



**T.C.**

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**COVID-19 PANDEMİ SÜRECİNDE İZOLASYONUN KALKTIĞI DÖNEMDE  
SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONU ŞİKAYETİ İLE BAŞVURAN HASTALARDA  
ALT SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. KHADIJA AHMADOVA**

**ANKARA - 2024**



**T.C.**

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**COVID-19 PANDEMİ SÜRECİNDE İZOLASYONUN KALKTIĞI DÖNEMDE  
SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONU ŞİKAYETİ İLE BAŞVURAN HASTALARDA  
ALT SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. KHADIJA AHMADOVA**

**TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. BERİL AYDIN**

**ANKARA - 2024**

## **TEŞEKKÜR**

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, tezimin planlanması ve yürütülmesi sırasında, bana yol gösteren ve destek olan tez danışmanım Doç. Dr. Beril AYDIN'a,

Bize bilimsel bir eğitim ve araştırma ortamı sağlayan, desteklerini ve hoşgörülerini esirgemeyen, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sn. Prof. Dr.Sıdıka Esra BASKIN hocama,

Tez sürecim boyunca klinik deneyimlerini paylaşan Doç. Dr. Burcu Tahire KÖKSAL'a, Anabilim Dalımızdaki diğer değerli hocalarıma, her zaman desteğini hissettiğim Dr. Lala Shirinova'ya, asistan arkadaşlarıma, hemşire, sekreter arkadaşlarım ile diğer yardımcı sağlık personeline, asistanlığım sürecinde bana destek olan aileme teşekkür ederim. Saygılarımla.

**Dr. Khadija AHMADOVA**

## ÖZET

### **COVID-19 Pandemi Sürecinde İzolasyonun Kalktığı Dönemde Solunum Yolu Enfeksiyonu Şikayeti ile Başvuran Hastalarda Alt Solunum Yolu Enfeksiyonunun Değerlendirilmesi**

**Giriş:** Bu çalışmada COVID-19 pandemi sürecinde izolasyonun kalktığı dönemde solunum yolu enfeksiyonu şikayetiyle başvuran hastalarda ilişkili enfeksiyöz ajanların değerlendirilmesi ve tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonundaki rollerinin tanımlanması amaçlanmıştır. Alt solunum yolu enfeksiyonuna neden olan viral etkenlerin klinik ve epidemiyolojik özelliklerinin ortaya konması hedeflenmiştir.

**Gereç ve Yöntem:** 01/09/2021-31/03/2022 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine solunum yolu enfeksiyonu şikayetleri ile başvuran, viral nazofarengeal sürüntü örneği alınan 5 yaş altındaki 601 hasta çalışmaya alınmıştır. Viral etken pozitifliğinin hastaların demografik, klinik, laboratuvar özellikleri ve 1 yıllık izlemdeki tekrarlayan başvuru sayısı ile ilişkisi incelenmiştir.

**Bulgular:** Hastalardan %45.4'ünde en az bir viral etken tanımlanmıştır. Tek etken pozitifliği %41.9, çoklu etken pozitifliği ise %3.5 oranında görülmüştür. En sık saptanan viral etkenler Respiratuar sinsityal virüs (RSV) (%20.8) ve İnfluenza A (%13) olarak saptanmıştır. RSV pozitifliği pandemi öncesindeki dönemden farklı olarak en sık Kasım ayında izlenmiştir. Viral etken pozitifliği bronşiolit ve bronşit tanımlı hastalarda anlamlı olarak yüksek görülmüştür ( $p < 0.001$ ). Tek viral etken pozitifliği hafif, çoklu etken pozitifliği orta hastalık şiddeti ile ilişkili bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). İlk bronşiolit veya hışıltı atağıyla gelen hastalarda viral etken pozitifliği anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ( $p < 0.001$ ). 1 yıllık izlemde viral etken pozitifliği ile tekrarlayan başvuru sayısı arasında anlamlı ilişki bulunamadı ( $p > 0.05$ ).

**Tartışma:** Bu çalışmada viral etken pozitiflik sayısında başvuru ayına ve yaş gruplarına göre farklılık gösterilmektedir. Başvuru semptomlarının hastaların viral etken durumu, yatarak veya ayaktan takip edilme durumu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Solunum yolu enfeksiyonu, viral enfeksiyon, solunum yolu virüsleri, COVID-19 pandemisi, tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonu.

## ABSTRACT

### **Evaluation of Lower Respiratory Tract Infection in Patients Presenting with Respiratory Tract Infection in the Period when Isolation was Lifted during the COVID-19 Pandemic Process**

**Introduction:** The aim of this study was to evaluate the infectious agents associated with patients presenting with respiratory tract infection during the period when isolation was lifted during the COVID-19 pandemic and to define their role in recurrent lower respiratory tract infection. It was aimed to assess the clinical and epidemiological characteristics of viral agents causing lower respiratory tract infection.

**Materials and methods:** Between 01/09/2021 and 31/03/2022, 601 patients under the age of 5 years who were presented to the Pediatrics Outpatient Clinic of Baskent University Faculty of Medicine Hospital with respiratory tract infection complaints and had viral nasopharyngeal swab samples were included in the study. The relationship of viral agent positivity with the demographic, clinical, laboratory characteristics of the patients and the number of recurrent admissions in the 1-year follow-up was analysed.

**Results:** At least one viral agent was identified in 45.4% of the patients. Single agent positivity was observed in 41.9% and multiple agent positivity in 3.5%. The most common viral agents were Respiratory syncytial virus (RSV) (20.8%) and Influenza A (13%). Unlike the pre-pandemic period, RSV positivity was observed most frequently in November. Viral agent positivity was significantly higher in patients with bronchiolitis and bronchitis (**p<0.001**). Single viral agent positivity was associated with mild and multiple agent positivity with moderate disease severity (**p<0.05**). Viral agent positivity was found to be significantly higher in patients presenting with a first episode of bronchiolitis or wheeze (**p<0.001**). In the 1-year follow-up, no significant correlation was found between viral agent positivity and the number of recurrent admissions ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion:** In this study, the number of viral agent positivity varied according to the month of presentation and age groups. Admission symptoms were shown to be associated with patients' viral agent status and inpatient or outpatient follow-up status.

**Keywords:** Respiratory tract infection, viral infection, respiratory viruses, COVID-19 pandemic, recurrent lower respiratory tract infection.

## İÇİNDEKİLER

|                                                                                                             |      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| TEŞEKKÜR .....                                                                                              | i    |
| ÖZET .....                                                                                                  | ii   |
| ABSTRACT .....                                                                                              | iii  |
| İÇİNDEKİLER .....                                                                                           | iv   |
| TABLolar DİZİNİ .....                                                                                       | vi   |
| ŞEKİLLER DİZİNİ .....                                                                                       | viii |
| SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....                                                                        | ix   |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ .....                                                                                      | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER .....                                                                                     | 3    |
| 2.1. Tanım .....                                                                                            | 3    |
| 2.1.1. Akut üst solunum yolu enfeksiyonu .....                                                              | 3    |
| 2.1.2. Akut alt solunum yolu enfeksiyonu .....                                                              | 4    |
| 2.2. Viral Solunum Yolu Enfeksiyonu Etkenleri .....                                                         | 9    |
| 2.2.1. Koronavirüsler ve COVID-19 pandemisi .....                                                           | 9    |
| 2.2.2. Respiratuar Sinsityal Virüs (RSV) .....                                                              | 12   |
| 2.2.3. Rinovirüs (RV) .....                                                                                 | 14   |
| 2.2.4. İnfluenza virüs .....                                                                                | 15   |
| 2.2.5. İnsan parainfluenza virüsü (HPIV) .....                                                              | 17   |
| 2.2.6. İnsan metapnömovirüs (HMPV) .....                                                                    | 19   |
| 2.2.7. Bokavirüs (HBoV) .....                                                                               | 20   |
| 2.2.8. Adenovirüs (HAdV) .....                                                                              | 21   |
| 2.2.9. Viral solunum yolu enfeksiyonu etkenlerinin hışıltı atakları ve astım gelişmesi üzerine etkisi ..... | 21   |

|                                                                                      |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.3. Viral Solunum Yolu Enfeksiyonlarının Tanısında Kullanılan Laboratuvar Testleri. | 24 |
| 2.3.1. Viral kültür .....                                                            | 24 |
| 2.3.2. Nükleik asit amplifikasyon test yöntemleri.....                               | 25 |
| 2.3.3. Hızlı antijen tespit testi.....                                               | 26 |
| 2.3.4. Seroloji testi.....                                                           | 26 |
| 3. GEREÇ ve YÖNTEM .....                                                             | 27 |
| 3.1. Çalışma Tasarımı .....                                                          | 27 |
| 3.2. Çalışma Popülasyonu.....                                                        | 27 |
| 3.3. Veri Toplama ve Hastaların Değerlendirilmesi .....                              | 27 |
| 3.4. Viral Etken Tespitinde Kullanılan Testler .....                                 | 28 |
| 3.5. İstatistiksel Analiz.....                                                       | 29 |
| 4. BULGULAR .....                                                                    | 29 |
| 4.1. Demografik Özellikler .....                                                     | 29 |
| 4.2. Klinik bulgular .....                                                           | 33 |
| 4.3. Laboratuvar Bulguları.....                                                      | 55 |
| 4.4. Tedavilerin değerlendirilmesi .....                                             | 57 |
| 5. TARTIŞMA.....                                                                     | 60 |
| 6. SONUÇ.....                                                                        | 67 |
| 7. KAYNAKLAR.....                                                                    | 69 |

## TABLÖLAR DİZİNİ

|                                                                                                                                            |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 1. Akut bronşiolitte hastalığın derecelendirilmesi.....                                                                              | 6  |
| Tablo 2. Modifiye Astım Tahmin İndeksi .....                                                                                               | 22 |
| Tablo 3. Demografik Özellikler.....                                                                                                        | 31 |
| Tablo 4. Enfeksiyöz solunum sistemi PZR paneli çalışılan hastaların demografik özellikleri. ....                                           | 32 |
| Tablo 5. Hastaların yaşı ve cinsiyeti arasındaki ilişkisi.....                                                                             | 33 |
| Tablo 6. Enfeksiyöz solunum sistemi PZR paneli çalışılmış hastaların başvuru tanılarına göre dağılımı.....                                 | 34 |
| Tablo 7. Hastaların demografik ve klinik özelliklerinin çalışılan viral etken durumu ile ilişkisi. ....                                    | 38 |
| Tablo 8. Viral etken pozitifliğinin başvuru ayı ile ilişkisi.....                                                                          | 39 |
| Tablo 9. Hastaların başvuru sırasındaki semptom ve bulgularının viral etken durumu ile ilişkisi. ....                                      | 42 |
| Tablo 10. Enfeksiyöz solunum sistemi PZR paneli çalışılmış hastalarda başvuru anında semptomların görülme sıklığı.....                     | 43 |
| Tablo 11. Başvuru semptomlarının ayaktan takip/ servis veya yoğun bakım yatışı arasındaki ilişkisi. ....                                   | 45 |
| Tablo 12. Ayaktan veya servis/ yoğun bakımda takip durumu ile viral etken durumu arasındaki ilişki.....                                    | 46 |
| Tablo 13. Viral etken durumunun hastalık şiddeti ile ilişkisi.....                                                                         | 47 |
| Tablo 14. Viral etken durumunun hastanın ayaktan/servis/yoğun bakım yatış durumu ile ilişkisi. ....                                        | 49 |
| Tablo 15. Viral etken durumu ile toplam yatış süresi, yoğun bakım yatış süresi ve oksijen / solunum desteği süresi arasındaki ilişki. .... | 50 |
| Tablo 16. Viral etken durumu ile toplam yatış süresi arasındaki ilişki. ....                                                               | 51 |
| Tablo 17. Çalışılan viral etken durumu ile yoğun bakım yatış süresi arasındaki ilişki. ....                                                | 51 |
| Tablo 18. Eşlik eden hastalıkların viral etken durumu ile ilişkisi. ....                                                                   | 53 |

|                                                                                                                                               |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 19. Hastada ve ailesinde alerjik hastalık/astım öyküsünün viral etken durumu ile ilişkisi. ....                                         | 54 |
| Tablo 20. İlk/tekrarlayan bronşiolit/hışıltı atağıyla başvuru ile viral etken durumu arasındaki ilişki. ....                                  | 54 |
| Tablo 21. İzlem özelliklerinin viral etken durumu ile ilişkisi. ....                                                                          | 55 |
| Tablo 22. Başvuru anındaki laboratuvar parametrelerin viral etken durumu ile ilişkisi. ....                                                   | 55 |
| Tablo 23. Başvuru anındaki laboratuvar özellikleri ile viral etken durumu arasındaki ilişki. ....                                             | 56 |
| Tablo 24. Başvuru sonrası 1 yıllık izlemde bakılan laboratuvar parametrelerin viral etken durumu ile ilişkisi. ....                           | 56 |
| Tablo 25. Başvuru sonrası 1 yıllık izlemde bakılan laboratuvar parametrelerin ayaktan veya servis/yoğun bakım takip durumu ile ilişkisi. .... | 57 |
| Tablo 26. Hastaların aldığı tedavinin viral etken durumu ile ilişkisi. ....                                                                   | 58 |
| Tablo 27. Oksijen/solunum desteği ihtiyacı ve taburculuk durumunun viral etken durumu ile ilişkisi. ....                                      | 59 |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

|                                                                                                                              |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 1. Koronavirüs sınıflandırılması.....                                                                                  | 9  |
| Şekil 2. SARS-CoV-2-nin protein yapısı . ....                                                                                | 10 |
| Şekil 3. RSV protein yapısı. ....                                                                                            | 12 |
| Şekil 4. İnfluenza A virüs yapısı. ....                                                                                      | 15 |
| Şekil 5. Parainfluenza virüs yapısı. ....                                                                                    | 18 |
| Şekil 6. İnsan metapnömovirüs yapısı.....                                                                                    | 19 |
| Şekil 7. Yaşlara göre cinsiyetin dağılımı.....                                                                               | 32 |
| Şekil 8. Solunum yolu enfeksiyonu şikayetiyle başvuran hastalarda başvuru tanıları.....                                      | 33 |
| Şekil 9. Hastaların ayaktan/yatarak izlemine göre dağılımı. ....                                                             | 34 |
| Şekil 10. Solunum yolu enfeksiyonu şikayetiyle başvuran hastalarda viral etken durumu                                        | 35 |
| Şekil 11. Viral etken dağılımı.....                                                                                          | 35 |
| Şekil 12. Enfeksiyöz solunum sistemi PZR paneli çalışılmış hastalarda viral etken (A) ve çoklu viral etken (B) dağılımı..... | 36 |
| Şekil 13. Başvuru yaşına göre viral etken durumu dağılımı.....                                                               | 37 |
| Şekil 14. Başvuru sayısının aylara göre dağılımı .....                                                                       | 38 |
| Şekil 15. Saptanan viral etkenlerin aylara göre dağılımı (A, B).....                                                         | 40 |
| Şekil 16. Enfeksiyöz solunum sistemi PZR paneli çalışılmış hastalarda viral etkenlerin aylara göre dağılımı. ....            | 41 |
| Şekil 17. Başvuru anında semptomların görülme sıklığı.....                                                                   | 41 |
| Şekil 18. Eşlik eden hastalık durumu. ....                                                                                   | 53 |

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

|                |                                             |
|----------------|---------------------------------------------|
| <b>ASYE:</b>   | Alt solunum yolu enfeksiyonu                |
| <b>CDHR3:</b>  | Cadherin-Related Family Member 3            |
| <b>CK:</b>     | Kreatin kinaz                               |
| <b>CoV:</b>    | Koronavirüs                                 |
| <b>CPAP:</b>   | Sürekli Pozitif Havayolu Basıncı            |
| <b>CPE:</b>    | Sitopatik etki                              |
| <b>CRP:</b>    | C-reaktif protein                           |
| <b>DNA:</b>    | Deoksiribonükleik asit                      |
| <b>DSÖ:</b>    | Dünya Sağlık Örgütü                         |
| <b>FDA:</b>    | Gıda ve İlaç Dairesi                        |
| <b>HA:</b>     | Hemaglutinin                                |
| <b>HAD:</b>    | Hemadsorpsiyon                              |
| <b>HAdV:</b>   | İnsan Adenovirüs                            |
| <b>HBoV:</b>   | İnsan Bokavirüs                             |
| <b>HFNC:</b>   | Yüksek akımlı nazal kanül                   |
| <b>HMPV:</b>   | İnsan Metapnömovirüs                        |
| <b>HPIV:</b>   | İnsan Parainfluenza virüsü                  |
| <b>ICAM-1:</b> | Hücrelerarası adezyon molekülü-1            |
| <b>Ig:</b>     | İmmunoglobulin                              |
| <b>IL:</b>     | İnterlökin                                  |
| <b>İF:</b>     | İmmünfloresan                               |
| <b>LDH:</b>    | Laktat dehidrogenaz                         |
| <b>LDL-R:</b>  | düşük dansiteli lipoprotein reseptörü       |
| <b>mAPI:</b>   | Modifiye Astım Prediktif İndeks             |
| <b>MIS-C:</b>  | Çocuklarda Multisistem İnflamatuvar Sendrom |
| <b>NA:</b>     | Nöraminidaz                                 |
| <b>ORF:</b>    | Open reading frame                          |
| <b>PCT:</b>    | Prokalsitonin                               |
| <b>PZR:</b>    | polimeraz zincir reaksiyonu                 |
| <b>RNA:</b>    | Ribonükleik asit                            |
| <b>RSV:</b>    | Respiratuvar sinsityal virüs                |

**RV:** Rinovirüs

**SARS-CoV-2:** Şiddetli akut solunum sendromu-koronavirüs-2

**SpO2:** Oksijen satürasyonu

**TGP:** Toplumda gelişen pnömoni

**Th:** T helper

**TSLP:** Timik stromal lenfopoetin

**TÜİK:** Türkiye İstatistik Kurumu

**ÜSYE:** Üst solunum yolu enfeksiyonu

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Solunum yolu enfeksiyonları, özellikle de alt solunum yolu enfeksiyonları (ASYE), 5 yaşın altındaki çocuklarda önde gelen ölüm ve morbidite nedenidir (1). Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) 2019 verilerine göre, 6 yaşın altındaki çocuklarda en sık görülen hastalık üst solunum yolu enfeksiyonu, üçüncü en sık görülen hastalık ise alt solunum yolu enfeksiyonudur (2). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2019 verilerine göre, 1-59 aylık çocuklarda ölümün en sık nedeni (%10.1) alt solunum yolu enfeksiyonudur (3).

SARS-CoV-2-nin (Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs-2) neden olduğu COVID-19 hastalığı, Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkmıştır. Dünya Sağlık Örgütü, koronavirüs salgınını 11 Mart 2020'de pandemi olarak ilan etmiştir (4). 21 Ocak 2021 itibarıyla 216 ülke, bölge ve yörede 95.6 milyondan fazla doğrulanmış COVID-19 vakası ve 2.0 milyondan fazla ilişkili ölüm gerçekleşmiştir (4). COVID-19 pandemisinin başından itibaren viral bulaşın yayılmasını azaltmak için dünya genelinde olduğu gibi ülkemizde de çeşitli halk sağlığı önlemleri uygulanmıştır (5–8). COVID-19 hastalığını hedef alan halk sağlığı önlemleri, diğer yaygın solunum yolu patojenlerinin görülme sıklığında büyük etkiye sahiptir (8).

2021 temmuzdan itibaren SARS-CoV-2 enfeksiyonunun görülme sıklığının azalması, SARS-CoV-2 aşılama programının yaygınlaşması ile çoğu kısıtlama giderek azaltılmıştır (9). Okullarda yüz-yüze eğitimin başlaması ve aynı zamanda diğer kısıtlamaların azaltılmasıyla viral solunum yolu enfeksiyonlarında da artış gözlemlenmiştir.

Solunum yolu enfeksiyonu, üst veya alt solunum yollarının enfeksiyon hastalığı olarak tanımlanmaktadır. Üst solunum yolu enfeksiyonları (ÜSYE) soğuk algınlığı, larenjit, farenjit, tonsillit, akut rinit, akut rinosinüzit ve akut orta kulak iltihabını içermektedir. Alt solunum yolu enfeksiyonları arasında akut bronşit, bronşiolit, pnömoni ve trakeit yer almaktadır (10). Alt solunum yolu enfeksiyonunun etiyolojisi çeşitli ve karmaşık olup cinsiyete, yaşa ve mevsime göre değişiklik göstermektedir (11). Bakteriler, virüsler, mantarlar ve atipik patojenler de dahil olmak üzere bir dizi patojen ASYE'na neden olabilmektedir. Nedenler arasında en sık görülen %80 oranla viral solunum yolu enfeksiyonudur. Respiratuar sinsityal virüs (RSV), viral alt solunum yolu enfeksiyonunun ve hastaneye yatışın en sık nedenidir. Diğer viral patojenler arasında rinovirüs,

metapnömovirüs, koronavirüs, insan bokavirüsü, influenza, adenovirüs ve parainfluenza virüsü bulunmaktadır (5).

Tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonu, yılda üç veya daha fazla bron it, bronşiolit veya pnömoni atağı olarak tanımlanmıştır (12). Respiratuar virüsler erken çocukluk döneminde akut solunum yolu enfeksiyonuna neden olmaktadır, ancak bunların daha sonra tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu nedenli başvuruları üzerindeki etkisi tam olarak bilinmemektedir (13). Bu çalışmanın amacı COVID-19 pandemi sürecinde izolasyonun kalktığı dönemde solunum yolu enfeksiyonu şikayetiyle başvuran hastalarda ilişkili enfeksiyöz ajanları değerlendirmek ve her birinin tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonuna neden olmadaki rolünü tanımlamaktır. Buna ek olarak alt solunum yolu enfeksiyonuna neden olan viral etkenlerin klinik ve epidemiyolojik özelliklerinin ortaya konması hedeflenmiştir.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Tanım**

Akut solunum yolu enfeksiyonları çocukluk çağının en sık görülen hastalıklarındandır (14). Bu enfeksiyonlar her yıl sağlık sistemi üzerine çok büyük bir yük getirmektedir (15). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre dünya çapında her yıl 5 yaş altı 1 milyondan fazla çocuğun akut solunum yolu enfeksiyonundan öldüğü bildirilmiştir (15). Akut solunum yolu enfeksiyonu, gelişmekte olan ülkelerde beş yaş altındaki çocuklar arasında önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir (16). Akut solunum yolu enfeksiyonları çocukların sağlığı üzerinde önemli bir etkiye sahiptir (17). Akut solunum yolu enfeksiyonları üst ve alt solunum yolu enfeksiyonlarını içermektedir ve çocuklarda hastaneye başvuruların %50' sini oluşturmaktadır (16, 18). Soğuk algınlığı, tonsillit, farenjit ve orta kulak iltihabı ÜSYE olarak ve trakeit, bronşiolit, akut bronşit, pnömoni gibi enfeksiyonlar ASYE olarak kabul edilmektedir (15). Akut solunum yolu enfeksiyonunun başlıca nedeni virüslerdir (14). RSV, rinovirüs, insan metapnömovirüsü, parainfluenza virüsü, insan enterovirüsü, influenza virüsü, insan koronavirüsü, adenovirüs ve insan bokavirüsü viral akut solunum yolu enfeksiyonlarına sebep olan başlıca virüslerdir (14).

