV disease: CPAP, ventilation, HFO, ECMO*. Paediatric Respiratory Reviews, 2009. **10**(Supplement 1): p. 26-28.
278. Liet, J.M., et al., *Heliox inhalation therapy for bronchiolitis in infants*. The Cochrane Library, 2015.
279. Gadomski, A.M. and M.B. Scribani, *Bronchodilators for bronchiolitis*. The Cochrane Library, 2014.
280. Mazur, N.I., et al., *Lower respiratory tract infection caused by respiratory syncytial virus: current management and new therapeutics*. The Lancet Respiratory Medicine, 2015. **3**(11): p. 888-900.
281. Hartling, L., et al., *Epinephrine for bronchiolitis*. Cochrane Database Syst Rev, 2004. **1**(1).
282. Skjerven, H.O., et al., *Racemic adrenaline and inhalation strategies in acute bronchiolitis*. New England Journal of Medicine, 2013. **368**(24): p. 2286-2293.
283. Caballero, M.T., F.P. Polack, and R.T. Stein, *Viral bronchiolitis in young infants: new perspectives for management and treatment*. Jornal de Pediatria, 2017.

284. Cade, A., et al., *Randomised placebo controlled trial of nebulised corticosteroids in acute respiratory syncytial viral bronchiolitis*. Arch Dis Child, 2000. **82**(2): p. 126-30.
285. Plint, A.C., et al., *Epinephrine and dexamethasone in children with bronchiolitis*. N Engl J Med, 2009. **360**(20): p. 2079-89.
286. Quinonez, R.A., et al., *Choosing wisely in pediatric hospital medicine: five opportunities for improved healthcare value*. J Hosp Med, 2013. **8**(9): p. 479-85.
287. Fernandes, R.M., et al., *Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children*. Cochrane Database Syst Rev, 2013(6): p. Cd004878.
288. Shein, S.L., et al., *Corticosteroid Therapy During Acute Bronchiolitis in Patients Who Later Develop Asthma*. Hosp Pediatr, 2017. **7**(7): p. 403-409.
289. Stockman, L.J., et al., *Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among infants and young children in the United States, 1997–2006*. The Pediatric infectious disease journal, 2012. **31**(1): p. 5-9.
290. Ottolini, M.G. and V.G. Hemming, *Prevention and treatment recommendations for respiratory syncytial virus infection. Background and clinical experience 40 years after discovery*. Drugs, 1997. **54**(6): p. 867-84.
291. Ventre, K. and A. Randolph, *Ribavirin for respiratory syncytial virus infection of the lower respiratory tract in infants and young children*. Cochrane Database Syst Rev, 2004(4): p. Cd000181.
292. Hall, C.B., et al., *Aerosolized ribavirin treatment of infants with respiratory syncytial viral infection. A randomized double-blind study*. N Engl J Med, 1983. **308**(24): p. 1443-7.
293. Rodriguez, W.J., et al., *Aerosolized ribavirin in the treatment of patients with respiratory syncytial virus disease*. Pediatr Infect Dis J, 1987. **6**(2): p. 159-63.
294. Smith, D.W., et al., *A controlled trial of aerosolized ribavirin in infants receiving mechanical ventilation for severe respiratory syncytial virus infection*. N Engl J Med, 1991. **325**(1): p. 24-9.
295. Taber, L.H., et al., *Ribavirin aerosol treatment of bronchiolitis associated with respiratory syncytial virus infection in infants*. Pediatrics, 1983. **72**(5): p. 613-8.
296. Guerguerian, A.M., et al., *Ribavirin in ventilated respiratory syncytial virus bronchiolitis. A randomized, placebo-controlled trial*. Am J Respir Crit Care Med, 1999. **160**(3): p. 829-34.
297. Meert, K.L., et al., *Aerosolized ribavirin in mechanically ventilated children with respiratory syncytial virus lower respiratory tract disease: a prospective, double-blind, randomized trial*. Crit Care Med, 1994. **22**(4): p. 566-72.
298. Couch, R.B., *Prevention and treatment of influenza*. N Engl J Med, 2000. **343**(24): p. 1778-87.
299. Blanken, M.O., et al., *Respiratory syncytial virus and recurrent wheeze in healthy preterm infants*. N Engl J Med, 2013. **368**(19): p. 1791-9.
300. Garner, J.S., *Guideline for isolation precautions in hospitals. The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee*. Infect Control Hosp Epidemiol, 1996. **17**(1): p. 53-80.