#### **2.1.1. Akut üst solunum yolu enfeksiyonu**

Akut ÜSYE çocuklarda en sık görülen akut hastalıklardır (19). Çocuklarda farklı virüs türleri üst solunum yolu enfeksiyonlarına neden olabilmektedir (19). Erken çocukluk döneminde görülen viral solunum yolu enfeksiyonları üst solunum yolu enfeksiyonları ile sınırlı kalmaktadır (20). ÜSYE için semptomatik tedavi önerilmektedir (20).

##### **2.1.1.1. Nazofarenjit (Soğuk algınlığı)**

Soğuk algınlığı çoğunlukla viral bir hastalıktır. Rinovirüsler (RV) tüm yaş gruplarında soğuk algınlığının önde gelen nedenidir (19). Burun tıkanıklığı, burun akıntısı, boğaz ağrısı, öksürük, ateş gibi şikayetlere neden olmaktadır (21) Çocuklarda nazal salin irrigasyonu, analjezikler semptomatik tedavi olarak kullanılabilir. Viral enfeksiyonların tedavisinde antibiyotik verilmesi önerilmemektedir (21, 22).

#### **2.1.1.2. Akut orta kulak iltihabı**

Akut orta kulak iltihabı çocuklarda en sık görülen hastalıklardan biri olup daha çok okul öncesi dönemde görülmektedir (19, 23). Genelde viral üst solunum yolu enfeksiyonlarının bakteriyel komplikasyonu olarak görülmekle birlikte tek başına virüslere de bağlı gelişebilmektedir (23, 24). Yapılan çalışmalarda akut otitis media tanısı alan çocuklarda en sık saptanan virüsler RSV ve rinovirüs olmuştur (19). Kulak ağrısı, kulak akıntısı, ateş, beslenmede azalma, uyku hali gibi semptomlara neden olabilmektedir (23). Akut orta kulak iltihabı olan çocukların çoğunda eşzamanlı ÜSYE semptomları da bulunmaktadır (24). Antimikrobiyal tedavi olarak genelde antibiyotikler kullanılmaktadır, viral enfeksiyonlar çoğu zaman kendini sınırladığından antiviral tedavi önerilmemektedir (24).

#### **2.1.1.3. Farenjit ve tonsillit**

Akut farenjite neden olan en yaygın virüsler adenovirüsler ve RSV'dir (19). Çocukluk çağında sık görülen tonsillit klinik tanıdır, viral veya bakteriyel etkenlere bağlı olabilmektedir (25). Akut farenjit veya tonsilliti olan çocuklarda antibiyotik kullanma oranı yüksek olsa da yapılan çalışmaların çoğu bu enfeksiyonların büyük bir kısmının solunum yolu virüsleri ile ilişkili olduğunu göstermektedir (19).

#### **2.1.1.4. Akut larenjit**

Larenjit, laringeal mukoza ve submukozal dokunun inflamasyonu ile oluşmaktadır. İnsidansı yaklaşık 100.000 kişide 6.6 olup en sık 6 ay ile 3 yaş arasındaki çocuklarda görülmektedir (26). Akut larenjite virüsler, bakteriler veya mantarlar neden olabilmektedir (19, 26). Larenjit vakaları en sık sonbahar ve ilkbahar aylarında ortaya çıkmakta olup tüm mevsimlerde görülebilmektedir (23). Burun akıntısı, ateş ve havlar tarzda öksürük belirtileriyle başlayıp ciddi obstrüksiyon ve nefes almada zorluğa kadar ilerleyebilmektedir (23, 27). Larenjite neden olan başlıca virüsler influenza virüsü, parainfluenza virüsü ve adenovirüstür; yaygın bakteriler ise Stafilokok aureus ve Streptococcus pneumoniae'dir (27). Akut larenjit hızla ilerleyebilmektedir, bu yüzden mümkün olan en kısa zamanda uygun ve yeterli miktarda geniş spektrumlu antibiyotik uygulanması gerekmektedir (27).

#### **2.1.2. Akut alt solunum yolu enfeksiyonu**

Alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE), larinks seviyesinin altındaki solunum yollarının enfeksiyonu ile oluşan bir hastalıktır (28). ASYE dünya çapında yaygın bir morbidite ve mortalite nedenidir (29). Pediatrik hastalarda hastaneye yatışın başlıca nedeni alt solunum yolu enfeksiyonlarıdır (28). 5 yaş altı çocuklarda görülen tüm ölümlerin %13' ünden ve tüm nüfustaki ölümlerin %4.4' ünden sorumludur (18). Türkiye'deki çocuklarda alt

solunum yolu enfeksiyonları, Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2021 verilerine göre 0–6 yaş grubunda %9.5 ile üçüncü, 7-14 yaş grubunda %6.5 ile beşinci sıklıkta görülmektedir (30).

Alt solunum yolu enfeksiyonları bronşiolit, bronşit ve pnömoniye kapsamaktadır (31). Çocuklarda ASYE çoğu zaman virüslerden kaynaklanmaktadır (19, 28, 31). Virüslerden RSV, parainfluenza virüsü tip 3 ve influenza virüsü alt solunum yolu enfeksiyonunun sık görülen nedenlerindendir (19, 28). Bunlara ek olarak, rinovirüs ve metapnömovirüs de çocuklarda alt solunum yolu enfeksiyonuna neden olabilmektedir (19).

#### **2.1.2.1. Akut bronşiolit**

Bronşiolit, 1 yaş altı çocuklarda en sık görülen akut solunum yolu enfeksiyonudur (32, 33). 2 yaş altı çocuklarda önemli morbidite ve hastaneye yatış nedenlerindendir (34). Hayatının ilk yılında yaklaşık olarak her 3 çocuktan birinde görülmektedir (33).

Bronşiolit vakalarının çoğundan RSV sorumlu tutulmaktadır (33, 35). Bronşiolite neden olan diğer nedenler arasında rinovirüs, adenovirüs, influenza, parainfluenza, metapnömovirüs, koronavirüs ve bokavirüs yer almaktadır (32, 33). Bronşiolit, 1 yaşından küçükler için RSV, 1 yaşından büyükler içinse genelde RV ile ilişkili bulunmuştur (35).

Bronşiolit ılıman iklimlerde tekrarlayan mevsimsel salgınlarla ortaya çıkan bir enfeksiyon olup genellikle Ekim ayı sonlarında başlamakta, Ocak veya Şubat aylarında zirveye ulaşmakta ve Nisan ayında sona ermektedir (33, 36, 37). Soğuk iklimlerde ise yıl boyunca görülmektedir (33).

Bronşiolit, 2 yaşın altındaki çocuklarda genelde üst solunum yolu enfeksiyonu semptomları ile başlayıp 2 ile 4 gün sonra şiddetli öksürük, takipne, yaygın hırıltı, nefes darlığı ve beslenme güçlüğü gibi semptomlarla alt solunum yollarının enfeksiyonuna ilerleyen klinik sendromdur (33, 34, 38). Akut bronşiolitin tanısı öykü ve fizik muayene bulgularıyla konulmaktadır, tanı için rutin laboratuvar ve görüntüleme tetkiklerin uygulanmasına ihtiyaç yoktur (33).

Prematürite, düşük doğum ağırlığı, yaşı 3 aydan küçük olması, kronik pulmoner hastalık, hemodinamik anlamlı konjenital kalp hastalığı, Down sendromu, nöromusküler hastalık veya immün yetmezlik gibi risk faktörleri bronşiolitin daha ağır seyri ile ilişkilendirilmektedir (36, 38).

Bronşiolitin ağırlık derecesi değişken olup genelde kendini sınırlamakla hafif-orta ağırlıkta seyretmektedir (36, 38). Akut bronşiolitin şiddetinin değerlendirilmesi klinik sınıflandırmaya dayalı olarak yapılmaktadır. Hasta, en ağır kriterin uyduğu ağırlık

derecesinde kabul edilmelidir (36). Tablo 1’de akut bronşiolitte hastalığın derecelendirilmesi gösterilmiştir.

**Tablo 1. Akut bronşiolitte hastalığın derecelendirilmesi**

|                                            | <b>Hafif</b>     | <b>Orta</b>                                                                       | <b>Ağır</b>                                                                     |
|--------------------------------------------|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Beslenme</b>                            | <i>İyi</i>       | <i>İştahsız<br/>(Olağan günlük oral alımının %50’sinden fazlasını alabiliyor)</i> | <i>Beslenemez<br/>(Olağan günlük oral alımının %50’sinden azını alabiliyor)</i> |
| <b>Apne</b>                                | <i>Yok</i>       | <i>Yok</i>                                                                        | <i>Var</i>                                                                      |
| <b>Solunum sayısı(dk’da)</b>               | <i>&lt;50</i>    | <i>50-70</i>                                                                      | <i>&gt;70</i>                                                                   |
| <b>Nabız (dk’da)</b>                       | <i>&lt;140</i>   | <i>140-160</i>                                                                    | <i>&gt;160</i>                                                                  |
| <b>Retraksiyonlar</b>                      | <i>Yok-Hafif</i> | <i>Orta</i>                                                                       | <i>Ağır</i>                                                                     |
| <b>Siyanoz</b>                             | <i>Yok</i>       | <i>Olabilir</i>                                                                   | <i>Var</i>                                                                      |
| <b>Oksijen satürasyonu (oda havasında)</b> | <i>&gt;%92</i>   | <i>%90-92</i>                                                                     | <i>&lt;%90</i>                                                                  |

\*Hasta, en ağır kriterin uyduğu ağırlık derecesinde kabul edilmelidir.

Spesifik etiyolojik tedavisi bulunmamaktadır, tedavisi genelde destekleyici olup hastanın oksijenasyonunu ve hidrasyonunun sağlanmasını içermektedir (33, 39). Bronşiolit tedavisinde salbutamol, epinefrin, sistemik glukokortikoidler, antiviraller ve antibiyotikler önerilmemektedir (33).

#### **2.1.2.2. Akut bronşit**

Akut bronşit, çocuklarda sık görülen hastalıklardan biridir (40). Akut bronşit %90 oranında viral etkenlere bağlı gelişmektedir, en sık neden olan virüsler arasında rinovirüs, enterovirüs, influenza A ve B, parainfluenza, koronavirüs, insan metapnömovirüs ve solunum sinsityal virüsü bulunmaktadır (41). Akut bronşit, %1-10 oranında bakteriyel etkenlere ve nadir olarak da atipik bakterilere bağlı gelişebilmektedir (41).

Akut bronşit, yaklaşık 808.694 çocuk ölümüne neden olmakla beş yaş altı ölüm oranının %15’e ulaşmasına katkıda bulunmaktadır (40).

Akut bronşit öksürük, nefes darlığı, ateş, baş ağrısı ve genel halsizlik şikayetlerine neden olan, kendini sınırlayan akut bir hastalıktır (18, 40, 42). Akut bronşitin belirtileri tipik olarak yaklaşık üç hafta kadar devam etmektedir (42).

Akut bronşit tanısı alan hastalarda taşikardi, takipne, ateş, düşük oksijen satürasyonu veya göğüs ağrısı varlığında pnömoniden şüphelenilmelidir (18). Klinik değerlendirmede altta yatan akciğer hastalığının, özellikle de astımın varlığını dikkate almak gerekmektedir (18). Akut bronşitin spesifik bir tedavisi yoktur, semptomatik tedavi önerilmektedir (40). Antibiyotikler öksürük süresinin kısalmasına ve hasta hissedilen günlerin azalmasına neden olmaktadır, ama takipte klinik iyileşmede anlamlı fark bulunmamaktadır (18, 41).

Akut bronşit tedavisinde antimikrobiyal tedavi endike değildir, bu nedenle immün sistemi sağlam hastalarda antibiyotik kullanımı önerilmemektedir. Antitusif, inhale bronkodilatör, inhale veya sistemik kortikosteroid gibi tedavilerin kullanımını destekleyen çalışma bulunmamaktadır (18).

### **2.1.2.3. Pnömoni**

Toplumda gelişen pnömoni (TGP), hastane veya diğer sağlık bakım ortamları dışında edinilen akciğer parankiminin enfektif inflamasyonudur (43, 44). TGP dünya çapında beş yaş altı çocuklarda mortalite ve morbiditenin önde gelen nedeni olup prevalansı dünya genelinde farklılık göstermektedir (16, 45, 46).

TGP'nin yıllık küresel insidansı yılda 155 milyon yeni vakaya yakındır ve bunların yaklaşık %10-17'si hastaneye yatışla sonuçlanmaktadır (47). Dünya Sağlık Örgütü 2019 yılı verilerine göre, beş yaş altında her yıl 740.180 çocukta pnömoniye bağlı ölüm görülmektedir (30). Türkiye Hastalık Yüğü Çalışması'nda solunum yolu enfeksiyonlarına bağlı ölümlerin 0–4 yaş grubunda %13.4, 5–14 yaş grubunda ise %6.5 olduğu bildirilmiştir (30). Çocuk ölümlerini azaltmada, özellikle pnömoniye önlemede aşılama önemli rol oynamaktadır (30). Son zamanlarda Haemophilus influenzae tip B ve Streptococcus Pneumoniae'e karşı aşılarda yaygın kullanımıyla ilişkili olarak pnömoni insidansı ve mortalitesinde azalma görülmektedir (46).

TGP için anne sütü alamama, düşük doğum ağırlığı, prematürite, yetersiz beslenme, eksik aşılama, D vitamini eksikliği, altta yatan kronik hastalık varlığı, kalabalık aile ortamı, sigara dumanına maruz kalma ve düşük sosyoekonomik durum gibi risk faktörleri bulunmaktadır (30, 46).

Çocuklarda pnömoni, akut başlangıçlı, hızlı gelişen ve mortalitesi yüksek bir hastalıktır (17). Atipik bakteriler, solunum virüsleri ve tipik bakteriler toplum kökenli pnömoniye neden olan başlıca patojenlerdir (18, 43). Tipik pnömoniler, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae tip b, Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes, Moraxella catarrhalis gibi bakteriyel patojenler tarafından oluşturulan pnömonilerdir (30). Atipik pnömonilerde ise en önemli etkenler M. pneumoniae, C. pneumoniae, C. trachomatis ve respiratuar virüslerdir (30). Son çalışmalar, çocukluk çağı pnömonisinden esas olarak virüslerin sorumlu olduğunu göstermektedir (43, 45). TGP ile yatan hastalarda yapılan çalışmalar solunum yolu virüslerinin %30-70, atipik bakterilerin %7–17 ve piyojenik bakterilerin %2-8 oranında etken olduğunu göstermektedir (48). Viral etkenlerden sık görülenler RSV, rinovirüs ve insan metapnömovirüsüdür (43, 46). 5 yaşın altındaki

çocuklarda çocukluk çağı TGP'nin en sık bakteriyel etkeni ise Streptococcus Pneumoniae'dir (46, 49). Pnömoni etkenleri mevsime göre farklılık göstermektedir (30).

Çocukluk çağı TGP'si genelde solunum semptomlarına, fizik muayeneye ve/veya göğüs radyografik bulgularına göre tanı almaktadır (44, 48). TGP klinik olarak ateş, öksürük, nefes almada zorluk ve takipne gibi alt solunum yolu enfeksiyonu belirtileri ile tanımlanmaktadır (46, 48). Çocukluk çağı pnömonisinin en önemli belirtisi takipnedir. Takipne, DSÖ tarafından yaşa göre aşağıdaki gibi tanımlanmaktadır (30, 43):

- < 2 ay bebekler: > 60 /dakika
- 2-12 ay arası bebekler: > 50/dakika
- 13-59 ay arası çocuklar: > 40 /dakika
- 60 ay ve üzeri çocuklar: > 30 /dakika

DSÖ tarafından çocukluk çağı pnömonisi; pnömoni ve şiddetli pnömoni olarak sınıflandırılmaktadır (43). DSÖ'e göre, retraksiyon eşlik eden veya etmeyen takipne pnömoni olarak kabul edilirken, beslenememe, hipotermi, bilinç kaybı, konvülsiyon, hipoksi belirtilerinin eşlik ettiği takipne şiddetli pnömoni olarak kabul edilmektedir (43).

Ayaktan ve hastaneye yatırılan TGP'li çocuklarda ampirik tedavi uygulanmakta ve uygun tedavi seçimi olası etiyooloji, yaş, klinik, tanısal laboratuvar ve görüntüleme tetkikleri, yerel aşılama politikaları ve direnç durumuna göre ayarlanmaktadır (30). 3 ayın altında pnömoni tanısı alan her bebek yatırılarak tedavi edilmelidir. 3 ayın üstünde pnömoni tanısı alan çocuklarda ise hipoksemi ( $SpO_2 \leq \%92$ ), solunum güçlüğü bulguları, takipne, bilinç düzeyinde bozulma, beslenememe, toksik görünüm, ayaktan tedavi sırasında antibiyotiklere yanıtızsızlık veya tedaviye uyumsuzluk, akciğer grafisinde multilober tutulum, geniş atelektazi, apse, pnömatosel, plevral efüzyon saptanması, hızlı radyolojik ilerleme ve evde bakım koşullarının yetersiz olması durumlarında hastaneye yatış gerekmektedir (30).

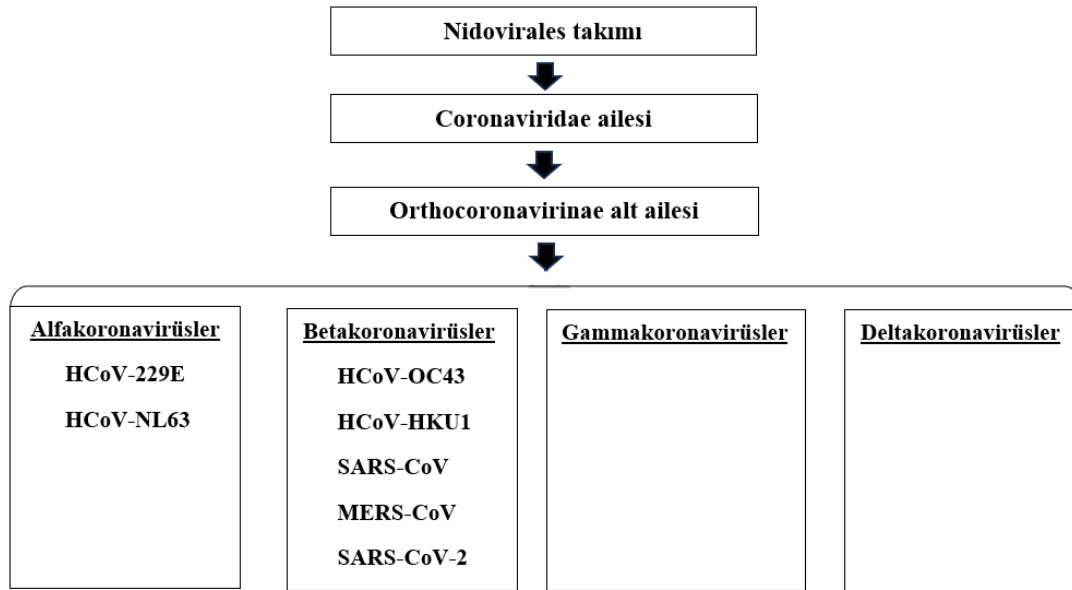
DSÖ, beş yaş altı çocuklarda şiddetli olmayan pnömonide birinci basamak tedavi olarak beş gün boyunca 80 mg/kg/gün dozunda oral amoksisilin önermektedir (43, 49, 50). Şiddetli pnömonisi olan çocukların tedavisinde ise birinci basamak tedavi olarak en az beş gün boyunca parenteral yolla altı saatte bir 50 mg/kg dozunda ampisilin veya 50.000 ünite/kg dozunda benzil penisilin uygulanması önerilmektedir (43, 50). Çok şiddetli pnömonide birinci basamak tedavi olarak parenteral amoksisilin (veya penisilin) ve gentamisin tedavisi önerilmektedir (50). Şiddetli pnömonide ikinci basamak tedavi olarak sefalosporin grubu ilaçların kullanılması önerilmektedir (43, 50). Penisilin alerjisi veya M.

pneumoniae ve Chlamydia pneumoniae enfeksiyonları durumunda tedavide makrolidler veya tetrasiklinler önerilmektedir (44). Çoğu ulusal kılavuz, TGP için 5-10 günlük antibiyotik tedavisi süresi önermektedir (44). DSÖ 2012' den itibaren ateşi olmayan, hızlı nefes alan ve hırıltılı solunumu olan ancak göğüste çekilme, beslenememe, hipotermi, bilinç kaybı, konvülsiyon, hipoksi gibi belirtileri olmayan çocuklarda etken büyük olasılıkla viral enfeksiyon olduğundan rutin olarak antibiyotik tedavisini önermemektedir (49, 50). Destek tedavisi, ateşin düşürülmesi, analjezi, solunum desteği ve hidrasyonun sağlanmasını içermektedir. Pnömonide etkinliği gösterilmediği için öksürük şurupları önerilmemektedir (30).