301. Rathore, M.H. and M.A. Jackson, *Infection Prevention and Control in Pediatric Ambulatory Settings*. Pediatrics, 2017. **140**(5).
302. Whitehouse, J.D., D.J. Sexton, and K.B. Kirkland, *Infection control: past, present, and future issues*. Compr Ther, 1998. **24**(2): p. 71-7.
303. Meissner, *Respiratory syncytial virus*. . Practice of Pediatric Infectious Diseases. 4th edition. Edinburg: Elsevier Saunders; , 2012: p. 1130-4.
304. Andabaka, T., et al., *Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children*. Evidence-Based Child Health: A Cochrane Review Journal, 2013. **8**(6): p. 2243-2376.
305. Ayşegül Zenciroğlu, B.A., Betül Acunaş, Canan Aygün, Eren Özek, Esin Koç, Fahri Ovalı, Mehmet Satar, Neslihan Tekin, Nihal Oygur, Nilgün Kültürsay, Nuray Duman, Rahmi Örs *Palivizumab Profilaksi önerileri*. Türk Neonatoloji Derneği, 2014.
306. Nyiro, J.U., et al., *Defining the vaccination window for respiratory syncytial virus (RSV) using age-seroprevalence data for children in Kilifi, Kenya*. PLoS One, 2017. **12**(5): p. e0177803.
307. Kapikian, A.Z., et al., *An epidemiologic study of altered clinical reactivity to respiratory syncytial (RS) virus infection in children previously vaccinated with an inactivated RS virus vaccine*. Am J Epidemiol, 1969. **89**(4): p. 405-21.
308. Karron, R.A., et al., *A gene deletion that up-regulates viral gene expression yields an attenuated RSV vaccine with improved antibody responses in children*. Sci Transl Med, 2015. **7**(312): p. 312ra175.
309. Karron, R.A., et al., *Identification of a recombinant live attenuated respiratory syncytial virus vaccine candidate that is highly attenuated in infants*. J Infect Dis, 2005. **191**(7): p. 1093-104.
310. Polack, F.P. and R.A. Karron, *The future of respiratory syncytial virus vaccine development*. Pediatr Infect Dis J, 2004. **23**(1 Suppl): p. S65-73.
311. Grohskopf, L.A., et al., *Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2017-18 Influenza Season*. MMWR Recomm Rep, 2017. **66**(2): p. 1-20.
312. Mameli, C., et al., *Influenza vaccine response: future perspectives*. 2018, Taylor & Francis.
313. Wang, E.E., et al., *Observer agreement for respiratory signs and oximetry in infants hospitalized with lower respiratory infections*. American Review of Respiratory Disease, 1992. **145**(1): p. 106-109.
314. Eisenhut, M., et al., *Cardiac troponin T levels and myocardial involvement in children with severe respiratory syncytial virus lung disease*. Acta Paediatrica, 2004. **93**(7): p. 887-890.
315. Sahingozlu, T., et al., *Brain natriuretic peptide: the reason of respiratory distress is heart disease or lung disease?* The American journal of emergency medicine, 2015. **33**(5): p. 697-700.
316. Evim, M.S., et al., *The value of serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in the differential diagnosis and follow-up of congestive cardiac failure and respiratory distress due to pulmonary aetiologies in*

- infants and children*. *Cardiology in the Young*, 2010. **20**(5): p. 495-504.
317. Shor, R., et al., *BNP in septic patients without systolic myocardial dysfunction*. *European Journal of Internal Medicine*, 2006. **17**(8): p. 536-540.
318. Piechota, M., et al., *Natriuretic peptides in septic patients*. *Current medicinal chemistry*, 2009. **16**(30): p. 4020-4031.
319. Klouche, K., et al., *Plasma brain natriuretic peptide and troponin levels in severe sepsis and septic shock: relationships with systolic myocardial dysfunction and intensive care unit mortality*. *Journal of intensive care medicine*, 2014. **29**(4): p. 229-237.
320. Tomaru, K.-i., et al., *Transcriptional activation of the BNP gene by lipopolysaccharide is mediated through GATA elements in neonatal rat cardiac myocytes*. *Journal of molecular and cellular cardiology*, 2002. **34**(6): p. 649-659.
321. Fried, I., et al., *Comparison of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in critically ill children with sepsis versus acute left ventricular dysfunction*. *Pediatrics*, 2006. **118**(4): p. e1165-e1168.
322. Takami, Y., et al., *Diagnostic and prognostic value of plasma brain natriuretic peptide in non—dialysis-dependent CRF*. *American journal of kidney diseases*, 2004. **44**(3): p. 420-428.
323. Ahmed, A.E., *Assessment of Ventricular Function in Infants with Bronchiolitis*. *EC Pulmonology and Respiratory Medicine*, 2017. **3**: p. 137-147.
324. Bardi-Peti, L. and E.P. Ciofu, *Pulmonary hypertension during acute respiratory diseases in infants*. *Maedica-a Journal of Clinical Medicine*, 2010. **5**(1).
325. Sreeram, N., J.G. Watson, and S. Hunter, *Cardiovascular Effects of Acute Bronchiolitis*. *Acta Paediatrica*, 1991. **80**(1): p. 133-136.
326. Leli, C., *Utility of brain natriuretic peptide as prognostic marker in community-acquired pneumonia and chronic obstructive pulmonary disease exacerbation patients presenting to the emergency department*. *Le infezioni in medicina: rivista periodica di eziologia, epidemiologia, diagnostica, clinica e terapia delle patologie infettive*, 2011. **19**(4): p. 235-240.
327. Ueda, S., et al., *Prognostic value of increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with septic shock*. *Shock*, 2006. **26**(2): p. 134-139.
328. McLean, A.S., et al., *Prognostic values of B-type natriuretic peptide in severe sepsis and septic shock*. *Critical care medicine*, 2007. **35**(4): p. 1019-1026.