## 2.2. Viral Solunum Yolu Enfeksiyonu Etkenleri

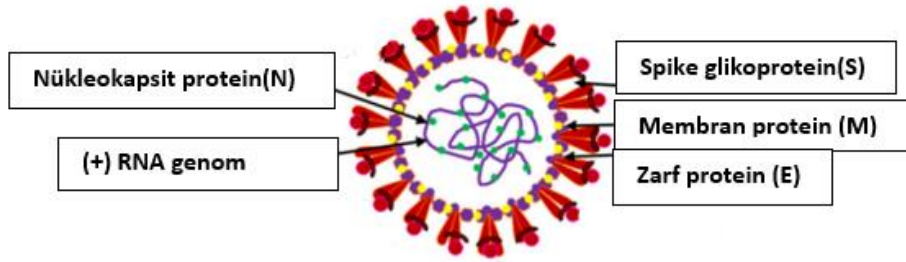
### 2.2.1. Koronavirüsler ve COVID-19 pandemisi

Koronavirüsler 1960'lerden itibaren insanlarda hastalık yapan ajan olarak tanınmaktadır. Koronavirüsler (CoV'ler), Nidovirales takımı, Coronavirineae alt takımı, Coronaviridae ailesi ve Orthocoronavirinae alt ailesinden olup, bilinen en büyük viral RNA genomuna sahip, zarflı, pozitif polariteli, tek sarmallı RNA virüsleridir. Orthocoronavirinae alt ailesi dört cinse ayrılmaktadır, alfakoronavirüs ve betakoronavirüs memelileri, gammakoronavirüs ve deltakoronavirüs ise esas olarak kuş türlerini enfekte etmektedir (51–53). Şekil 1'de koronavirüs sınıflandırması belirtilmiştir.



Şekil 1. Koronavirüs sınıflandırılması

Viral genomları 5' ve 3' terminalden oluşmaktadır. 5' terminali viral replikasyondan sorumlu proteinleri kodlamaktadır. 3' terminali ise spike proteini (S), membran proteini (M), nükleokapsit proteini (N), zarf proteini (E) ve hemagglütinin esteraz (HE) gibi yapısal 5 proteini kodlamaktadır (51) (**Şekil 2**). Zoonotik olduğu düşünülen koronavirüsler esas olarak temas ve damlacık yoluyla bulaşmaktadır (51).



**Şekil 2. SARS-CoV-2-nin protein yapısı (54).**

Son 20 yılda koronavirüsün 3 türü pandemi potansiyeli olan, yaşamı tehdit eden hastalığa neden olmuştur. Bunlar 2002 yılında SARS-CoV, 2012 yılında MERS-CoV ve 2019 yılında SARS-CoV-2 olarak tanımlanmıştır (52).

2019'un sonunda Çin'in Wuhan şehrinde viral pnömoni salgınına neden olan SARS-CoV-2 olarak adlandırılan yeni bir koronavirüs ortaya çıkmıştır. SARS-CoV-2'ye bağlı şiddetli akut solunum sendromu hızla tüm dünyaya yayılmıştır (55, 56). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 11 Mart 2020'de salgını pandemi olarak sınıflandırmıştır (52).

21 Ocak 2021 itibarıyla 95.6 milyonun üzerinde doğrulanmış COVID-19 vakası ve buna bağlı 2.0 milyondan fazla ölüm meydana geldiği bilinmektedir. 19 yaşın altındaki çocuklar bildirilen toplam vakaların %1-10'unu oluşturmaktadır (4). Türkiye'de doğrulanmış olgu sayısı 17.004.677 ve ölüm sayısı 101.419 olarak bildirilmiştir(30). Çocuklarda SARS-CoV-2'ye bağlı ölüm nadir görülmektedir. Şubat 2021'de Amerika Birleşik Devletleri'nde ve Avrupa'da yapılan bir toplu analize göre çocuklarda COVID-19 ile ilişkili ölümün 100.000'de 0.17 olduğu tahmin edilmektedir (57). Çocuklarda koronavirüs hastalığının klinik belirtileri yetişkinlere kıyasla genellikle hafif şiddetli olmakla altta yatan hastalığı olanlarda daha ağır seyredebilmektedir. COVID-19 çocuklarda hafif gidişli olsa da SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçiren çocuklarda ateş, karın ağrısı, hipotansiyon, miyokardiyal fonksiyon bozukluğu ve çoklu organ yetmezliği ile ortaya çıkan "Multisistem İnflamatuvar Sendrom" (MIS-C) görülebilmektedir. MIS-C'nin virüse karşı gelişen anormal immün yanıtla bağlı olduğu düşünülmektedir. Bazı yüksek riskli çocuklarda solunum sıkıntısı

sendromu, miyokardit, akut böbrek yetmezliği ve çoklu sistem organ yetmezliği gibi ciddi komplikasyonlar gelişebilmektedir (30, 57).

Ciddi koronavirüs-19 hastalığı için risk faktörleri aşağıdakilerdir (57, 58):

- 1) 1 aydan küçük yaş (yenidoğan)
- 2) Prematürite
- 3) Astım dışındaki diğer kronik akciğer hastalıkları
- 4) Obezite
- 5) Diabetes mellitus
- 6) Konjenital kalp hastalığı/ kardiyovasküler hastalık
- 7) Orak hücre hastalığı
- 8) Nörolojik durumlar (epilepsi ve nörogelişimsel bozukluklar)
- 9) Metabolik durumlar
- 10) Genetik durumlar
- 11) İmmüsupresyon (birincil/ikincil)

COVID-19 pandemisinin başından itibaren viral bulaşın yayılmasını azaltmak için dünya genelinde olduğu gibi ülkemizde de çeşitli halk sağlığı önlemleri uygulanmıştır. Uygulanan müdahaleler arasında sosyal toplantıların yasaklanması, maske takılması, el hijyeni, ilk ve orta dereceli okullarda 2020 bahar döneminin ertelenmesi ve hatta okullarda tüm yüz yüze öğretimin iptal edilmesi, fiziksel mesafe, sokağa çıkma kısıtlamaları, seyahat kısıtlamaları ve sınırların kapatılması yer almaktadır (5–8).

SARS-CoV-2 bulaşmasını engellemek için uygulanan önlemler çocuklar arasında yaygın solunum yolu patojenlerinin dolaşımını azaltmış, influenza, adenovirüs ve RSV dahil solunum yolu virüslerinin görülme sıklığında ciddi bir azalmayla sonuçlanmış, ancak RV'ün önceki dönemlere benzer şekilde devam ettiği görülmüştür (59, 60).

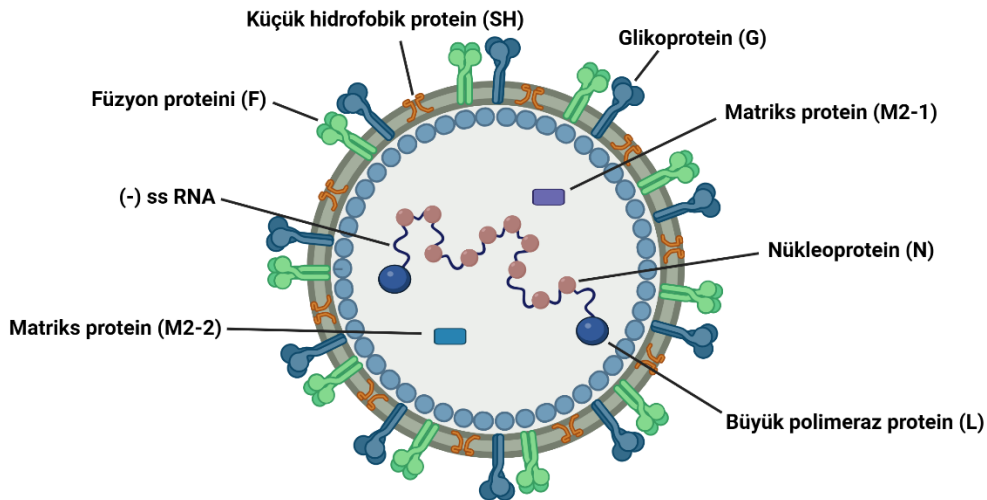
Pandemi sırasında dünya çapında uygulanan önlemler pediatrik acil servis başvuru ve hastaneye yatış sayısı üzerinde dramatik bir azalmaya neden olmakla çocuklarda solunum yolu hastalıklarının görülme sıklığında ve mevsimsel seyrinde bir değişikliğe katkıda bulunmaktadır (61).

2021 sonbaharında kısıtlamaların kaldırılmasıyla birlikte 5 yaş altı çocuklarda solunum yolu enfeksiyonu semptomlarıyla acil servis başvuru sayısında ve hastaneye yatışlarda artış gözlemlendi (60). Sosyal kısıtlamaların kaldırılmasının ardından rinovirüs, RSV, parainfluenza enfeksiyonları için atipik mevsimsel artışlar rapor edilmiştir (60).

### 2.2.2. Respiratuar Sinsityal Virüs (RSV)

RSV ilk olarak 1955 yılında solunum yolu hastalıkları olan şempanzelerden izole edilmiştir. 1957 yılında virüs ciddi alt solunum yolu hastalığı olan bebeklerden izole edildiğinden beri RSV' nin çocuklar, yaşlılar ve yüksek riskli yetişkinler üzerinde büyük bir hastalık yüküne neden olduğu kanıtlanmıştır (62).

RSV yaklaşık 150 nm (120-300 nm aralığı) çapında, zarflı, pleomorfik bir virüstür. Negatif polariteli, tek iplikli ribonükleik asit (RNA) virüslerinden olan RSV Pneumoviridae ailesinin Ortopneumovirus cinsinin üyesidir (63). RSV serotipi A ve B olmak üzere iki antijenik gruba ayrılmaktadır (64). RSV genomu 2 yapısal olmayan proteini ve 9 yapısal proteini kodlayan 10 genden oluşmaktadır (65), (Şekil 3).



Şekil 3. RSV protein yapısı (BioRender.com ile oluşturuldu).

RSV enfeksiyonları tüm yaş gruplarında görülmekle birlikte, çocuklarda ve özellikle bebeklerde daha ağır seyretmektedir (19, 63). Bebeklerde ve yaşlı erişkinlerde önemli morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (19, 63). 2005 yılındaki bir rapora göre, RSV enfeksiyonundan veya buna bağlı komplikasyonlardan kaynaklanan ölümlerin sayısının, 5 yaşın altındaki çocuklar arasında 66.000 ila 160.000 arasında olduğu tahmin edilmektedir (66). Dünyada bebeklerin hastaneye yatırılmasının en sık nedenidir ve sıttmadan sonra bebek ölümlerinin ikinci önde gelen nedenidir (62). RSV 2016 yılında %54'ü 5 yaş altı çocukların olduğu 76.612 ölüme neden olmuştur (64).

Hastaneye yatmayı gerektiren ciddi RSV enfeksiyonu için risk faktörleri aşağıdakilerdir (20, 64, 67):

- 1) 6 aydan küçük olmak
- 2) Erkek cinsiyet
- 3) Prematürite
- 4) Düşük doğum ağırlığı
- 5) RSV sezonunun ilk yarısında doğmuş olmak
- 6) Aşırı kalabalık ortamlar/kreş, daha büyük kardeşlere sahip olmak, diğer çocuklarla temas
- 7) Sigara maruziyeti
- 8) Hemodinamik anlamlı konjenital kalp hastalığına sahip olmak
- 9) Eşlik eden kronik tıbbi durumlar
- 10) Düşük sosyoekonomik durum
- 11) Anne sütü alım azlığı

Aerosol parçacıkları ve kontamine çevresel yüzeylerdeki bulaşıcı salgılara dokunma yoluyla olmak üzere iki esas bulaşma yolu mevcuttur (64). RSV genellikle 2-8 günlük inkübasyon süresinden sonra hafif üst solunum yolu enfeksiyonundan şiddetli alt solunum yolu enfeksiyonuna kadar çok çeşitli belirti ve semptomlarla ortaya çıkabilmektedir (62–64, 68). Burun tıkanıklığı, hafif öksürük, ateş ve iştah azalması gibi soğuk algınlığı semptomlarının başlangıcından bir ile üç gün sonra, etkilenen bebeklerin %40'ında hızlı nefes alma, hırıltı, inatçı öksürük ve beslenmede azalma gibi semptomlarla ASYE gelişebilmektedir (63).

Virüs nazofarinks ve üst solunum yolu epitel hücrelerinde kısa bir süre çoğaldıktan sonra salınan virüs parçacıkları alt solunum yollarındaki bronşiolle veya alveollere geçebilmektedir (62). RSV'nin neden olduğu en yaygın ASYE olan bronşiolit, küçük hava yollarındaki epitelyumun nekrozu ve dökülmesi, ödem ve artan mukus salgılanmasıyla ilişkilidir. Küçük çocuklarda bu, hava akışının tıkanmasına ve hiperinflasyon, ateletazi ve hırıltıdan oluşan tipik klinik tabloya yol açmaktadır (63).

Tipik olarak RSV salgınları kış aylarında meydana gelmektedir, Kasım veya Aralık aylarında başlamakta, Ocak veya Şubat gibi kış aylarında zirveye ulaşmakta, Mart veya Nisan aylarında sona ermektedir (19, 63). Bebeklerin %70'e kadarının yaşamın ilk yılında RSV ile enfekte olduğu, iki yaşına gelindiğinde ise hemen hemen tüm çocukların ilk RSV enfeksiyonunu geçirdiği düşünülmektedir (19, 66, 68).

RSV küçük çocuklarda bronşiolit ve akut hırıltılı solunumun önde gelen nedenidir (19). RSV enfeksiyonları bebeklik çağındaki bronşiolitlerin yaklaşık %60 ila %80'ini ve pediatrik pnömonilerin %40'ını oluşturmaktadır. Erken çocukluk döneminde RSV

bronşioliti olan bebeklerde, daha sonra tekrarlayan hışıltı ve astım gelişme riski daha yüksek olabilmektedir (63, 68).

RSV'nin görülme sıklığı yüksek olmasına rağmen kesin bir tedavisi bulunmamaktadır (66). Genelde RSV enfeksiyonunun tedavisi destekleyici olup yeterli oksijenlenmenin ve hidrasyonun sürdürülmesini amaçlamaktadır (63, 69). Ciddi RSV hastalığı açısından yüksek risk altında olan hastalarda antiviral tedavi olarak ribavirin tedavisi önerilmektedir (19). RSV immünprofilaksisi ciddi hastalık geliştirme riski yüksek olan belirli çocuklar için endikedir (19, 69). RSV monoklonal antikoru olan palivizumabın salgın mevsimlerinde riskli gruplarda profilaktik kullanımının ASYE nedeniyle hastaneye yatışlarda azalmaya neden olduğu rapor edilmiştir (19).

### **2.2.3. Rinovirüs (RV)**

Picornaviridae ailesinden bir RNA virüsü olan rinovirüs ilk kez 1950 yılında izole edilmiştir (70). RV'ler, ortalama çapı yaklaşık 30 nm olan, zarfsız, pozitif polariteli, tek iplikli RNA virüslerindendir (71). İkosahedral viral kapsid, hücre yüzeyinde bulunan VP1, VP2, VP3 ve kapsidin altında bulunan VP4 olmakla 4 viral kapsid proteinin 60'er kopyasından oluşmaktadır (71, 72).

Rinovirüslerin RV-A, RV-B ve RV-C olmakla 3 türü bulunmaktadır. Daha yaygın saptanan RV-A ve RV-C'nin en şiddetli semptomlara neden olduğu düşünülmektedir. RV-B ise daha çok asemptomatik kişilerde tespit edilmektedir (59, 73). RV-C çocuklarda alt solunum yolu enfeksiyonları, atopi ve astımla en sık ilişkili bulunan türüdür (74). Rinovirüslerin yaklaşık 150'den fazla serotipi bulunmaktadır. Benzer yapılara sahip olmalarına rağmen, konakçı hücre enfeksiyonu için rinovirüslerin bazıları düşük dansiteli lipoprotein reseptörlerini (LDL-R), bazıları hücreler arası yapışma molekülü ICAM-1'i ve bazıları ise CDHR3'ü (kadherinle ilişkili aile üyesi 3) kullanmaktadır (71, 72).

Rinovirüsün bulaşması genellikle damlacıklar/mikro damlacıklar, elden-ele temas veya doğrudan kirlenmiş yüzeyler aracılığıyla gerçekleşebilmektedir (59, 71).

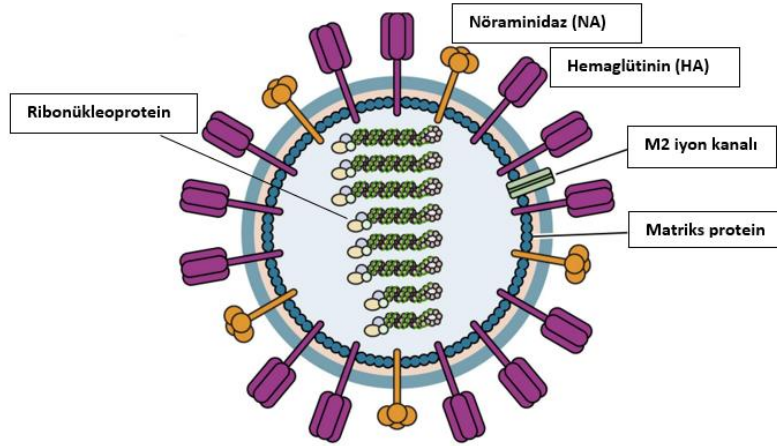
RV'ler, üst solunum yolu enfeksiyonlarının %50'sinden fazlasını oluşturmaktadır. 4 yaşından küçük çocuklarda RV enfeksiyonlarının yaklaşık %12-32'si asemptomatik seyretmektedir (72). Rinovirüsler genellikle hafif üst solunum yolu enfeksiyonuna neden olsa da çocuklarda hırıltı, bronşiolit ve pnömoni gibi akut alt solunum yolu enfeksiyonları ile de ilişkili olabilmektedir. RV'nin, viral bronşiolitin en sık görülen ikinci nedeni olduğu kabul edilmektedir. Ayrıca rinovirüsler, yaşamın ilk yıllarında hışıltılı solunumun gelişimine ve sıklıkla astım gibi önceden var olan solunum yolu hastalıklarının

alevlenmesine neden olmaktadır (19, 71). İnsan rinovirüs enfeksiyonunun en yüksek görülme sıklığı genelde erken sonbaharda ve ilkbaharda ortaya çıkmaktadır (19, 71). Çok sayıda serotipinin olması aşı geliştirilmesini engellemektedir. Aşı ve onaylanmış antiviraller mevcut olmadığından şu an tedavisi genelde semptomatiktir (72).

#### 2.2.4. İnfluenza virüs

İnfluenza virüsleri zarflı negatif sarmallı, segmentli RNA virüslerinden olup Orthomyxoviridae ailesindendir. İnsanlarda influenza virüslerinin A, B, C ve D tipleri olmakla dört tipi bulunmaktadır. Ancak hastalıkla ilişkili en yaygın suşlar influenza A ve B-dir. İnfluenza A ve B enfeksiyonları tipik olarak mevsimsel kış salgınlarıyla ortaya çıkmaktadır (19, 75–77). İnfluenza C virüsü genellikle hafif geçmektedir (78). İnfluenza D virüsü ise insanlarda hastalık yapmamaktadır (79).

İnfluenza A ve B virüslerinde zarf üzerinde ana yüzey glikoproteinleri olan hemaglütinin (HA) ve nöraminidaz (NA) ve transmembran proteini M2 bulunmaktadır (77, 79, 80) (**Şekil 4**). İnfluenza A virüsleri HA ve NA'nın antijenitesine bağlı olarak ayrıca alt gruplara ayrılmaktadır. Hemaglütinin H1-H18 olmak üzere 18 alt tipi ve nöraminidazın N1-N11 olmak üzere 11 alt tipi bilinmektedir (80).



**Şekil 4. İnfluenza A virüs yapısı (79).**

İnfluenza virüslerinin insan popülasyonlarında dolaşmaya devam edebilmesi için, sürekli olarak antijenik şift ve antijenik drift yapması gerekmektedir (80). Antijenik şift nadirdir, ama pandemik salgınlara neden olabilmektedir (80). Antijenik drift, viral replikasyon sırasında viral genomda virüsün yüzey proteinlerinde değişikliklere yol açan kademeli, küçük mutasyonların birikmesidir (78, 79). Antijenik şift, aynı hücreyi birlikte enfekte eden iki farklı influenza virüsünün viral genomik RNA segmentlerinin ani, büyük

mutasyonlar sonucunda yeni suşlar ve/veya alt tipler oluşturmak üzere yeniden düzenlenmesidir (“reassortment”) (78, 79). 1918'deki “İspanyol gribi” (H1N1) salgını, 1957'deki “Asya gribi” (H2N2) salgını, 1968'deki “Hong Kong gribi” (H3N2) salgını ve 2019 'daki “domuz gribi” (H1N1) salgını antijenik şifrin sorumlu olduğu influenza salgınları olarak bilinmektedir (79, 80).

Dünya çapında çocuklar arasında son derece yaygın olan influenza enfeksiyonunun görülme sıklığının 5 yaşın altındaki çocuklarda yılda 90 milyon olduğu tahmin edilmektedir (81). 5 yaş altı çocuklar arasındaki alt solunum yolu enfeksiyonlarının yaklaşık %3-7'sini influenza oluşturmaktadır (75). Dünya genelinde her yıl influenzaya bağlı alt solunum yolu enfeksiyonlarından tahminen 28.000 çocuk ölmekte olup bu ölümlerin çoğunluğu 4 yaşın altındaki çocuklarda meydana gelmektedir (81).