a) Bilgiler

İsim-Soyisim	Yaş-Cinsiyet	Özgeçmiş	Soygeçmiş

b) Vitaller

Boy (cm)	Vücut Ağırlığı (kg)	% SpO2	SAB/DAB	KTA/dk	Vücut Sıcaklığı (°C)	Solunum Sayısı/dk

SAB, sistolik arteriyel basınç; DAB, diastolik arteriyel basınç; SpO2, periferik oksijen saturasyonu.

c) Laboratuvar

Hemogram

Hgb	WBC	PNL%	LENF%	PLT	MCV	MCH	MCHC

Biyokimya

Glukoz	Üre	Kreatinin	AST	ALT	T.BİL	D.BİL	Na

K	Cl	Ca	Albumin	T. Protein	CRP	CK

Kan Gazı

pH	pCO2	pO2	HCO3	Laktat

pH, hidrojen iyon konsantrasyonu; pCO2, parsiyel karbondioksit basıncı; HCO3, bikarbonat.

Elektrokardiyogram	
PA Akciğer Grafi	
BNP	
Nazal Sürüntüde RSV Antijeni	
Wang Solunum Skoru	
Ekokardiyografi	%EF, LVIDd %Fs, LVIDs

Ek B. Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU
KARAR FORMU

SAYI:	Tarih: 26.08.2014
KONU: Etik Kurulu Kararı	
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Orta-Ağır Bronşiyelli Hastalarda Miyokard Tutulumu ve BNP'nin Prediktif Değeri
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURULU BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	TELEFON	216 570 91 90
	FAKS	216 565 55 26
	E-POSTA	etik@hgztepehastanesi.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADISOYADI	Yard. Doç. Dr. Gâlsar Esen Bostu			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	DESTEKLEYİCİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
FAZ 3		<input type="checkbox"/>			
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Özlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Diğer etik klinik araştırma	<input checked="" type="checkbox"/>				
Diğer ise belirtiniz					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarhi	Version Numarası	Dil
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>
	İLAN	<input type="checkbox"/>
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>
	SUNUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>
DİĞER:	<input type="checkbox"/>	

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2014/0132	Tarih: 26.08.2014
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/palynanın gerektire, amaç, yaklaşımları ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/palynanın başvuru dosyasında belirtilen metodlarda gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıda katılan etik kurul üyesi tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/palynalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.	

Etik Kurul Başkanı'nın
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Mustafa İRAZ
İmza:



Ek B. Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 26.08.2014

KONU: Etik Kurul Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Orta-Ağır Bronşiyolli Hastalarda Miyokard Tutulumu ve BNP'nin Prediktif Değeri
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Doç. Dr. Mustafa İRAZ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma İle İlişki		Katılım *		İmza
			E	K	E	H	E	H	
Doç. Dr. Mustafa İRAZ	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ayşe Serap KARADAĞ	Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıklar Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Zafer ÇETİNKAYA	Tıbbi Mikrobiyoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Hasan Hüseyin EKER	Halk Sağlığı	Bezmialem Vakıf Üniversitesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Fatih YAĞMUR	Adli Tıp Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Kayı HİSAR AKAN	Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Derya Büyükkızıyan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Aipe Seda ARTIŞ	Temel Tıp Bilimleri Fizyoloji Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Gönen Hukuk Bürosu	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Saliha Şahin	İşçi		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

* Toplamda Değerlendirme

Karar: Onaylandı Reddedildi

Etik Kurul Başkanı

Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Mustafa İRAZ

İmza:

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ

TEZ DEĞERLENDİRME FORMU

TEZ BAŞLIĞI

ORTA-AĞIR BRONŞİYOLİTLİ HASTALARIN SERUM BNP DÜZEYLERİ İLE SOL VENTRİKÜL SİSTOLİK FONKSİYONLARI ARASINDAKİ İLİŞKİ ve HASTALIK SEYRİ AÇISINDAN SERUM BNP+

YAZAR

DR. GÜLŞEN KES

DANIŞMAN

UZM. DR. GÜLSER ESEN ESLİ

VAR YOK

SCI-Exp Kapsamında Yayınlanma Potansiyeli

Patent Alma Potansiyeli

KARAR

YORUMLAR

Tarih

... / ... / 20..

İsm Soyad

İmza