İnfluenza damlacık, aerosol veya temas yoluyla bulaşmaktadır (82). İnfluenza mevsimi genellikle ekim ayı sonlarında ortaya çıkmakta ve mayıs ayına kadar devam etmektedir (78). Kuluçka süresi yaklaşık 1-4 gün arasında değişmekte olup viral bulaşma semptomlardan bir gün önce meydana gelip küçük çocuklarda ve bağışıklık sistemi baskılanmış çocuklarda birkaç hafta sürmektedir (77). İnfluenza çocuklarda erişkinlere benzer klinikte olmakla  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  ateş, öksürük, burun akıntısı, burun tıkanıklığı, baş ağrısı, miyalji, kusma ve ishal gibi semptomlara neden olmaktadır (81). Genellikle kendini sınırlayan influenza için komplikasyon gelişimi açısından aşağıdaki yüksek risk faktörleri bulunmaktadır (77, 83, 84):

- 1) 65 yaş ve üstü kişiler
- 2) 5 yaş altı çocuklar
- 3) Hamile kadınlar
- 4) Astım dahil kronik solunum hastalıkları
- 5) Hematolojik bozukluklar
- 6) Nörolojik bozukluklar
- 7) Metabolik bozukluklar
- 8) Kronik böbrek veya karaciğer hastalıkları
- 9) Konjenital kalp hastalıkları
- 10) Bağışıklık sistemi baskılanmış bireyler

İnfluenza enfeksiyonuna karşı birincil önleyici tedbir olarak kontrendikasyon olmadığı sürece 6 aylık ve daha büyük tüm bireylerin Eylül'den başlayarak grip mevsimi boyunca aşılınması önerilmektedir (78). İnfluenza aşılı Dünya Sağlık Örgütü aşı komitesi tarafından bir önceki grip mevsimindeki hakim suşlara göre oluşturulmaktadır (85). Gıda

ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylı influenza aşıları inaktive, canlı zayıflatılmış veya rekombinan yapıda olabilmektedir(85). Canlı zayıflatılmış aşılar 2-49 yaş arası, rekombinan aşılar ise 18 yaştan sonra kullanım onayına sahiptir (30). İnaktive influenza aşılarında trivalan aşılar 2 influenza A (H1N1, H3N2) ve bir influenza B virüsü, kuadrivalan aşılar ise trivalan aşıya ek olarak ikinci bir influenza B virüsü de içermektedirler(85). Tetravalan aşılardan Afluria Tetravalan, Fluarix Tetravalan, Flulaval Tetravalan, Fluzone Tetravalan gibi inaktive yumurta bazlı aşılar ve pediatrik hücre kültürü bazlı tek aşı Flucelvax Tetravalan, 6 ay ve daha büyük çocuklarda kullanım için onaylıdır (86). Çocuklarda tetravalan aşı şeması aşağıdaki gibi önerilmektedir(30):

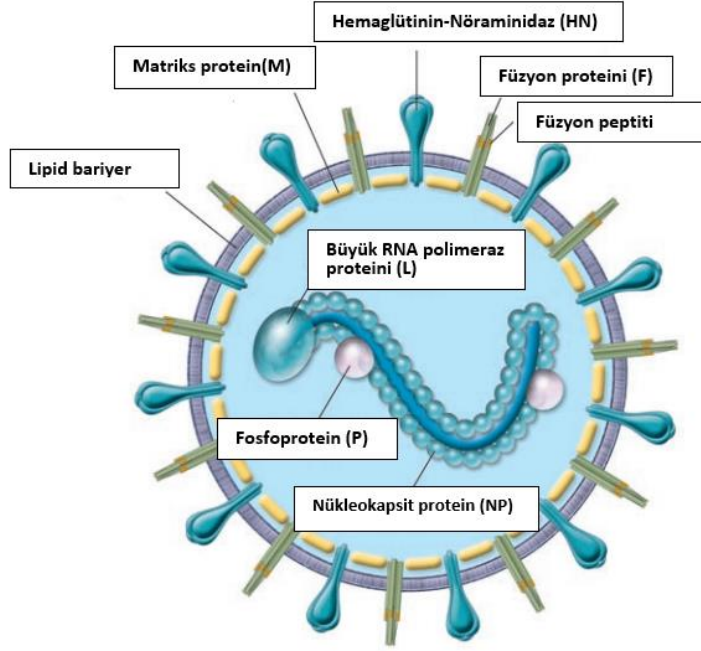
- Altı ay-dokuz yaş arası çocuklarda daha önce influenza aşısı yapılmamış ise bir ay arayla iki doz aşılama
- Dokuz yaş ve üzeri çocuklarda tek doz aşılama.

İnfluenza tedavisinde nöraminidaz inhibitörleri olan Oseltamivir, Peramivir, Zanamivir, M2 protein inhibitörleri olan Amantadin, Rimantadin ve FDA tarafından 2018 yılında onaylanmış selektif endonükleaz inhibitörü olan Baloksavir marboksil kullanılmaktadır. Sadece İnfluenza A tedavisinde kullanılan amantadin ve rimantadine karşı direnç gelişmesi nedeniyle artık kullanımı önerilmemektedir (77, 78, 85). Çocuklarda influenza tedavisinde ilk seçenek olarak Oseltamivir önerilmektedir. Bebeklerde önerilen doz günde iki kez 3mg/kg, 15 kg'ın altında günde iki kez 30 mg, 15-23 kg olanlarda günde iki kez 45 mg, 14-40 kg arasında olanlara günde iki kez 60 mg, 40 kg üzerindeki ve yetişkinlere günde iki kez 75 mg şeklindedir. Tedavi süresi 5 gün olup hastanın kliniğine göre daha uzun süre de verilebilmektedir (77). Alternatif antiviral olan 7 yaş üzeri için onaylı Zanamivir inhalasyon yoluyla uygulanmaktadır (59). Yeni onay almış Baloksavir marboksil 12 yaş üzerinde kullanılabilen antiviraldir ve bilinen tüm influenza türlerine karşı geniş antiviral aktivite göstermektedir (59).

### **2.2.5. İnsan parainfluenza virüsü (HPİV)**

Parainfluenza zarflı, negatif polariteli, tek iplikli bir RNA virüsü olup Paramyxoviridae ailesindendir (88). İlk kez 1950'li yılların sonlarında keşfedilmiştir (89). Parainfluenzaların insanda 4 ana serotipi bulunmaktadır (89, 90). HPİV-1 ve HPİV-3 Paramyxovirinae alt ailesinin Respiravirus cinsleri, HPİV-2 ve HPİV-4 ise Rubulavirus cinsleri arasında yer almaktadır (89, 91). Parainfluenza virionunun boyutu 150 ila 200 µm arasında değişmekte olup pleomorfiktir (90). Parainfluenza viral RNA genomu nükleokapsit proteini (NP),

fosfoprotein (P), matris proteini (M), füzyon glikoproteini (F), hemagglütinin-nöraminidaz glikoproteini (HN) ve büyük RNA polimerazı (L) kodlamaktadır (90), (Şekil 5).



Şekil 5. Parainfluenza virüs yapısı (92).

Parainfluenza ilkbahar ve yaz başında mevsimsel salgına neden olabilmektedir (88). Parainfluenza 1, 2 ve 3'ün bilinen mevsimsel özellik gösterse de HPİV-4 için tanımlanmış mevsimsel özellik bulunmamaktadır (93).

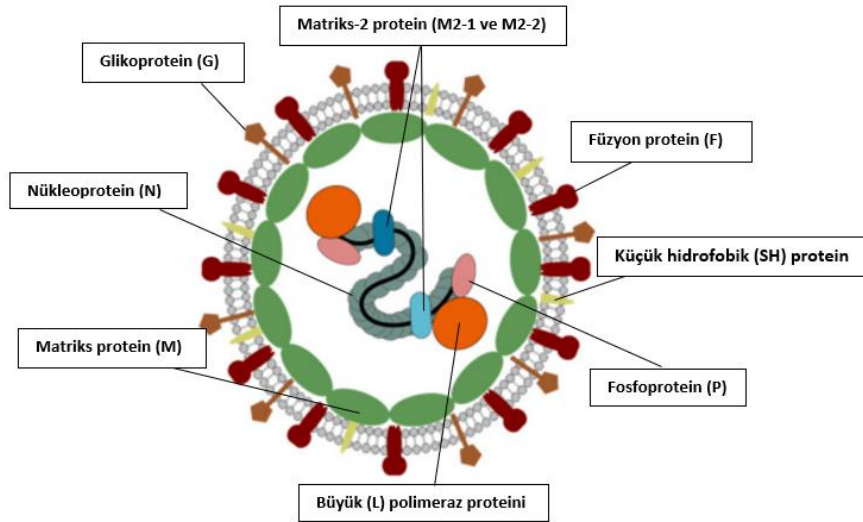
Parainfluenza kişiden kişiye doğrudan temas yoluyla, damlacıklarla ve fomitlerle bulaşabilmektedir. İnkübasyon süresi 2-6 gün devam etmektedir (94). HPİV'ler çoğunlukla bebeklerde, küçük çocuklarda, yaşlılarda ve bağışıklık sistemi baskılanmış yetişkinlerde olmak üzere üst ve alt solunum yolu hastalıklarına neden olabilmektedir (93, 95). Parainfluenza akut alt solunum yolu enfeksiyonlarının yaygın patojenlerinden olup 5 yaş altı çocuklarda akut solunum yolu hastalığına bağlı hastaneye yatışların ikinci en yaygın nedenidir ve çocukluk çağı ASYE mortalitesinin %4'ünden sorumlu tutulmaktadır (88, 93). Parainfluenza klinik olarak genellikle hafif seyretse de küçük çocuklarda ve altta yatan hastalığı olan bireylerde ciddi solunum yolu hastalığına yol açabilmektedir (96). Klinik tipe göre değişiklik göstermekte olup HPİV-1 ve HPİV-2 genellikle krup ve soğuk algınlığı, HPİV-3 ve HPİV-4 daha çok bronşiolit ve pnömoni gelişimi ile ilişkilendirilmektedir (93).

Parainfluenzayı hedef alan tedavi seçenekleri şu anda çok sınırlı bulunmaktadır. Tedavide ribavirin kullanılmış, ancak ASYE gelişimi ve mortalite üzerinde anlamlı fark bulunmamıştır. İntravenöz immünglobulin destekleyici tedavi olarak verilebilir, ama

yeterli kanıt bulunmamaktadır. Fludaz (DAS181), HPİV enfeksiyonu için faz III geliştirme aşamasında olan bir antiviral ajandır. Mevcut veriler fludazın gelecekte bağışıklığı baskılanmış kişilerde HPİV-e bağlı ASYE tedavisinde yararlı olacağı düşündürmektedir. HPİV için lisanslı bir aşı mevcut değildir (97, 98).

#### 2.2.6. İnsan metapnömovirüs (HMPV)

Pneumoviridae ailesinin Metapnömovirüs cinsine dahil olan HMPV ilk kez 2001 yılında tanımlanmıştır (99). Yaklaşık 13 kb'lık bir genomu olan HMPV zarflı, tek sarmallı, negatif polariteli bir RNA virüsüdür. Viral genom dokuz proteini: nükleoprotein (N), fosfoprotein (P), matriks proteini (M), füzyon proteini (F), matriks-2 proteinleri (M2-1 ve M2-2), küçük hidroforik (SH) proteini, glikoprotein (G) ve büyük (L) polimeraz proteini kodlamaktadır (Şekil 6). Metapnömovirüsün 2 ana genotipi (A ve B) ve en az 4 alt tipi (A1, A2, B1 ve B2) bulunmaktadır (100, 101).



Şekil 6. İnsan metapnömovirüs yapısı (101).

Enfeksiyonun tek kaynağı insanlar olup bulaşma genelde kontamine sekresyonlarla doğrudan veya yakın temasla meydana gelmektedir. Kuluçka süresi genelde 3 ila 5 gün devam etmektedir (94). Metapnömovirüs enfeksiyonları genelde kış ve ilkbahar ayları arasında görülmektedir (19, 30, 102). İnsan metapnömovirüsü (HMPV) çocuklarda RSV'ye benzer semptomlarla pnömoni ve bronşiolit gibi hastaneye yatışla sonuçlanabilen ciddi hastalıklar da dahil olmak üzere üst ve alt solunum yolu enfeksiyonlarına neden olmaktadır (19, 99). İnsan metapnömovirüsü (hMPV), bronşiolit ve pnömoni nedeniyle pediatrik

hastaneye yatışların %10-15'inden sorumlu bulunmaktadır (103). Çoğu çocuğun 5 yaşına kadar insan metapnömovirüsüne (HMPV) maruz kaldığı düşünülmektedir (104). Ciddi HMPV enfeksiyonu için prematürite öyküsü, konjenital kalp hastalığı veya malignite gibi altta yatan hastalıkları olan çocuklar yüksek riskli olarak kabul edilmektedir (105). Spesifik tedavisi yoktur, destekleyici tedavi önerilmektedir (94).

### **2.2.7. Bokavirüs (HBoV)**

Bokavirüsler Parvoviridae ailesinin Parvovirinae alt ailesinin Bocaparvovirüs cinsine aittir (106). HBoV yaklaşık 25 nm çapında küçük zarfsız virüsler olup ikosahedral kapside ve yaklaşık 5kb uzunluğunda negatif veya pozitif polariteli lineer tek iplikli DNA genomuna sahiptir (106, 107). HBoV genomu üç açık okuma çerçevesi (open reading frame-ORF) içermiş olup iki yapısal olmayan proteini (NS1 ve NP1) ve iki yapısal kapsit proteinini (VP1 ve VP2) kodlamaktadır (107–109).

İlk kez 2005 yılında İsveç'te akut solunum yolu enfeksiyonu olan çocukların nazofaringeal aspiratında tespit edilen HBoV'nin şu ana kadar HBoV1, HBoV2, HBoV3 ve HBoV4 olmak üzere dört türü tanımlanmaktadır, bunlardan solunum sekresyonlarında en sık saptananı HBoV1'dir (108, 110). HBoV2-4 ise daha çok gastroenteritli hastaların dışkı örneklerinde tespit edilmektedir (110, 111).

HBoV'nin solunum yolu enfeksiyonlarında dünya çapındaki prevalansının %6.3 olduğu tahmin edilmektedir (109). HBoV, her yıl çocukluk çağındaki solunum yolu enfeksiyonlarının %21.5'den sorumlu tutulmaktadır (107). HBoV her yaşta görülse de, esas olarak 6-24 ay arası bebekleri ve çocukları etkilemektedir (109, 112). HBoV enfeksiyonu kronik akciğer hastalıkları, konjenital kalp hastalıkları, nöromusküler bozukluklar, kanser veya immünolojik durumlar gibi komorbiditeleri olanlarda daha ciddi seyredebilmektedir (112, 113). Bulaşmanın solunum yolu sekresyonları ile olduğu düşünülmektedir, ancak alınan dışkı örneklerinde HBoV bulunması nedeniyle fekal-oral bulaşmanın da mümkün olacağı düşünülmektedir (94, 112). HBoV enfeksiyonu kış ve ilkbahar ayları daha baskın olmakla tüm yıl boyunca görülebilmektedir (109, 112). Klinik olarak pnömoni, bronşiolit, bronşit, rinit, tonsillit ve laringeal krupa neden olabilmektedir (112).

HBoV enfeksiyonunun şu anda onaylanmış spesifik bir tedavisi olmayıp ağır vakalarda semptomatik tedavi önerilmektedir (113).

### **2.2.8. Adenovirüs (HAdV)**

İnsan adenovirüsleri (HAdV'ler) ilk kez 1953 yılında insan adenoidlerinden izole edilmiştir (114). HAdV'ler, orta boy, çift sarmallı doğrusal DNA genomu içeren ikosaedral nükleokapsite sahip zarfsız virüsler olup Adenoviridae ailesi Mastadenovirüs cinsinde yer almaktadırlar (114, 115). HAdV A–G olmakla 7 alt cinsi, 51 serotip ve 70 üzerinde genotipi bulunmaktadır (115, 116). HAdV alt cinslerinden B, C ve E solunum yolu enfeksiyonu, B, D ve E keratokonjonktivit, F ve G türleri gastroenteritle ilişkili bulunmuştur (115). Dünya çapında insan hastalıklarıyla ilişkili olan en yaygın serotipler 1, 2, 3, 4, 5, 7, 21 ve 41 serotipleridir. Serotip 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ve genotip 55 çocuklar arasında solunum yolu enfeksiyonu ile ilişkili en yaygın bulunan AdV serotipleridir (116). İnkübasyon süresi 2 ila 14 gün arasında değişmektedir (116, 117). HAdV enfeksiyonu daha çok kış ve ilkbahar ayları salgın yapmakta olup tüm yıl boyunca görülebilmektedir (116). Bulaşma aerosol damlacıkların solunması, direkt konjonktival inokülasyon, enfekte doku veya kana maruz kalma ve fekal-oral yolla olabilmektedir (116, 117).

Adenovirüsler, başta solunum yolu enfeksiyonları olmakla, mide-bağırsak, genitoüriner veya sistemik enfeksiyonlar şeklinde görülebilmektedir (117). Adenovirüs enfeksiyonları daha çok bebekleri, yaşlıları ve bağışıklık sistemi baskılanmış kişileri olmakla tüm yaş gruplarını enfekte edebilmektedir (66). HAdV, çocuklarda solunum yolu enfeksiyonlarının %5 ila %10' unu ve pnömoni vakalarının %4-15'ini oluşturmaktadır (116, 117). Ateş, farenjit, tonsillit, öksürük, boğaz ağrısı ve özellikle çocuklarda gastrointestinal semptomlara neden olan HAdV üst ve alt solunum yollarını enfekte ederek hafif ve şiddetli hastalıklara sebep olabilmektedir (115, 116). Adenovirüs için onaylanmış antiviral tedavi bulunmamaktadır (116, 117).

### **2.2.9. Viral solunum yolu enfeksiyonu etkenlerinin hışıltı atakları ve astım gelişmesi üzerine etkisi**

Hışıltılı solunum çocukluk çağında yaygın görülmekle birlikte bu çocukların yalnızca %8'inde astım gelişebilmektedir (118). Viral enfeksiyonlar çocuklukta hırıltılı solunum ve astım gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (119). RSV ve RV hışıltılı solunuma en sık sebep olan viral etkenlerdir (118). Tuscon Çocuklarda Solunum Çalışmasında çocukluk çağında farklı hışıltı fenotipleri tanımlanmıştır (118). Bu çalışmada 3 yaşından sonra duran hışıltı atakları “geçici erken hışıltı”, 4 yaşından sonra başlayan ilk hışıltı “geç başlangıçlı hışıltı”, 3 yaşından önce başlayan ve devam eden hışıltı atakları “sürekli hışıltı” fenotipleri olarak

tanımlanmıştır (118). Tekrarlayan hırıltılı solunumun okul öncesi çocukların yaklaşık üçte birini etkilediği tahmin edilmektedir (120).

Bronşiolit tanısıyla yatışı yapılan hastaların yaklaşık %30'unda tekrarlayan hışıltı atağı gelişme riski artmaktadır (34). Ancak astıma yatkınlığın bebeklik döneminde geçirilen bronşiolit atağına bağlı oluşan hasarla mı yoksa bağışıklık tepkisi veya solunum yolu fonksiyonlarındaki değişiklik gibi bireysel risk faktörleri yoluyla hem bronşiolit, hem de tekrarlayan hışıltı gelişimine neden olduğu kesin olarak belirlenememiştir (36, 37).

Hırıltı solunumu olan çocuklarda astım gelişme riskini belirlemek için belirli tahmin indeksleri geliştirilmiştir. Bunlardan biri Modifiye Astım tahmin indeksidir (mAPI). Pozitif mAPI son 1 yıl içinde en az bir hekimin teşhis ettiği 4 veya daha fazla hışıltılı solunum öyküsüne eşlik eden 1 majör ya da 2 minör kriter olarak tanımlanmaktadır (**Tablo 2**) (118, 121).

**Tablo 2. Modifiye Astım Tahmin İndeksi**

| Majör kriterler                                                                                                                                                                              | Minör kriterler                                                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Ebeveynde astım öyküsü</li><li>▪ Hekim tarafından teşhis edilmiş atopik dermatit</li><li>▪ En az bir aeroalerjene karşı alerjik duyarlılık</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Besin alerjisi</li><li>▪ ÜSYE olmadan hırıltı</li><li>▪ Eozinofili (kan eozinofili <math>\geq</math> %4)</li></ul> |

Astım hava yollarının geri dönüşümlü tıkanıklığı ile karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır (32, 122). Astımın Th2 (T-yardımcı tip 2) yüksek (atopik, eozinofilik) ve Th2 düşük (atopik olmayan, eozinofilik olmayan) endotipleri bulunmaktadır (123). Uluslararası Çocukluk Çağı Astım ve Alerji Araştırması'na göre çocukluk çağı astımının dünyadaki prevalansı %12'den fazla olup yaşa ve coğrafi bölgeye göre değişkenlik göstermektedir (120). Akut astım alevlenmeleri çocuklarda önemli bir morbidite nedenidir (119). Astım alevlenmelerine yol açan yaygın tetikleyiciler arasında solunum yolu virüsleri, aeroalerjenler, ev tozu, küfler ve diğerleri bulunmaktadır (122). Solunum virüsleri tüm yaş gruplarında astım alevlenmelerinin en yaygın nedenlerinden biri olmaktadır (32, 119, 124). Solunum yolu virüsleri astımlı hastalarda daha ciddi enfeksiyonlara sebep olabilmektedir (124). Astım alevlenmelerine neden olan solunum yolu virüslerinin %60-70 kadarını rinovirüsler oluşturmaktadır (119). Tüm solunum yolu virüsleri alevlenmeyi tetikleme konusunda eşit potansiyele sahip olmakla, solunum yolu virüslerinden RSV, RV, HMPV, HBoV, influenza virüsü, parainfluenza virüsü, adenovirüs ve koronavirüsün astım gelişimi

ve alevlenmesi ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (32, 122, 124). Ancak insan metapnömovirüsü, parainfluenza, adenovirüs, koronavirüs, enterovirüs ve bokavirüs gibi patojenler astım alevlenmelerinde daha düşük sıklıkta rol oynamaktadır (119, 123).

Viral enfeksiyonla karşılaştıktan sonra bağışıklık sistemi tarafından hava yolunun epitel hücrelerinde alarminler olarak bilinen interlökinler (IL-25, IL-33) ve timik stromal lenfopoetin (TSLP) gibi sitokinler üretilmektedir. Bu sitokinler de Th2 hücrelerini uyarmakla IL4, IL5 ve IL13 üreterek eozinofil ve mast hücresi salınımını artırarak hava yollarında inflamasyona ve bronkokonstrüksiyona sebep olmaktadır (123–125).

Astım genetik ve çevresel faktörlerin etkileşiminden kaynaklanan bir hastalıktır (126, 127). 17q21 bilinen en güçlü astım lokusudur (123). 17q21 lokusundaki yaygın tek nükleotid polimorfizmleri çocukluk çağı astımı ve ciddi astım alevlenmeleri ile ilişkili bulunmuştur (123, 126). 17q21 lokusundaki gen polimorfizmlerinin astımla ilişkisi RV ile enfekte olan çocuklara daha özgü olup RSV enfeksiyonu olan çocuklarda böyle ilişki bulunmamaktadır (124, 128). 17q21 geni sfingolipitlerin sentezi ve bronşiyal düz kasın kasılmasından sorumlu tutulmaktadır (128).

Bir başka astım riski geni CDHR3 (kadherinle ilişkili aile üyesi 3)'dür (123). Yapılan çalışmalarda CDHR3 geninin polimorfizmi ile astım arasında bir ilişki tanımlanmaktadır (124). RV-C'nin reseptörü olarak işlev gördüğünden CDHR3'le astım riski arasındaki ilişkinin RV-C enfeksiyonu ile ilgili olduğu düşünülmektedir (123, 124). CDHR3 astım riski aleli olan hastalar RV-C enfeksiyonlarına karşı daha duyarlı olmaktadır (123). Viral solunum yolu etkenleri bronşiolitten astıma kadar hışıltı ile seyreden hastalıkların gelişimi ile sık bağlantılıdır (123). RSV 1 yaşın altındaki çocuklarda bronşiolitin ve hastaneye yatışın en sık görülen nedenidir, RSV' nin atopisi olan çocuklarda olmayanlara göre daha sık enfeksiyona neden olması viral patojenler ile astım fenotipleri arasında ilişki olduğunu düşündürmektedir (122–124). RV ise 1 yaştan büyük çocuklarda hışıltı atakları ve akut astım alevlenmeleri ile en sık ilişkili bulunan etkenlerdendir (123, 124). Bebeklik döneminde RSV'nin ve özellikle rinovirüsün neden olduğu hışıltılı solunumun ilerleyen dönemde artmış astım riski ile ilişkisi gösterilmiştir (19, 122). Rinovirüse bağlı ilk hışıltı atağı okul çağındaki atopik astımla, RSV pozitif ilk hışıltı atağı ise okul çağındaki non-atopik astımla ilişkili bulunmuştur (123, 129).

### **2.3.Viral Solunum Yolu Enfeksiyonlarının Tanısında Kullanılan Laboratuvar Testleri**

Akut solunum yolu enfeksiyonlarında tanı C-reaktif protein (CRP) ve beyaz kan hücresi sayımı gibi laboratuvar parametrelerinin sonuçlarıyla birlikte geleneksel viral ve bakteriyel testlerle desteklenerek klinik belirti ve semptomların yorumlanmasına dayanmaktadır (130). Beyaz kan hücre sayımı enfeksiyon hastalıklarının tanısında yaygın olarak kullanılmaktadır. Kullanımı kolaydır ve sonuç hızlıdır (17). Son yıllarda viral ve bakteriyel akut solunum yolu enfeksiyonlarının ayırıcı tanısında prokalsitonin (PCT) ve CRP gibi inflamatuvar göstergeler giderek daha fazla kullanılmaktadır. CRP, inflamatuvar sitokinlere yanıt olarak sentezlenen spesifik olmayan bir akut faz proteinidir ve akut inflamasyonun bir göstergesidir. Akut bakteriyel enfeksiyonu olan hastaların tanı ve prognozunda yaygın olarak kullanılmaktadır Bakteriyel ve viral arasında ayırım yapmak için hem CRP hem de PCT benzer öneme sahip olsa da hastalığın ciddiyetinin, prognozunun belirlenmesi ve antibiyotik kullanımının yönetimi açısından PCT, CRP'den daha iyidir (17, 43, 131).

Viral solunum yolu enfeksiyonunun etiyolojisinin belirlenmesi daha fazla gereksiz test ihtiyacını ortadan kaldırmaktadır (132). Solunum yolu virüslerinin teşhisinin virüs kültürü, seroloji, immünfloresan/antijen tespiti ve nükleik asit/PZR bazlı testler olmak üzere dört ana yolu bulunmaktadır (20).

#### **2.3.1. Viral kültür**

Viral kültür viral enfeksiyonların tanısında pratikte 'altın standart' tanı testi olarak kalsa da, rutin tanıda faydası oldukça azalmıştır, artık daha çok yeni bilinmeyen virüslerin keşfedilmesinde rol oynamaktadır (133–135). Hücre kültürü kullanılarak virüslerin tespitinde sitopatik etki (CPE) ve hemadsorpsiyon (HAD) testi en yaygın kullanılan yöntemlerdir (136, 137). Yavaş CPE üreten veya hiç üretmeyen influenza virüsü, parainfluenza virüsü ve kabakulak virüsü gibi virüsleri saptamak için HAD testi kullanılabilir (137). Hücre kültürleri tüpleri primer, diploid veya heteroploid hücrelerden oluşmaktadır (137). Her klinik örnek için aşılardan hücre kültürü tüplerinin sayısı ve türü şüphelenilen virüslere göre değişmektedir (137). Spesifik virüse duyarlı hücreler tüpe eklenerek birkaç hafta boyunca sitopatik etkiler açısından izlenmekte ve daha sonra immünfloresan boyama kullanılarak virüs kesin olarak tanımlanmaktadır (138). Ancak CPE'ye dayalı yöntemler düşük hassasiyetlidir ve sitopatik olmayan virüsleri tespit edememektedir (136). Viral kültür yavaş olduğundan ve yoğun emek istediğinden akut hastalıkların yönetiminde yetersiz kalmaktadır (138).

1990’larda “Shell-vial” hücre kültürü tekniğinin geliştirilmesiyle kültür yöntemiyle daha kısa sürede sonuca ulaşılması sağlanmıştır (138). “Shell-vial” hücre kültürü yönteminde, klinik örnek bir lamel üzerinde büyütülmüş duyarlı hücrelerin tek katmanına inoküle edilir, ardından santrifüjleme gerçekleştirilir ve 1 ile 3 günlük bir inkübasyon sonrasında virüse spesifik monoklonal antikorların IF boyama ile doğrulanmasıyla viral üreme saptanması gerçekleştirilir (138). Geleneksel hücre kültürü ile karşılaştırıldığında benzer sınırlamaları olsa da daha kısa işlem süresine sahiptir (138).

### **2.3.2. Nükleik asit amplifikasyon test yöntemleri**

Nükleik asit amplifikasyon testlerinin solunum yolu virüs enfeksiyonlarının tanısında son dönemlerde kullanımı artmıştır (139). Nükleik asit amplifikasyonu ve tespitine dayalı analizler, daha fazla sayıda solunum yolu virüslerinin tespitini sağlayacak şekilde tasarlanabilmektedir (139). Bu testin nükleik asit ekstraksiyonu, amplifikasyon ve çoğaltılmış genetik materyali tespit etmeye yönelik yöntemlerden oluşan aşamaları mevcuttur (135). Hem DNA, hem de RNA’yı çıkarabilen kitler sayesinde genetik durumuna bakılmaksızın patojenden nükleik asidin ekstraksiyonu sağlanabilmektedir (135). Nükleik asidin ekstraksiyonundan sonra viral genom parçaları virüse özgü primerler kullanılarak çoğaltılmaktadır (135). Nükleik asit amplifikasyon testlerinden polimeraz zincir reaksiyonu (PZR), gerçek zamanlı PZR, konvansiyonel Sanger dizilimi, pirosekanslama, kütle spektrometresi ile birleştirilmiş PZR yöntemleri kullanılmaktadır (132). Bu yöntemlerden en çok kullanılanı gerçek zamanlı PZR testidir (132).

PZR bazlı testler, yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olması nedeniyle birkaç saat içinde etiyolojik etkenlerin doğru tespitini sağlamaktadır (134, 138). PZR bazlı testler geleneksel testlere göre daha yüksek maliyetlidirler ve virüsün patojenik yüküne bağlı verdiği bilgi kısıtlı olabilmektedir. Ayrıca kronik kolonizasyonu veya önceden geçirilmiş enfeksiyonun ardından düşük seviyeli viral yayılımı da tespit edebildiğinden pozitif bir test sonucunun mevcut klinikle ilişkisini yorumlamayı zorlaştırabilmektedir (138).

Ters transkriptaz PZR testinde RNA’dan tamamlayıcı DNA’yı sentezlemek için bir ters transkriptaz kullanılmaktadır. Bu test solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan rinovirüs, RSV, insan metapnömovirüsü gibi RNA virüslerinin incelenmesi için önemli role sahiptir (138). Kantitatif gerçek zamanlı PZR testi oldukça hassas ve spesifik olup viral taşıyıcılığı gerçek enfeksiyondan ayırmaya yardımcı olabilmektedir (138). Multipleks PZR’ler tek bir örnekte çok çeşitli viral ve atipik bakteriyel patojenleri eş zamanlı tespit edebilse de duyarlılığı tek hedefli gerçek zamanlı PZR’ye göre daha düşüktür (130, 140).

### **2.3.3. Hızlı antijen tespit testi**

Hızlı antijen testi tipik olarak immüno Floresan antikor testine veya immünokromatografik analizlere dayanmaktadır (138). 15 dakikadan kısa sürede sonuca ulaşılmasını sağlayan çok sayıda ticari hızlı antijen kitleri mevcuttur (138). Viral kültüre göre daha az duyarlıdır, bu testlerde duyarlılık %66.2 ile %94.1 arasında değişmektedir (130). Çok kısa sürede sonuca ulaşılsa da duyarlılığının düşük olması nedeniyle kullanımı sınırlıdır (138). Bununla birlikte yapılan çalışmalar hızlı viral testlerin hastanede kalış süresinin ve antibiyotik kullanımının azalmasına katkıda bulunduğunu göstermektedir (130).

### **2.3.4. Seroloji testi**

Antikorlar bir virüse geçmişte maruz kaldığını göstermektedir (141). Aşıya, başka virüsle çapraz reaksiyonunun olmasına, kan ürünleri veya immunoglobulinler uygulanmasına bağlı olarak da antikorlar saptanabilmektedir (141). İmmunoglobulin M (IgM) antikorlarının varlığı mevcut viral enfeksiyonu göstermektedir, geçicidir ve enfeksiyondan hemen sonra üretilmektedir (141). İmmunoglobulin G (IgG) antikorları geçirilmiş bir enfeksiyonu göstermektedir. Negatifken pozitif IgG'ye serokonversiyon, yakın zamanda geçirilmiş bir viral enfeksiyonun en güçlü kanıtıdır (141). Aynı zamanda serum antikor titresinde dört kat artış da tanısal olarak kabul edilmektedir, ancak iki kez kan örneği alınmasını gerektirmektedir, bu da çocuk dostu bir prosedür değildir (130, 141). Seroloji testinin duyarlılığının düşük olması nedeniyle kullanımı sınırlıdır (134, 142).

### **3. GEREÇ ve YÖNTEM**

#### **3.1. Çalışma Tasarımı**

Bu gözlemsel, tanımlayıcı, kesitsel, retrospektif çalışma Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesinde Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları bölümünde gerçekleştirildi. Veriler 01/09/2021-31/03/2022 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine solunum yolu enfeksiyonu şikayetleri ile başvuran, viral nazofarengeal sürüntü örneği alınan 5 yaş altındaki hastaların tıbbi kayıtlarından retrospektif olarak toplandı. KA 23/445 No'lu çalışma, Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu tarafından 09.01.2024 tarihinde onaylanmıştır.

#### **3.2. Çalışma Popülasyonu**

Dahil edilme kriterleri:

- 1) 5 yaşın altında olmak
- 2) Ateş, öksürük, kulak ağrısı, burun tıkanıklığı, burun akıntısı, boğaz ağrısı, hırıltı, nefes darlığı, hızlı nefes alma (solunum hızı > 60/dak (bebekler < 2 ay); > 50/dakika (2-11 ay arası bebekler), > 40/dakika (1-5 yaş)), retraksiyon gibi semptomlardan bir veya daha fazlasıyla ortaya çıkan bir hastalık olarak tanımlanan akut solunum yolu enfeksiyonu tanısı almak
- 3) Viral nazofarengeal sürüntü örneği alınmış olmak

Hariç tutulma kriterleri:

- 1) 5 yaşın üstünde solunum yolu enfeksiyonu şikayetiyle başvurmuş olmak
- 2) Viral nazofarengeal sürüntü örneği alınmamış olmak

İlk kez ya da tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle ayaktan izlenen, servise veya yoğun bakıma yatırılan, sevk edilen, prematürite öyküsü olan, konjenital kalp hastalığı, metabolik, nörolojik, hematolojik-onkolojik, genetik hastalıklar gibi eşlik eden hastalığı olan hastalar da çalışmaya dahil edilmiştir.

#### **3.3. Veri Toplama ve Hastaların Değerlendirilmesi**

Bu çalışmada, hastanemize 01/09/2021-31/03/2022 tarihleri arasında COVID-19 pandemi sürecinde izolasyon tedbirlerinin kalktığı, yüz-yüze eğitimin başladığı dönemde akut solunum yolu enfeksiyonuyla başvuran 601 hastada RSV, influenza A, influenza B, SARS-Cov-2 virüsleri, enfeksiyöz solunum sistemi PZR paneli çalışılan 85 hastada ise ek olarak koronavirüs NL63, koronavirüs OC43, koronavirüs 229E, koronavirüs HKU1, influenza A alt tipi H1N1/2009, influenza A alt tipi H1, influenza A alt tipi H3, parainfluenza virüs 1,

parainfluenza virüs 2, parainfluenza virüs 3, parainfluenza virüs 4, adenovirüs, bocavirüs, rinovirüs/enterovirüs, insan metapnömovirüsü A ve B, legionella pneumophila, mycoplasma pneumoniae, bordetella pertussis etkenleri retrospektif olarak analiz edilmiştir. Tıbbi kayıtlardan toplanan veriler cinsiyet, başvuru yaşı, başvuru ağırlığı ve boyu, hastaneye başvurduğu ay, doğum haftası, doğum şekli, doğum ağırlığı, eşlik eden hastalıklar, hastanın alerji durumu (astım, alerjik rinit, atopik dermatit, ilaç alerjisi); ailede alerji durumu (astım ve diğer alerji), aldığı tedavinin ayrıntıları (inhale salbutamol, inhale ve sistemik steroid, inhale ipratropium, inhale epinefrin kullanımı), oksijen/solunum desteği ihtiyacı (düşük akışlı nazal kanül, yüksek akışlı nazal kanül (HFNC), sürekli pozitif havayolu basıncı (CPAP), mekanik ventilasyon) ve süresi; hastalık şiddeti (hafif, orta, ağır); ayaktan takip/servis veya yoğun bakım yatış ihtiyacı; yoğun bakım ve toplam yatış süreleri (gün); başvuru sırasındaki (tam kan sayımı parametreleri, C-reaktif protein düzeyi, sodyum düzeyi, laktat dehidrogenaz düzeyi, kreatin kinaz düzeyi) ve 1 yıllık izlemde sağlıklı dönemdeki laboratuvar incelemeleri (vitamin D düzeyi, total IgE düzeyi, kantitatif IgA, IgG, IgM düzeyleri) gibi parametreleri içermektedir. 423 hastanın başvuru sonrası 1 yıllık izlemde solunum yolu enfeksiyonu şikayetleriyle başvurusunun olup olmadığı, olduysa sayısı, bronşiolit veya hışıltı atağı geçirip geçirmediği, geçirdiyse sayısı, yatış ihtiyacının olup olmaması, astım, alerji gelişme durumu ailesi ile telefonla görüşülerek kaydedilmiştir, kalan 178 hastaya ise ulaşılamamıştır. Hastaların yaşları, cinsiyetleri, başvuru öncesinde var olan kronik hastalıkları hasta dosyalarından elde edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların yukarıdaki klinik özelliklerinin belirlenmesi ve bu parametrelerin çalışılan viral etken saptanan ve saptanmayan grupla karşılaştırılması amaçlanmıştır.

### **3.4. Viral Etken Tespitinde Kullanılan Testler**

Çalışmamızda 85 hastada QIAstat-Dx Solunum Paneli ile 21 etken, diğer 516 hastada ise Quidel® Sofia® RSV FIA testi ile RSV, Quidel® Sofia® İnfluenza A+B FIA testi ile İnfluenza A/B, QIAstat-Dx analiz cihazı ile SARS-COV-2 araştırılmıştır.

#### **3.4.1. Quidel® Sofia® RSV FIA testi**

Nazofarengeal sürüntü örnekleri Quidel® Sofia® RSV FIA (Quidel Corporation, San Diego, CA 92121, ABD) ile üreticinin talimatlarına göre RSV viral partiküllerinin kit reaktifleri tarafından parçalanmasının ardından salınan nükleoprotein antijenlerinin tespiti için immüno Floresan teknolojisinin kullanılmasıyla test edilmiştir. Testin sonuçlanması yaklaşık 15 dakika sürmektedir.

### 3.4.2. Quidel® Sofia® İnfluenza A+B FIA testi

Nazofaregeal sürüntü örnekleri Quidel® Sofia® İnfluenza A+B FIA (Quidel Corporation, San Diego, CA 92121, ABD) ile üreticinin talimatlarına göre influenza A ve influenza B viral partiküllerinin kit reaktifleri tarafından parçalanmasının ardından salınan nükleoprotein antijenlerinin tespiti için immünofloresan teknolojisinin kullanılmasıyla test edilmiştir. Testin sonuçlanması yaklaşık 15 dakika sürmektedir.

### 3.4.3. QIAstat-Dx Solunum Paneli

QIAstat-Dx Solunum Paneli (Qiagen, Hilden, Almanya) nazofaringeal sürüntü örneklerinden doğrudan 21 patojenin kalitatif tespiti için kullanılan multipleks gerçek zamanlı PCR testidir. Bu testle tanımlanan patojenler arasında adenovirüs, SARS-CoV-2, koronavirüs 229E, koronavirüs HKU1, koronavirüs NL63, koronavirüs OC43, insan metapnömovirüs A ve B, influenza A, influenza A H1, influenza A H3, influenza A H1N1/2009, influenza B, parainfluenza virüsü 1, parainfluenza virüsü 2, parainfluenza virüsü 3, parainfluenza virüsü 4, rinovirüs/enterovirüs, solunum sinsityal virüsü A/B gibi viral etkenler ve legionella pneumophila, mycoplasma pneumoniae, bordetella pertussis gibi bakteriyel etkenler bulunmaktadır. Testin sonuçlanması yaklaşık 70 dakika sürmektedir.

### 3.5. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 25.0 programı ile gerçekleştirildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama±standart sapma ve medyan (min-mak) değerleri kullanıldı. Kategorik değişkenler sunulurken değişkenlerin frekans ve yüzde değerleri kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler varsayımlar sağlandığında Pearson Ki-Kare Testi ile varsayımlar sağlanmadığında Freeman-Halton Test (Fisher Exact Test) ile incelendi. Nicel değişkenler bakımından bağımsız iki grup arasında fark olup olmadığı parametrik test varsayımlarının sağlandığı durumda “Student t testi” ile belirlendi. p-değerinin 0.05’in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Demografik Özellikler

Çalışmaya 601 olgu dahil edilmiştir. Dahil edilen olguların yaşları 0 ile 60 ay arasında değişmekte olup ortalama başvuru yaşı (Ortalama±ss) 27.51±17.49 aydır. Yaş gruplarına

göre değerlendirildiğinde hastaların 156'sı (%25.96) 0-12 ay, 236'sı (%39.27) 13-36 ay, kalan 209'u (%34.78) ise 36-60 ay arasındadır. Hastaların 336'sı (%55.91) erkek, 265'i (%44.09) kızdır. Hastaların 487'si (%81.03) 37 hafta üzerinde, 91'i (%15.14) 34-37 hafta arasında, 22'si (%3.66) 28-34 hafta arasında, 1'i (%0.17) ise 28.haftanın altında doğmuştur. Hastaların 114'ünde (%18.97) prematüre doğum öyküsü mevcuttur, kalan 487 (%81.03) hasta ise miadında doğmuştur. Hastaların 497'sinin (%82.70) doğum şekli sezeryan (CS) ile, 104'ünün (%17.30) ise normal vajinal yolladır. Hastaların ortalama doğum ağırlığı  $3033 \pm 470.27$  gram olup 830 ile 4500 gram arasında değişmektedir. Hastaların 60'ının (%9.98) doğum ağırlığı 2500 gramın altında olup düşük doğum ağırlıklıdır. Hastaların başvuru anında vücut ağırlığı ortalama  $12.57 \pm 4.36$  kg olup 2.40 kg ile 26 kg arasında değişmektedir. Hastaların demografik özellikleri Tablo 3'de özetlenmiştir.

**Tablo 3. Demografik Özellikler**

|                                   |             |
|-----------------------------------|-------------|
| N=601                             |             |
| Vücut ağırlığı (kg) (Ort± SS)     | 12.57±4.36  |
| Boy (cm) (Ort. ± SS)              | 88.29±28.32 |
| Doğum ağırlığı (gr) (Ort. ± SS)   | 3033±470.27 |
| Başvuru yaşı (ay) (Ort. ± SS)     | 27.51±17.49 |
| <b>Yaş grupları (n,%)</b>         |             |
| 0-12 ay                           | 156 (25.96) |
| 13-36 ay                          | 236 (39.27) |
| >36 ay                            | 209 (34.78) |
| <b>Cinsiyet (n,%)</b>             |             |
| Erkek                             | 336 (55.91) |
| Kız                               | 265 (44.09) |
| <b>Doğum haftası (n,%)</b>        |             |
| 24-28 hafta                       | 1 (0.17)    |
| 28-34 hafta                       | 22 (3.66)   |
| 34-37 hafta                       | 91 (15.14)  |
| 37 haftadan büyük                 | 487 (81.03) |
| <b>Düşük doğum ağırlığı (n,%)</b> |             |
| Yok                               | 541 (90.02) |
| Var                               | 60 (9.98)   |
| <b>Doğum şekli (n,%)</b>          |             |
| CS                                | 497 (82.70) |
| NVD                               | 104 (17.30) |

Ortalama±SS: Ortalama ± standart sapma; n sayı; % yüzde; CS: sezeryan; NVD: normal vajinal doğum.

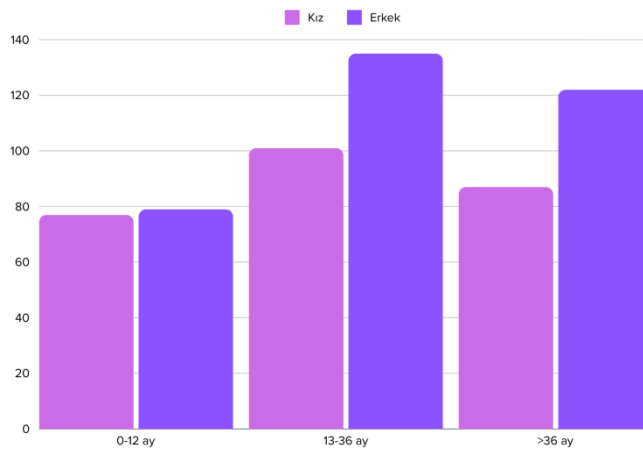
Enfeksiyöz solunum sistemi PZR paneli çalışılan 85 hastanın 50'si erkek (%58.82), 35'i (% 41.18) kızdır. Yaş gruplarına göre en çok hasta 44 (%51.76) hasta ile 13-36 ay arasındadır. Hastaların 25'i (%29.41) prematür, 60'ı (%70.59) term'di. Hastaların 13'ü (%15.29) düşük doğum ağırlıklıydı (Tablo 4).

**Tablo 4. Enfeksiyöz solunum sistemi PZR paneli çalışılan hastaların demografik özellikleri.**

| n=85                 | (n,%)      |
|----------------------|------------|
| Cinsiyet             |            |
| Erkek                | 50 (58.82) |
| Kız                  | 35 (41.18) |
| Yaş grupları         |            |
| 0-12 ay              | 19 (22.35) |
| 13-36 ay             | 44 (51.76) |
| >36 ay               | 22 (25.88) |
| Doğum haftasına göre |            |
| Prematür             | 25 (29.41) |
| Term                 | 60 (70.59) |
| Doğum şekli          |            |
| CS                   | 70 (82.35) |
| NVD                  | 15 (17.65) |
| Düşük doğum ağırlığı |            |
| Yok                  | 72 (84.71) |
| Var                  | 13 (15.29) |

n sayı; % yüzde; CS: sezeryan; NVD: normal vajinal doğum.

Hastaların yaş grupları ile cinsiyeti arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p>0.05$ ). Erkeklerin ortalama yaşı (Ortalama $\pm$ SS) 28 $\pm$ 17.25 ay, kızların ortalama yaşı (Ortalama $\pm$ SS) ise 26 $\pm$ 17.76 ay olup, hastaların ortalama yaşı ile cinsiyeti arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p>0.05$ ) (Şekil 7), (Tablo 5).



**Şekil 7. Yaşlara göre cinsiyetin dağılımı (n=601).**

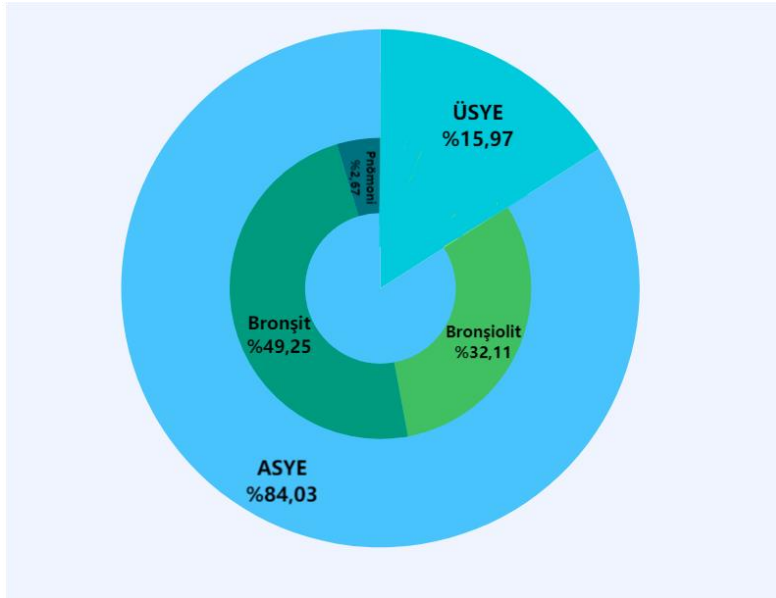
**Tablo 5. Hastaların yaşı ve cinsiyeti arasındaki ilişkisi.**

|                    |          | Cinsiyet    |             | p     |
|--------------------|----------|-------------|-------------|-------|
|                    |          | Erkek       | Kız         |       |
| N=601              |          |             |             |       |
| Yaş grupları (n,%) | 0-12 ay  | 79 (23.51)  | 77 (29.06)  | 0.296 |
|                    | 13-36 ay | 135 (40.18) | 101 (38.11) |       |
|                    | >36 ay   | 122 (36.31) | 87 (32.83)  |       |
| Yaş (Ort. ±SS)     |          | 28±17.25    | 26±17.76    | 0.181 |

\* Ki Kare Testi, Student t Testi; p değeri <0.05 ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir; Ort. ±SS: Ortalama ± standart sapma; n sayı; % yüzde.

#### 4.2. Klinik bulgular

Akut solunum yolu enfeksiyonu şikayetiyle başvuran hastaların 96'sı (%15.97) ÜS YE tanısı almışken, 505'i (%84.03) ise AS YE tanısı almıştır. AS YE tanılı hastalardan 193'ü (%32.11) bronşiolit, 296'sı (%49.25) bronşit, 16'sı (%2.67) ise pnömoni tanısıyla takip edilmiştir (Şekil 8).



**Şekil 8. Solunum yolu enfeksiyonu şikayetiyle başvuran hastalarda başvuru tanıları (n=601).**

Enfeksiyöz solunum sistemi PZR paneli çalışılmış olan 85 hastanın 2'si (%2.35) ÜS YE, 83'ü (%97.65) AS YE tanısıyla izlenmiştir. AS YE tanısıyla izlenen hastaların 33'ü

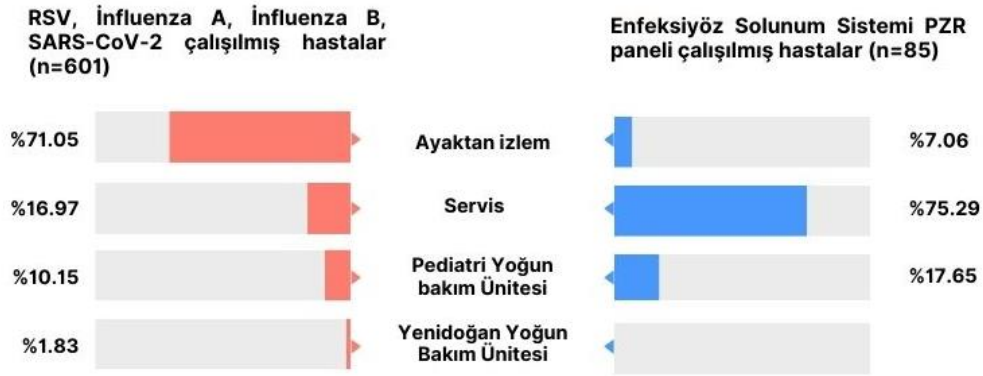
(%38.82) bronşiolit, 43'ü (%50.59) akut bronşit, 7'si (%8.24) pnömoni tanısıyla takip edilmiştir (Tablo 6).

**Tablo 6. Enfeksiyöz solunum sistemi PZR paneli çalışılmış hastaların başvuru tanılarına göre dağılımı.**

|             |            |              |            |
|-------------|------------|--------------|------------|
| Tanı (n=85) | ÜSYE (n,%) |              | 2 (2.35)   |
|             | ASYE (n,%) | Bronşiolit   | 33 (38.82) |
|             |            | Akut Bronşit | 43 (50.59) |
|             |            | Pnömoni      | 7 (8.24)   |

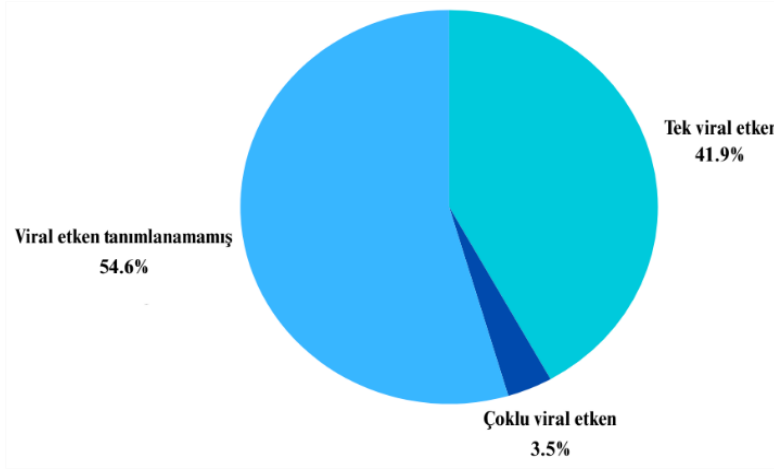
n sayı; % yüzde.

Çalışmaya dahil edilmiş 601 hastadan 427'si (%71.05) ayaktan ve 174'ü (%28.95) ise yatarak tedavi almıştır. Yatan hastalardan 102'si (%16.97) serviste, 61'i (%10.15) Pediatri Yoğun Bakım Ünitesinde ve 11'i (%1.83) ise Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde takip edilmiştir. Enfeksiyöz solunum sistemi PZR paneli çalışılmış hastalardan 6'sı (%7.06) ayaktan ve 79'u (%92.94) yatarak takip edilmiştir. Yatan hastalardan 64'ü (%75.29) serviste, 15'i (%17.65) ise yoğun bakım ünitesinde izlenmiştir (Şekil 9).



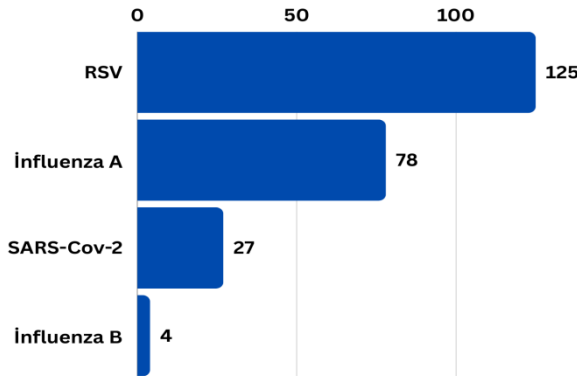
**Şekil 9. Hastaların ayaktan/yatarak izlemine göre dağılımı.**

Hastalardan 273'ünde (%45.4) en az bir viral etken tanımlanmıştır, 328 (%54.6) hastada ise viral etken tanımlanamamıştır. Tek etken pozitif hasta sayısı 252 (%41.9), çoklu etken pozitifliği olan hasta sayısı ise 21'dir (%3.5) (Şekil 10).



**Şekil 10. Solunum yolu enfeksiyonu şikayetiyle başvuran hastalarda viral etken durumu**

Tüm hastalarda çalışılmış olan 4 viral etken (RSV, İnfluenza A, İnfluenza B, SARS-CoV-2) açısından değerlendirildiğinde hastalardan 125'inde (%20.8) RSV, 78'inde (%13) İnfluenza A, 27'inde (%4.5) SARS-Cov-2, 4'ünde (%0.7) İnfluenza B saptanmıştır (**Şekil 11**). Bu hastalardan birinde RSV ve İnfluenza B, birinde İnfluenza A ve İnfluenza B, üçünde ise SARS-Cov-2 ve İnfluenza B viral etken birlikteliği görülmüştür.

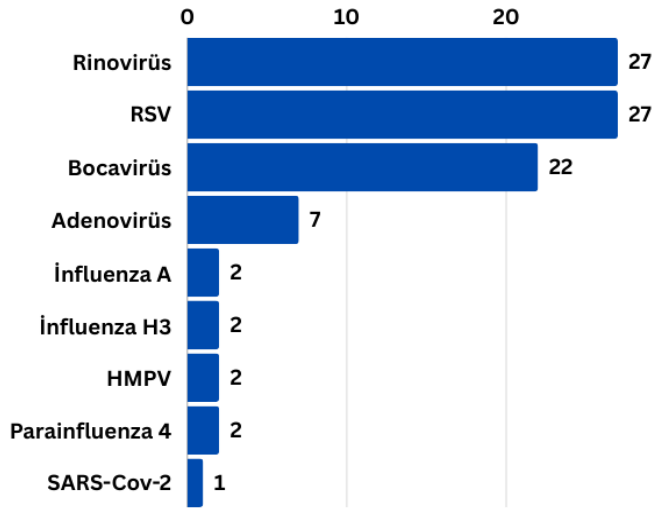


**Şekil 11. Viral etken dağılımı.**

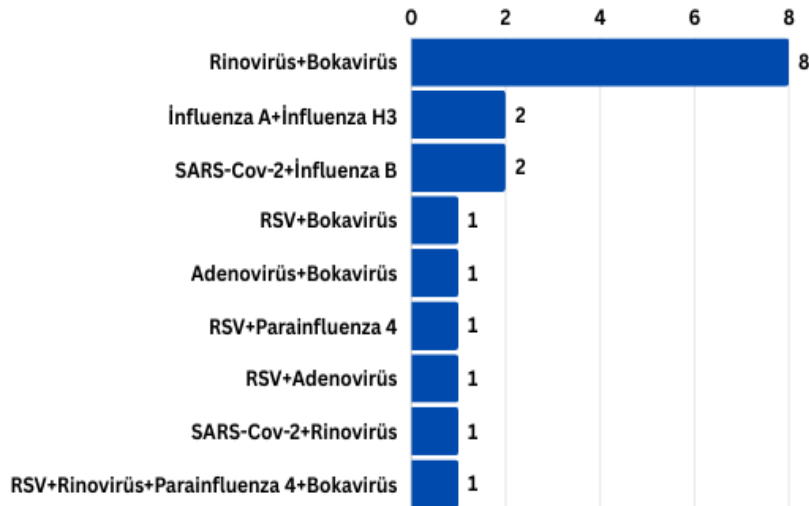
Enfeksiyöz solunum sistemi PZR paneli ile test edilen 85 hasta viral etken dağılımı açısından değerlendirildiğinde hastalardan 72'inde (%84.7) en az bir viral etken pozitif saptanmıştır, 13 (%15.3) hastada ise viral etken tanımlanamamıştır. Bu 85 hastadan tek etken saptanan hasta sayısı 54 (%63.5), çoklu etken saptanan hasta sayısı ise 18'dir (%21.2). Bu hastalardan 27'sinde (%31.76) RSV, 27'sinde (%31.76) rinovirüs, 22'sinde (%25.8) bokavirüs, 7'sinde (%8.2) adenovirüs, 2'sinde (%2.4) İnfluenza H3, 2'sinde (%2.4) İnfluenza A, 2'sinde (%2.4) Parainfluenza 4, 2'sinde (%2.4) HMPV, 1'inde (%1.2) SARS-Cov-2 saptanmıştır (**Şekil 12 A, B**). Enfeksiyöz Solunum Sistemi PZR paneli çalışılmış olan 85 hastada legionella pneumophila, mycoplasma pneumoniae, bordetella

pertussis gibi bakteriyel ajanlar araştırılmış olsa da mevcut çalışmada hiçbir hastada tespit edilmemiştir.

A



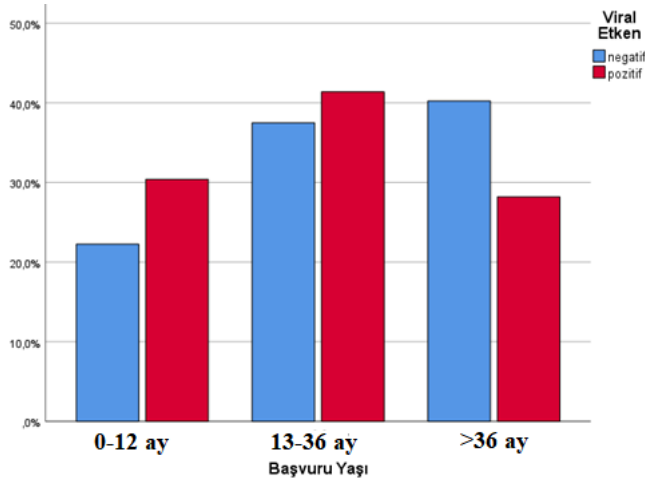
B



Şekil 12. Enfeksiyöz solunum sistemi PZR paneli çalışılmış hastalarda viral etken (A) ve çoklu viral etken (B) dağılımı.

Hastaların cinsiyeti ile viral etken durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo 7). Yaş grupları viral etken durumu açısından karşılaştırıldığında viral etken saptanan hastaların %41.39'unun 13-36 ay arasında olduğu

saptanmıştır. Viral etken pozitifliği açısından 13-36 ay yaş grubundaki hasta sayısı ile diğer iki yaş grubu arasında anlamlı bir fark saptanmıştır ( $p=0.005$ ) (Şekil 13), (Tablo 7).



Şekil 13. Başvuru yaşına göre viral etken durumu dağılımı.

Doğum haftası ve doğum şekli ile viral etken durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p>0.05$ ). Düşük doğum ağırlığı öyküsü ile viral etken durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo 7).

Akut bronşit tanısı alan hastaların 114'ünde (%41.76) viral etken pozitifdir. Akut bronşiolit tanısı alan hastaların 79'unda (%24.09) viral etken tanımlanamamışken; 114'ünde (%41.76) viral etken pozitifdir. Viral etken durumu açısından hastaların başvuru tanısı arasında anlamlı bir ilişki vardır ( $p<0.001$ ) (Tablo 7).

**Tablo 7. Hastaların demografik ve klinik özelliklerinin çalışılan viral etken durumu ile ilişkisi.**

|                             | Çalışılan viral etken |                          | p                |
|-----------------------------|-----------------------|--------------------------|------------------|
|                             | Negatif               | Pozitif                  |                  |
|                             | n,%                   | n,%                      |                  |
| <b>Cinsiyet</b>             |                       |                          |                  |
| Erkek                       | 181 (55.18)           | 155 (56.78)              | 0.695            |
| Kız                         | 147 (44.82)           | 118 (43.22)              |                  |
| <b>Yaş grupları</b>         |                       |                          |                  |
| 0-12 ay                     | 73(22.26)             | 83 <sup>b</sup> (30.40)  | <b>0.005</b>     |
| 13-36 ay                    | 123(37.50)            | 113 <sup>a</sup> (41.39) |                  |
| >36 ay                      | 132(40.24)            | 77 <sup>b</sup> (28.21)  |                  |
| <b>Doğum haftasına göre</b> |                       |                          |                  |
| Prematür                    | 64 (19.51)            | 50 (18.32)               | 0.709            |
| Term                        | 264 (80.49)           | 223 (81.68)              |                  |
| <b>Doğum şekli</b>          |                       |                          |                  |
| CS                          | 267 (81.40)           | 230 (84.25)              | 0.358            |
| NVD                         | 61 (18.60)            | 43 (15.75)               |                  |
| <b>Düşük doğum ağırlığı</b> |                       |                          |                  |
| Yok                         | 294 (89.63)           | 247 (90.48)              | 0.732            |
| Var                         | 34 (10.37)            | 26 (9.52)                |                  |
| <b>Tanı</b>                 |                       |                          |                  |
| ÜSYE                        | 55 (16.77)            | 41 <sup>b</sup> (15.02)  | <b>&lt;0.001</b> |
| Bronşiolit                  | 79 (24.09)            | 114 <sup>a</sup> (41.76) |                  |
| Akut bronşit                | 182 (55.49)           | 114 <sup>a</sup> (41.76) |                  |
| Pnömoni                     | 12 (3.66)             | 4 <sup>b</sup> (1.47)    |                  |

\*Ki Kare testi. \*\* p değeri <0.05 ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. \*\*\* <sup>a, b</sup> Aynı sütunda aynı özellik için farklı harflere sahip olan değerlerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur. n sayı; % yüzde.

Hastaların başvuru dönemleri incelendiğinde en fazla başvurunun 168 hasta ile Aralık ayında olduğu bulunmuştur. Bunu 140 hasta ile Kasım ayı, 135 hasta ile Ocak ayı takip etmektedir (**Şekil 14**).



**Şekil 14. Başvuru sayısının aylara göre dağılım (N=601).**

Enfeksiyöz solunum sistemi PZR paneli çalışılmış 85 hasta başvuru aylarına göre incelendiğinde en sık başvuru 29 başvuru ile Kasım ayında olup bunu 27 başvuru sayısı ile Ekim ayı ve 17 başvuru sayısı ile Aralık ayı izlemektedir. Viral etken en çok Aralık ayında başvuran hastalarda pozitif olup %31.50'dir. Viral etken Kasım ayında başvuran hastalarda %27.84; Ocak ayında başvuran hastalarda %21.61 pozitifdir. Başvuru ayı ile viral etkenin pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki mevcuttur ( $p<0.001$ ) (**Tablo 8**).

**Tablo 8. Viral etken pozitifliğinin başvuru ayı ile ilişkisi.**

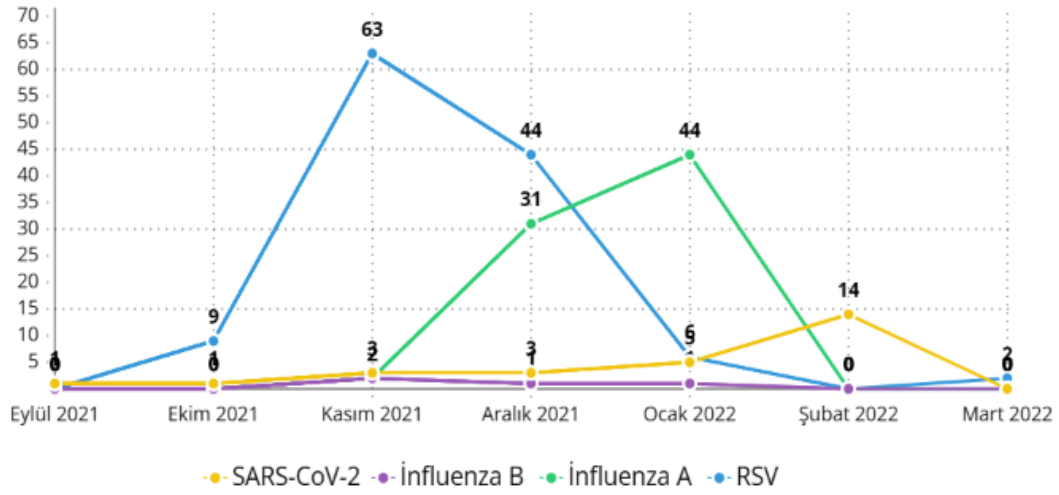
| N=601       |             | Çalışılan viral etken |                         | p      |
|-------------|-------------|-----------------------|-------------------------|--------|
|             |             | Negatif               | Pozitif                 |        |
|             |             | (n, %)                | (n, %)                  |        |
| Başvuru ayı | 2021 Eylül  | 61 (18.60)            | 5 (1.83) <sup>b</sup>   | <0.001 |
|             | 2021 Ekim   | 26 (7.93)             | 28 (10.26) <sup>b</sup> |        |
|             | 2021 Kasım  | 64 (19.51)            | 76 (27.84) <sup>a</sup> |        |
|             | 2021 Aralık | 82 (25.00)            | 86 (31.50) <sup>a</sup> |        |
|             | 2022 Ocak   | 76 (23.17)            | 59 (21.61) <sup>a</sup> |        |
|             | 2022 Şubat  | 18 (5.49)             | 17 (6.23) <sup>b</sup>  |        |
|             | 2022 Mart   | 1 (0.30)              | 2 (0.73) <sup>b</sup>   |        |

\*Ki Kare testi. \*\*  $p$  değeri  $<0.05$  ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. \*\*\* <sup>a, b</sup>

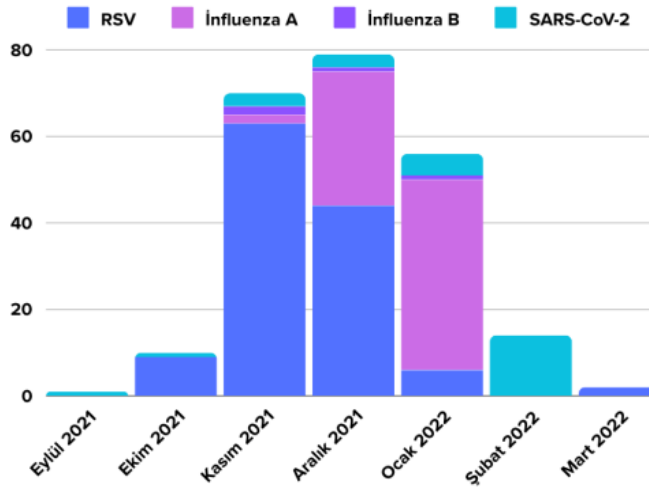
Aynı sütunda aynı özellik için farklı harflere sahip olan değerlerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur. n sayı; % yüzde.

Enfeksiyöz solunum sistemi PZR paneli çalışılmış hastalarda başvuru aylarına göre viral etken pozitifliği açısından değerlendirildiğinde pozitiflik %37.5 ile en sık Ekim ayında olup bunu Kasım (%27.8) ve Aralık ayı (%19.4) izlemektedir.

Tüm hastalarda çalışılmış olan RSV, İnfluenza A, İnfluenza B, SARS-Cov-2'nin başvuru aylarına göre dağılımı Şekil 15'de gösterilmiştir. RSV enfeksiyonu en sık Kasım'da ve Aralık'ta görülmüş, Kasım'da pik yapmıştır. İnfluenza A enfeksiyonu en sık aralık ve ocakta görülmekle pikini ocakta yapmıştır. SARS-CoV-2 en sık Şubatta saptanmıştır (Şekil 15 A, B).



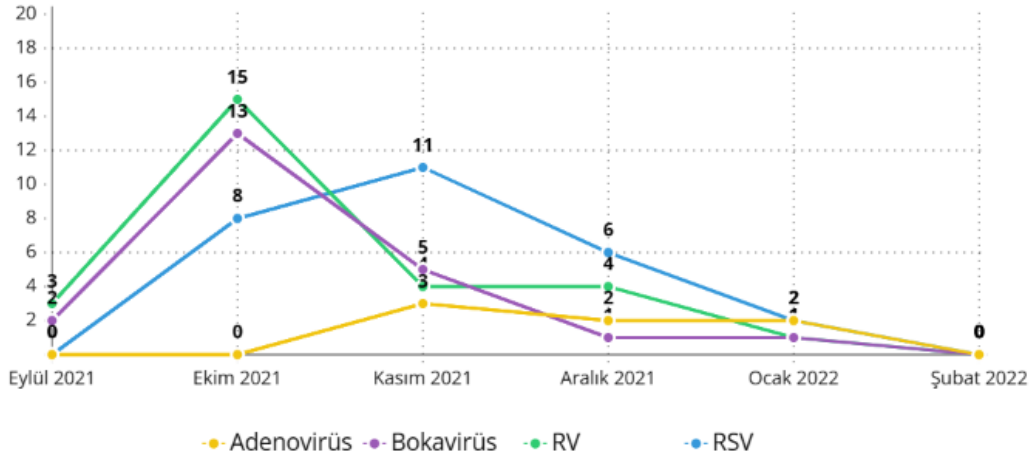
A



B

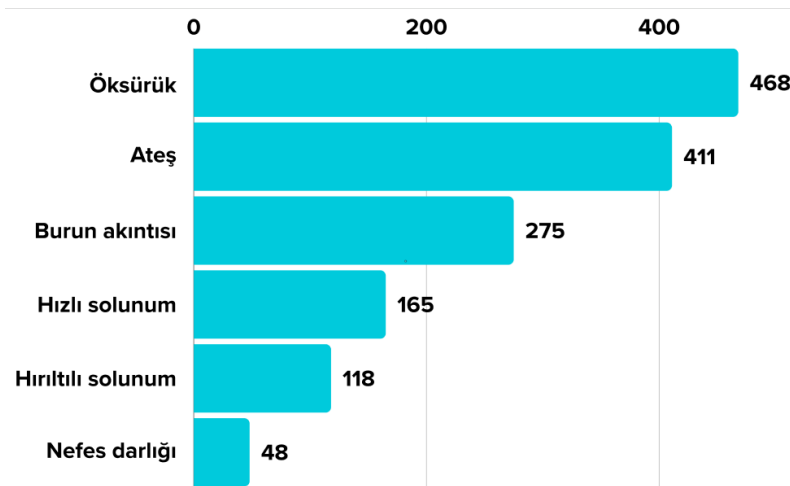
Şekil 15. Saptanan viral etkenlerin aylara göre dağılımı (A, B).

Enfeksiyöz solunum sistemi PZR paneli çalışılmış hastalarda en sık saptanan viral etkenler olan RSV, rinovirüs, bokavirüs ve adenovirüsün başvuru aylarına göre dağılımı **Şekil 16**'de gösterilmiştir. RSV Ekimde görülmeye başlamış Kasımda pik yapmıştır. Rinovirüs ve bokavirüs en sık Ekimde görülmüştür. Adenovirüs enfeksiyonu Kasım, Aralık ve Ocak aylarında görülmüştür.



Şekil 16. Enfeksiyöz solunum sistemi PZR paneli çalışılmış hastalarda viral etkenlerin aylara göre dağılımı.

Başvuru sırasında en sık görülen semptom öksürük (%77.9) olup onu ateş (%68.4), burun akıntısı (%45.8), hızlı solunum (%27.5), hırıltılı solunum (%19.6) ve nefes darlığı (%7.99) takip etmektedir (Şekil 17).



Şekil 17. Başvuru anında semptomların görülme sıklığı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların başvuru sırasındaki semptom ve klinik bulguları ile çalışılan viral etken arasındaki ilişki araştırıldı. Hastaların başvuru sırasındaki semptom ve bulguları viral etken tespiti açısından karşılaştırıldığında viral etken tespit edilmeyen hastaların 73'ünde (%22.26) ve viral etken tespit edilen hastaların ise 92'sinde (%33.70) hızlı solunum görülmüştür. Viral etken pozitifliği ile hızlı solunum görülmesi durumu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.002$ ). Viral etken negatif hastaların 28'inde (%8.59) ve viral etken pozitif hastaların ise 39'unda (%14.61) orta derecede

retraksiyon mevcuttur. Viral etken tespit edilen grupta orta derecede retraksiyonu olan hasta sayısı anlamlı yüksek bulundu (**p=0.049**). Diğer semptom ve bulgular için viral etken durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p>0.05$ ) (**Tablo 9**).

**Tablo 9. Hastaların başvuru sırasındaki semptom ve bulgularının viral etken durumu ile ilişkisi.**

| N=601             |           | Çalışılan viral etken |       |         |        | p     |
|-------------------|-----------|-----------------------|-------|---------|--------|-------|
|                   |           | Negatif               |       | Pozitif |        |       |
|                   |           | n                     | %     | n       | %      |       |
| Ateş              | Yok       | 112                   | 34.15 | 78      | 28.57  | 0.143 |
|                   | Var       | 216                   | 65.85 | 195     | 71.43  |       |
| Öksürük           | Yok       | 79                    | 24.09 | 54      | 19.78  | 0.206 |
|                   | Var       | 249                   | 75.91 | 219     | 80.22  |       |
| Nefes darlığı     | Yok       | 302                   | 92.07 | 251     | 91.94  | 0.953 |
|                   | Var       | 26                    | 7.93  | 22      | 8.06   |       |
| Hırıltılı solunum | Yok       | 266                   | 81.10 | 217     | 79.49  | 0.621 |
|                   | Var       | 62                    | 18.90 | 56      | 20.51  |       |
| Hızlı solunum     | Yok       | 255                   | 77.74 | 181     | 66.30  | 0.002 |
|                   | Var       | 73                    | 22.26 | 92      | 33.70  |       |
| Burun akıntısı    | Yok       | 176                   | 53.66 | 150     | 54.95  | 0.753 |
|                   | Var       | 152                   | 46.34 | 123     | 45.05  |       |
| Retraksiyon       | Yok       | 288                   | 88.34 | 217     | 81.27  | 0.049 |
|                   | Hafif     | 10                    | 3.07  | 11      | 4.12   |       |
|                   | Orta      | 28                    | 8.59  | 39      | 14.61  |       |
|                   | Ağır      | -                     | -     | -       | -      |       |
| Siyanoz           | Yok       | 324                   | 98.78 | 271     | 99.63  | 0.384 |
|                   | Var       | 4                     | 1.22  | 1       | 0.37   |       |
| FiO2              | 0.21-0.40 | 316                   | 96.34 | 261     | 95.96  | 0.807 |
|                   | >0.40     | 12                    | 3.66  | 11      | 4.04   |       |
| Apne              | Yok       | 326                   | 99.69 | 270     | 100.00 | 1.000 |
|                   | Var       | 1                     | 0.31  | -       | -      |       |

Ki Kare Testi.  $p$  değeri  $<0.05$  ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. n sayı; % yüzde.

Enfeksiyöz solunum sistemi PZR paneli çalışılmış hastalarda başvuru anında en sık semptom öksürük olup 74 hastada görülmektedir. Bunu 55 hastada ateş, 53 hastada hızlı solunum, 35 hastada burun akıntısı, 19 hastada hırıltılı solunum, 17 hastada nefes darlığı izlemektedir (**Tablo 10**).

**Tablo 10. Enfeksiyöz solunum sistemi PZR paneli çalışılmış hastalarda başvuru anında semptomların görülme sıklığı.**

| n=85                     | n, %       |
|--------------------------|------------|
| <b>Ateş</b>              |            |
| Yok                      | 30 (35.29) |
| Var                      | 55 (64.71) |
| <b>Öksürük</b>           |            |
| Yok                      | 11 (12.94) |
| Var                      | 74 (87.06) |
| <b>Nefes darlığı</b>     |            |
| Yok                      | 68 (80.00) |
| Var                      | 17 (20.00) |
| <b>Hırıltılı solunum</b> |            |
| Yok                      | 66 (77.65) |
| Var                      | 19 (22.35) |
| <b>Hızlı solunum</b>     |            |
| Yok                      | 32 (37.65) |
| Var                      | 53 (62.35) |
| <b>Burun akıntısı</b>    |            |
| Yok                      | 50 (58.82) |
| Var                      | 35 (41.18) |

Ateş görülen bireylerin 303'ü (%70.96) ayaktan tedavi almıştır. Ateş görülme durumu açısından ayaktan tedavi durumu arasında anlamlı bir ilişki vardır (**p=0.033**). Ateş görülme durumu ile servis ve yoğun bakım yatışı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p>0.05$ ) (**Tablo 11**).

Ayaktan takip edilen hastalarda %73.77 oranında viral etken saptanmışken yatarak tedavi alan hastalarda ise %87.93 oranında viral etken saptanmıştır. Öksürük görülme ayaktan takip edilmeyen hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (**p<0.001**). Serviste yatarak tedavi alanların %86.27'sinde öksürük görülürken serviste takip edilmeyen hastaların %76.15'ünde öksürük görülmektedir. Öksürük görülme durumu ile servis yatışı arasında anlamlı bir ilişki vardır (**p=0.025**). Yoğun bakım ünitesindeki bireylerden %93.44'ünde öksürük vardır. Yoğun bakımda olmayan bireylerden %76.11'inde öksürük vardır. Yoğun bakımda bulunma ile öksürük görülmesi arasında anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (**p=0.002**) (**Tablo 11**).

Ayaktan tedavi alan hastaların %1.87'inde nefes darlığı görülmüşken yatarak takip edilen hastaların %22.99'unda nefes darlığı görülmektedir. Nefes darlığı olan hastalar anlamlı olarak daha az ayaktan takip edilmektedir (**p<0.001**). Nefes darlığı görülen bireylerin %17.65'i serviste yatarak tedavi alırken serviste takip edilmeyen hastaların %6.01'inde nefes darlığı görülmektedir. Nefes darlığı görülme durumu ile servis yatışı arasında anlamlı

bir ilişki vardır (**p<0.001**). Yoğun bakım ünitesindeki bireylerden %34.43'ünde nefes darlığı mevcut iken; yoğun bakım ünitesinde bulunmayan bireylerden %5'inde nefes darlığı bulunmaktadır. Yoğun bakım ünitesinde bulunma ile nefes darlığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (**p<0.001**) (Tablo 11).

Hırıltılı solunum görülen bireylerin %13.35'i ayakta takip edilirken %35.06'i ayakta takip edilmemektedir. Hırıltılı solunum görülen hastalar anlamlı olarak daha az ayakta takip edilmektedir (**p<0.001**). Hırıltılı solunum görülen bireylerin %28.43 serviste yatarak takip edilirken %17.84'ü serviste takip edilmemektedir. Hırıltılı solunum görülme durumu ile servis yatışı arasında anlamlı bir ilişki vardır (**p=0.014**). Yoğun bakım ünitesindeki bireylerden %40.98'inde hırıltılı solunum bulunurken; yoğun bakım ünitesinde bulunmayan bireylerden %17.22'sinde hırıltılı solunum mevcuttur. Yoğun bakım ünitesinde bulunma ile hırıltılı solunum arasında anlamlı bir ilişki vardır (**p<0.001**) (Tablo 11).

Ayaktan takip edilen hastaların %8.67'i hızlı solunum varken ayakta takip edilmeyen bireylerin %73.56'sında hızlı solunum görülmüştür. Hızlı solunumu olan hastalar anlamlı olarak daha az ayakta takip edilmektedir (**p<0.001**). Serviste yatarak tedavi alan hastaların %60.78'inde hızlı solunum görülürken serviste takip edilmeyen hastaların %20.64'ünde hızlı solunum görülmektedir. Hızlı solunum durumu ile servis yatışı arasında anlamlı bir ilişki vardır (**p<0.001**). Yoğun bakım ünitesindeki bireylerden %93.44'ünde hızlı solunum var iken; yoğun bakım ünitesinde bulunmayan bireylerden %20'sinde hızlı solunum görülmektedir. Yoğun bakım ünitesinde bulunma ile hızlı solunum olma durumu arasında anlamlı bir ilişki vardır (**p<0.001**) (Tablo 11).

Burun akıntısı görülme durumu ile ayakta/ serviste veya yoğun bakım ünitesinde yatarak tedavi alma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (**p>0.05**) (Tablo 11).

**Tablo 11. Başvuru semptomlarının ayakta takip/ servis veya yoğun bakım yatışı arasındaki ilişkisi.**

| N=601             |     | Ayaktan takip  |                | <i>p</i>         | Servis         |               | <i>p</i>         | Yoğun Bakım    |               | <i>p</i>         |
|-------------------|-----|----------------|----------------|------------------|----------------|---------------|------------------|----------------|---------------|------------------|
|                   |     | Yok<br>(n,%)   | Var<br>(n,%)   |                  | Yok<br>(n, %)  | Var<br>(n, %) |                  | Yok<br>(n, %)  | Var<br>(n, %) |                  |
| Ateş              | Yok | 66<br>(37.93)  | 124<br>(29.04) | <b>0.033</b>     | 156<br>(31.26) | 34<br>(33.33) | 0.682            | 166<br>(30.74) | 24<br>(39.34) | 0.171            |
|                   | Var | 108<br>(62.07) | 303<br>(70.96) |                  | 343<br>(68.74) | 68<br>(66.67) |                  | 374<br>(69.26) | 37<br>(60.66) |                  |
| Öksürük           | Yok | 21<br>(12.07)  | 112<br>(26.23) | <b>&lt;0.001</b> | 119<br>(23.85) | 14<br>(13.73) | <b>0.025</b>     | 129<br>(23.89) | 4<br>(6.56)   | <b>0.002</b>     |
|                   | Var | 153<br>(87.93) | 315<br>(73.77) |                  | 380<br>(76.15) | 88<br>(86.27) |                  | 411<br>(76.11) | 57<br>(93.44) |                  |
| Nefes darlığı     | Yok | 134<br>(77.01) | 419<br>(98.13) | <b>&lt;0.001</b> | 469<br>(93.99) | 84<br>(82.35) | <b>&lt;0.001</b> | 513<br>(95.00) | 40<br>(65.57) | <b>&lt;0.001</b> |
|                   | Var | 40<br>(22.99)  | 8<br>(1.87)    |                  | 30<br>(6.01)   | 18<br>(17.65) |                  | 27<br>(5.00)   | 21<br>(34.43) |                  |
| Hırıltılı solunum | Yok | 113<br>(64.94) | 370<br>(86.65) | <b>&lt;0.001</b> | 410<br>(82.16) | 73<br>(71.57) | <b>0.014</b>     | 447<br>(82.78) | 36<br>(59.02) | <b>&lt;0.001</b> |
|                   | Var | 61<br>(35.06)  | 57<br>(13.35)  |                  | 89<br>(17.84)  | 29<br>(28.43) |                  | 93<br>(17.22)  | 25<br>(40.98) |                  |
| Hızlı solunum     | Yok | 46<br>(26.44)  | 390<br>(91.33) | <b>&lt;0.001</b> | 396<br>(79.36) | 40<br>(39.22) | <b>&lt;0.001</b> | 432<br>(80.00) | 4<br>(6.56)   | <b>&lt;0.001</b> |
|                   | Var | 128<br>(73.56) | 37<br>(8.67)   |                  | 103<br>(20.64) | 62<br>(60.78) |                  | 108<br>(20.00) | 57<br>(93.44) |                  |
| Burun akıntısı    | Yok | 96<br>(55.17)  | 230<br>(53.86) | 0.770            | 266<br>(53.31) | 60<br>(58.82) | 0.308            | 292<br>(54.07) | 34<br>(55.74) | 0.805            |
|                   | Var | 78<br>(44.83)  | 197<br>(46.14) |                  | 233<br>(46.69) | 42<br>(41.18) |                  | 248<br>(45.93) | 27<br>(44.26) |                  |

Ki Kare Testi. *p* değeri <0.05 ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. n sayı; % yüzde.

Viral etken pozitif olan bireylerin %60.81'i ayakta takip edilmişken viral etken saptanmayan hastaların %79.57'si ayakta takip edilmiştir. Ayaktan tedavi alma durumu ile viral etken durumu negatifliği arasında anlamlı bir ilişki vardır (***p*<0.001**).

Viral etken tespit edilen hastaların %25.27'si serviste yatarak tedavi almışken viral etken saptanmayan hastaların ise %10.06'sı serviste takip edilmiştir. Serviste yatarak tedavi alma durumu ile viral etken pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki vardır (***p*<0.001**). Viral etken durumu ile yoğun bakım yatışı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (*p*>0.05) (Tablo 12).

**Tablo 12. Ayaktan veya servis/ yoğun bakımda takip durumu ile viral etken durumu arasındaki ilişki.**

|               |     | Çalışılan viral etken |       |         |       | p      |
|---------------|-----|-----------------------|-------|---------|-------|--------|
|               |     | Negatif               |       | Pozitif |       |        |
|               |     | n                     | %     | n       | %     |        |
| Ayaktan takip | Yok | 67                    | 20.43 | 107     | 39.19 | <0.001 |
|               | Var | 261                   | 79.57 | 166     | 60.81 |        |
| Servis        | Yok | 295                   | 89.94 | 204     | 74.73 | <0.001 |
|               | Var | 33                    | 10.06 | 69      | 25.27 |        |
| YBÜ           | Yok | 298                   | 90.85 | 242     | 88.64 | 0.372  |
|               | Var | 30                    | 9.15  | 31      | 11.36 |        |

Ki Kare Testi. p değeri <0.05 ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. n sayı; % yüzde.

Hafif hastalık şiddetine sahip bireylerin %40.05'inde; orta hastalık şiddeti görülen hastaların %62.5'inde ve ağır hastalık şiddetine sahip olan hastaların %55.88'inde viral etken pozitifliği saptanmıştır. Orta ve ağır hastalık şiddeti ile viral etken pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki vardır (**p<0.001**). Hafif hastalık şiddetine sahip hastaların %97.16'sında, orta hastalık şiddetine sahip hastaların %78.33'ü ve ağır hastalık şiddetine sahip hastaların %92.11'inde tek etken saptanmıştır. Hafif hastalık şiddetine sahip hastaların %2.84'ünde, orta hastalık şiddetine sahip hastaların %21.67'sinde ve ağır hastalık şiddetine sahip hastaların %7.89'unda koenfeksiyon görülmüştür. Tek etken pozitifliği hafif hastalık şiddeti ile ilişkili bulunmuşken koenfeksiyon durumu orta hastalık şiddeti ile ilişkili bulunmuştur (**p<0.001**). Hafif hastalık şiddetine sahip hastaların %22.46'sında, orta hastalık şiddetine sahip hastaların ise %3.26'sında İnfluenza A pozitifliği saptanmıştır. Hafif hastalık şiddeti ile influenza A pozitiflik durumu arasında anlamlı bir ilişki vardır (**p<0.001**). Hafif hastalık şiddetine sahip hastaların %28.57'sinde, orta hastalık şiddetine sahip hastaların ise %5.88'inde Adenovirüs pozitifliği saptanmıştır. Hafif hastalık şiddeti ile hastaların adenovirüs pozitiflik durumu arasında anlamlı bir ilişki vardır (**p=0.015**) (Tablo 13).

İnfluenza A ve adenovirüs dışında diğer viral etkenlerin pozitiflik durumu ile hastalık şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p>0.05$ ). Çoklu etken saptanan hastalar etkenlere göre değerlendirildiğinde ikili, üçlü viral etken pozitifliği ile hastalık şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo 13).

**Tablo 13. Viral etken durumunun hastalık şiddeti ile ilişkisi**

| N=601                 |                                       | Hastalık şiddeti |       |      |       |      |        | p      |
|-----------------------|---------------------------------------|------------------|-------|------|-------|------|--------|--------|
|                       |                                       | Hafif            |       | Orta |       | Ağır |        |        |
|                       |                                       | n                | %     | n    | %     | n    | %      |        |
| Çalışılan viral etken | Negatif                               | 262              | 59.95 | 36   | 37.50 | 30   | 44.12  | <0.001 |
|                       | Pozitif                               | 175              | 40.05 | 60   | 62.50 | 38   | 55.88  |        |
| Tek etken             | Tek etken                             | 171              | 97.16 | 47   | 78.33 | 35   | 92.11  | <0.001 |
|                       | Koenfeksiyon                          | 5                | 2.84  | 13   | 21.67 | 3    | 7.89   |        |
| RSV                   | Negatif                               | 130              | 65.33 | 62   | 66.67 | 43   | 63.24  | 0.903  |
|                       | Pozitif                               | 69               | 34.67 | 31   | 33.33 | 25   | 36.76  |        |
| İnfluenza AH3 (n=85)  | Negatif                               | 14               | 93.33 | 50   | 98.04 | 20   | 100.00 | 0.372  |
|                       | Pozitif                               | 1                | 6.67  | 1    | 1.96  | -    | -      |        |
| İnfluenza A           | Negatif                               | 259              | 77.54 | 89   | 96.74 | 65   | 100.00 | <0.001 |
|                       | Pozitif                               | 75               | 22.46 | 3    | 3.26  | -    | -      |        |
| İnfluenza B           | Negatif                               | 330              | 99.10 | 91   | 98.91 | 65   | 100.00 | 1.000  |
|                       | Pozitif                               | 3                | 0.90  | 1    | 1.09  | -    | -      |        |
| Rinovirüs (n=85)      | Negatif                               | 16               | 88.89 | 35   | 68.63 | 11   | 55.00  | 0.074  |
|                       | Pozitif                               | 2                | 11.11 | 16   | 31.37 | 9    | 45.00  |        |
| Adenovirüs (n=85)     | Negatif                               | 10               | 71.43 | 48   | 94.12 | 20   | 100.00 | 0.015  |
|                       | Pozitif                               | 4                | 28.57 | 3    | 5.88  | -    | -      |        |
| Parainfluenza (n=85)  | Negatif                               | 13               | 92.86 | 50   | 98.04 | 20   | 100.00 | 0.357  |
|                       | Pozitif                               | 1                | 7.14  | 1    | 1.96  | -    | -      |        |
| Bokavirüs (n=85)      | Negatif                               | 12               | 85.71 | 36   | 70.59 | 15   | 75.00  | 0.517  |
|                       | Pozitif                               | 2                | 14.29 | 15   | 29.41 | 5    | 25.00  |        |
| HMPV (n=85)           | Negatif                               | 14               | 100.0 | 49   | 96.08 | 20   | 100.00 | 1.000  |
|                       | Pozitif                               | -                | -     | 2    | 3.92  | -    | -      |        |
| SARS-CoV-2            | Negatif                               | 223              | 90.65 | 88   | 97.78 | 65   | 97.01  | 0.065  |
|                       | Pozitif                               | 23               | 9.35  | 2    | 2.22  | 2    | 2.99   |        |
| Çoklu etken           | RSV+Bokavirüs                         | -                | -     | -    | .00   | 1    | 33.33  | 0.311  |
|                       | RSV+İnfluenza B                       | -                | -     | 1    | 7.69  | -    | -      |        |
|                       | Rinovirüs+Bokavirüs                   | 1                | 20.00 | 6    | 46.15 | 1    | 33.33  |        |
|                       | İnfluenza A+İnfluenza B               | 1                | 20.00 | -    | -     | -    | -      |        |
|                       | RSV+Adenovirüs                        | -                | -     | 1    | 7.69  | -    | -      |        |
|                       | SARS-CoV-2+İnfluenza B                | 1                | 20.00 | 2    | 15.38 | -    | -      |        |
|                       | RSV+Rinovirüs+Parainfluenza+Bokavirüs | -                | -     | 1    | 7.69  | -    | -      |        |
|                       | RSV+Parainfluenza                     | 1                | 20.00 | -    | -     | -    | -      |        |
|                       | Adenovirüs+Bokavirüs                  | -                | -     | 1    | 7.69  | -    | -      |        |
|                       | SARS-CoV-2+Rinovirüs                  | -                | -     | -    | -     | 1    | 33.33  |        |
|                       | İnfluenza A+ İnfluenza AH3            | 1                | 20.00 | 1    | 7.69  | -    | -      |        |

Ki Kare Testi.  $p$  değeri  $<0.05$  ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. n sayı; % yüzde.

Ayaktan takip edilen hastaların %38.88'inde, yatarak tedavi alan hastaların ise %61.49'unda viral etken tespit edilmiştir. Ayaktan tedavi alma durumu ile viral etken negatifliği arasında anlamlı bir ilişki vardır ( $p<0.001$ ) (Tablo 14).

Serviste takip edilmeyen hastaların %40.88'inde, serviste yatan hastaların ise %67.65'inde viral etken pozitifliği saptanmıştır. Servis yatışı ile viral etken pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki vardır ( $p<0.001$ ) (Tablo 14).

Yoğun bakımda takip edilen hastaların %50.82'sinde, yoğun bakımda takip edilmeyen hastaların ise %44.8'inde viral etken pozitifliği saptanmıştır. Yoğun bakım yatışı ile viral etken durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p>0.05$ ) (**Tablo 14**).

Ayaktan takip edilen hastaların %97.59'unda, yatarak tedavi alan hastaların ise 84.26'sında tek etken pozitifliği saptanmıştır. Ayaktan takip edilen hastalarda çoklu etken pozitifliği %2.41 oranında, yatarak tedavi alanlarda ise %15.74 oranında görülmüştür. Ayaktan tedavi alma durumu ile tek etken pozitifliği, yatarak tedavi alma durumu ile çoklu etken pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki vardır ( $p<0.001$ ).

Serviste yatarak tedavi alan hastaların %80'inde, serviste takip edilmeyen hastaların ise %96.57'sinde tek viral etken pozitifliği bulunmuştur. Serviste takip edilen hastaların %20'sinde, serviste takip edilemeyen hastaların ise %3.43'ünde çoklu viral etken pozitifliği saptanmıştır. Tek viral etken pozitifliği serviste takip edilmeme durumu ile, çoklu etken pozitifliği ise servis yatışı ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur ( $p<0.001$ ). Yoğun bakım yatışı ile tek etken veya çoklu etken pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (**Tablo 14**).

Ayaktan takip edilen bireylerin %22.98'inde, yatarak takip edilen hastaların ise %2.37'sinde İnfluenza A pozitifliği tespit edilmiştir. Ayaktan tedavi alma durumu ile influenza A pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki vardır ( $p<0.001$ ). Serviste takip edilen hastaların %4.00'ünde İnfluenza A pozitifken, %96'sında İnfluenza A negatif saptanmıştır. Servis yatışı ile influenza A negatifliği arasında anlamlı bir ilişki vardır ( $p<0.001$ ).

İnfluenza A pozitif olan hastaların hiçbiri yoğun bakım yatmamıştır. Yoğun bakımda tedavi alma durumu açısından influenza A negatifliği arasında anlamlı bir ilişki vardır ( $p<0.001$ ) (**Tablo 14**).

Ayaktan takip edilen hastaların %9.44'ünde ve yatarak takip edilen hastaların ise %2.94'ünde SARS-COV-2 pozitifliği saptanmıştır. Ayaktan tedavi alma durumu ile SARS-Cov-2 pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki vardır ( $p=0.010$ ). SARS-COV-2 pozitifliği ile servis veya yoğun bakım yatışı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p>0.05$ ). İnfluenza A ve SARS-COV-2 pozitifliği dışında diğer viral etkenlerin pozitifliği ile ayaktan veya yatarak tedavi alma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p>0.05$ ) (**Tablo 14**).

**Tablo 14. Viral etken durumunun hastanın ayaktan/servis/yoğun bakım yatış durumu ile ilişkisi.**

| N=601                      |                                           | Ayaktan takip |       |     |       | p      | Servis |       |     |       | p      | Yoğun bakım |       |     |        | p      |
|----------------------------|-------------------------------------------|---------------|-------|-----|-------|--------|--------|-------|-----|-------|--------|-------------|-------|-----|--------|--------|
|                            |                                           | Yok           |       | Var |       |        | Yok    |       | Var |       |        | Yok         |       | Var |        |        |
|                            |                                           | n             | %     | n   | %     |        | n      | %     | n   | %     |        | n           | %     | n   | %      |        |
| Çalışılan viral etken      | Negatif                                   | 67            | 38.51 | 261 | 61.12 | <0.001 | 295    | 59.12 | 33  | 32.35 | <0.001 | 298         | 55.19 | 30  | 49.18  | 0.372  |
|                            | Pozitif                                   | 107           | 61.49 | 166 | 38.88 |        | 204    | 40.88 | 69  | 67.65 |        | 242         | 44.81 | 31  | 50.82  |        |
| Etken durumu               | Tek                                       | 91            | 84.26 | 162 | 97.59 | <0.001 | 197    | 96.57 | 56  | 80.00 | <0.001 | 225         | 92.59 | 28  | 90.32  | 0.717  |
|                            | Koenfeksiyon                              | 17            | 15.74 | 4   | 2.41  |        | 7      | 3.43  | 14  | 20.00 |        | 18          | 7.41  | 3   | 9.68   |        |
| RSV                        | Negatif                                   | 111           | 64.91 | 124 | 65.61 | 0.912  | 166    | 63.60 | 69  | 69.70 | 0.278  | 197         | 65.89 | 38  | 62.30  | 0.591  |
|                            | Pozitif                                   | 60            | 35.09 | 65  | 34.39 |        | 95     | 36.40 | 30  | 30.30 |        | 102         | 34.11 | 23  | 37.70  |        |
| İnfluenza AH3 n=85         | Negatif                                   | 77            | 97.47 | 7   | 100.0 | 1.000  | 22     | 100.0 | 62  | 96.88 | 1.000  | 69          | 97.18 | 15  | 100.00 | 1.000  |
|                            | Pozitif                                   | 2             | 2.53  | -   | -     |        | -      | -     | 2   | 3.13  |        | 2           | 2.82  | -   | -      |        |
| İnfluenza A                | Negatif                                   | 165           | 7.63  | 248 | 77.02 | <0.001 | 317    | 81.07 | 96  | 96.00 | <0.001 | 353         | 81.90 | 60  | 100.00 | <0.001 |
|                            | Pozitif                                   | 4             | 2.37  | 74  | 22.98 |        | 74     | 18.93 | 4   | 4.00  |        | 78          | 18.10 | -   | -      |        |
| İnfluenza B                | Negatif                                   | 168           | 99.41 | 318 | 99.07 | 1.000  | 386    | 98.97 | 100 | 100.0 | 0.587  | 427         | 99.30 | 59  | 98.33  | 0.408  |
|                            | Pozitif                                   | 1             | 0.59  | 3   | 0.93  |        | 4      | 1.03  | -   | -     |        | 3           | 0.70  | 1   | 1.67   |        |
| Rinovirus n=85             | Negatif                                   | 54            | 68.35 | 8   | 80.00 | 0.717  | 17     | 68.00 | 45  | 70.31 | 0.831  | 53          | 71.62 | 9   | 60.00  | 0.373  |
|                            | Pozitif                                   | 25            | 31.65 | 2   | 20.00 |        | 8      | 32.00 | 19  | 29.69 |        | 21          | 28.38 | 6   | 40.00  |        |
| Adenovirüs n=85            | Negatif                                   | 74            | 93.67 | 4   | 66.67 | 0.075  | 20     | 95.24 | 58  | 90.63 | 0.676  | 63          | 90.00 | 15  | 100.00 | 0.344  |
|                            | Pozitif                                   | 5             | 6.33  | 2   | 33.33 |        | 1      | 4.76  | 6   | 9.38  |        | 7           | 10.00 | -   | -      |        |
| Parainfluenza n=85         | Negatif                                   | 77            | 97.47 | 6   | 100.0 | 1.000  | 21     | 100.0 | 62  | 96.88 | 1.000  | 68          | 97.14 | 15  | 100.00 | 1.000  |
|                            | Pozitif                                   | 2             | 2.53  | -   | -     |        | -      | -     | 2   | 3.13  |        | 2           | 2.86  | -   | -      |        |
| Bokavirüs n=85             | negatif                                   | 59            | 74.68 | 4   | 66.67 | 0.646  | 16     | 76.19 | 47  | 73.44 | 0.803  | 51          | 72.86 | 12  | 80.00  | 0.750  |
|                            | pozitif                                   | 20            | 25.32 | 2   | 33.33 |        | 5      | 23.81 | 17  | 26.56 |        | 19          | 27.14 | 3   | 20.00  |        |
| HMPV n=85                  | Negatif                                   | 77            | 97.47 | 6   | 100.0 | 1.000  | 21     | 100.0 | 62  | 96.88 | 1.000  | 68          | 97.14 | 15  | 100.00 | 1.000  |
|                            | Pozitif                                   | 2             | 2.53  | -   | -     |        | -      | -     | 2   | 3.13  |        | 2           | 2.86  | -   | -      |        |
| SARSCov2                   | negatif                                   | 165           | 97.06 | 211 | 90.56 | 0.010  | 280    | 92.11 | 96  | 96.97 | 0.093  | 316         | 92.40 | 60  | 98.36  | 0.099  |
|                            | pozitif                                   | 5             | 2.94  | 22  | 9.44  |        | 24     | 7.89  | 3   | 3.03  |        | 26          | 7.60  | 1   | 1.64   |        |
| Çoklu etken                | RSV+ Bokavirüs                            | 1             | 5.88  | -   | -     | 0.443  | 1      | 14.29 | -   | -     | 0.479  | -           | -     | 1   | 33.33  | 0.444  |
|                            | RSV+ İnfluenza B                          | 1             | 5.88  | -   | -     |        | 1      | 14.29 | -   | -     |        | -           | -     | 1   | 33.33  |        |
|                            | Rinovirüs+ Bokavirüs                      | 6             | 35.29 | 2   | 50.00 |        | 3      | 42.86 | 5   | 35.71 |        | 7           | 38.89 | 1   | 33.33  |        |
|                            | İnfluenza A+ İnfluenza B                  | -             | -     | 1   | 25.00 |        | 1      | 14.29 | -   | -     |        | 1           | 5.56  | -   | -      |        |
|                            | RSV+ Adenovirüs                           | 1             | 5.88  | -   | -     |        | -      | -     | 1   | 7.14  |        | 1           | 5.56  | -   | -      |        |
|                            | SARS-CoV-2 +İnfluenza B                   | 2             | 11.76 | 1   | 25.00 |        | 1      | 14.29 | 2   | 14.29 |        | 3           | 16.66 | -   | -      |        |
|                            | RSV+ Rinovirüs + Parainfluenza +Bokavirüs | 1             | 5.88  | -   | -     |        | -      | -     | 1   | 7.14  |        | 1           | 5.56  | -   | -      |        |
|                            | RSV+ Parainfluenza                        | 1             | 5.88  | -   | -     |        | -      | -     | 1   | 7.14  |        | 1           | 5.56  | -   | -      |        |
|                            | Adenovirüs + Bokavirüs                    | 1             | 5.88  | -   | -     |        | -      | -     | 1   | 7.14  |        | 1           | 5.56  | -   | -      |        |
|                            | SARS-CoV-2 + Rinovirüs                    | 1             | 5.88  | -   | -     |        | -      | -     | 1   | 7.14  |        | 1           | 5.56  | -   | -      |        |
| İnfluenza A+ İnfluenza AH3 | 2                                         | 11.76         | -     | -   | -     | -      | 2      | 14.29 | 2   | 11.11 | -      | -           |       |     |        |        |

Ki Kare testi. p değeri <0.05 ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. n sayı; % yüzde.

Çalışılan viral etkenlerden pozitiflik saptananlarda ortalama toplam yatış süresi (Ort.  $\pm$  SS)  $5.55 \pm 3.18$  gün olup, negatif olanlarda ortalama (Ort.  $\pm$  SS)  $6.00 \pm 5.64$  gündür. Viral etken saptanmayan hastalar daha uzun toplam yatış süresine sahip olsalar da viral etken durumu ile toplam yatış süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ) **(Tablo 15)**. Çalışılan viral etkenlerden pozitiflik saptananlarda ortalama yoğun bakım yatış süresi (Ort.  $\pm$  SS)  $4.69 \pm 3.20$  gün olup, negatif olanlarda ortalama (Ort.  $\pm$  SS)  $5.51 \pm 7.19$  gündür. Viral etken saptanmayan hastalar daha uzun yoğun bakım yatış süresine sahip olsalar da bu istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p > 0.05$ ) **(Tablo 15)**.

Çalışılan viral etkenlerden pozitiflik saptananlarda ortalama oksijen/solunum desteği süresi (Ort.  $\pm$  SS)  $3.67 \pm 2.43$  gün olup, negatif olanlarda ortalama (Ort.  $\pm$  SS)  $4.59 \pm 6.15$  gündür. Viral etken saptanmayan hastalar daha uzun oksijen/solunum desteği süresine sahip olsalar da bu istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p > 0.05$ ) **(Tablo 15)**.

**Tablo 15. Viral etken durumu ile toplam yatış süresi, yoğun bakım yatış süresi ve oksijen / solunum desteği süresi arasındaki ilişki.**

|                                     | Çalışılan viral etken |                 | p     |
|-------------------------------------|-----------------------|-----------------|-------|
|                                     | Negatif               | Pozitif         |       |
|                                     | Ort. $\pm$ SS         | Ort. $\pm$ SS   |       |
| Oksijen/solunum desteği süresi(gün) | $4.59 \pm 6.15$       | $3.67 \pm 2.43$ | 0.208 |
| Toplam yatış süresi(gün)            | $6.00 \pm 5.64$       | $5.55 \pm 3.18$ | 0.502 |
| Yoğun bakım yatış süresi(gün)       | $5.51 \pm 7.19$       | $4.69 \pm 3.20$ | 0.503 |

Student t Testi.  $p$  değeri  $< 0.05$  ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir; Ort.  $\pm$ SS: Ortalama  $\pm$  standart sapma.

Çalışılan viral etkenlerin negatif veya pozitif olma durumu ve tek veya çoklu etken pozitifliği ile toplam yatış süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ) **(Tablo 16)**. Toplam yatış süresi SARS-CoV-2 virüsü olmayan bireylerde ortalama  $5.86 \pm 4.32$  gün iken; toplam yatış süresi SARS-CoV-2 virüsü pozitif olanlarda  $1.25 \pm 0.50$  gündür. Toplam yatış süresi ile SARS Cov2 virüsü pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ( $p = 0.035$ ) **(Tablo 16)**. SARS-CoV-2 virüsü dışında diğer çalışılan viral etkenlerin negatif veya pozitif olma durumu ile toplam yatış süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ) **(Tablo 16)**.

**Tablo 16. Viral etken durumu ile toplam yatış süresi arasındaki ilişki.**

|                       |                                       | Toplam yatış süresi (gün) |       |
|-----------------------|---------------------------------------|---------------------------|-------|
|                       |                                       | Ort.±SS                   | p     |
| Çalışılan viral etken | Negatif                               | 6.00±5.64                 | 0.502 |
|                       | Pozitif                               | 5.55±3.18                 |       |
| Etken durumu          | Tek                                   | 5.61±2.93                 | 0.545 |
|                       | Koenfeksiyon                          | 5.11±4.28                 |       |
| RSV                   | Negatif                               | 5.53±4.94                 | 0.334 |
|                       | Pozitif                               | 6.20±2.75                 |       |
| İnfluenza A           | Negatif                               | 5.69±4.35                 | 0.666 |
|                       | Pozitif                               | 4.75±.96                  |       |
| İnfluenza B           | Negatif                               | 5.67±4.32                 | 0.939 |
|                       | Pozitif                               | 6.00±0.00                 |       |
| SARS Cov2             | Negatif                               | 5.86±4.32                 | 0.035 |
|                       | Pozitif                               | 1.25±0.50                 |       |
| Rinovirüs (n=85)      | Negatif                               | 5.42±3.19                 | 0.646 |
|                       | Pozitif                               | 5.04±3.97                 |       |
| Adenovirüs (n=85)     | Negatif                               | 5.39±3.53                 | 0.407 |
|                       | Pozitif                               | 4.17±1.83                 |       |
| Parainfluenza (n=85)  | Negatif                               | 5.32±3.48                 | 0.743 |
|                       | Pozitif                               | 4.50±0.71                 |       |
| Bokavirüs (n=85)      | Negatif                               | 5.20±3.03                 | 0.673 |
|                       | Pozitif                               | 5.57±4.49                 |       |
| HMPV (n=85)           | Negatif                               | 5.34±3.47                 | 0.458 |
|                       | Pozitif                               | 3.50±0.71                 |       |
| İnfluenza AH3 (n=85)  | Negatif                               | 5.29±3.48                 | 0.933 |
|                       | Pozitif                               | 5.50±0.71                 |       |
| Çoklu Etken           | RSV+Bokavirüs                         | 3.00±0.00                 | -     |
|                       | RSV+İnfluenzaB                        | 6.00±0.00                 |       |
|                       | Rinovirüs+Bokavirüs                   | 6.29±6.52                 |       |
|                       | RSV+Adenovirüs                        | 1.00±0.00                 |       |
|                       | COVID+İnfluenzaB                      | 6.50±0.71                 |       |
|                       | RSV+Rinovirüs+Parainfluenza+Bokavirüs | 5.00±0.00                 |       |
|                       | RSV+Parainfluenza                     | 4.00±0.00                 |       |
|                       | Adenovirüs+Bokavirüs                  | 4.00±0.00                 |       |
|                       | COVID+Rinovirüs                       | 1.00±0.00                 |       |
|                       | İnfluenzaA+İnfluenzaAH3               | 5.50±0.71                 |       |

Student t Testi. *p* değeri <0.05 ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir; Ort. ±SS: Ortalama ± standart sapma.

Çalışılan viral etkenlerin negatif veya pozitif olma durumu ve tek veya çoklu etken pozitifliği ile ortalama yoğun bakım yatış süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (*p*>0.05) (**Tablo 17**).

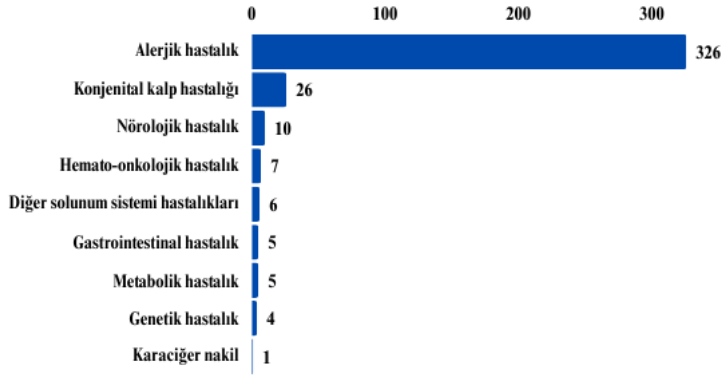
**Tablo 17. Çalışılan viral etken durumu ile yoğun bakım yatış süresi arasındaki ilişki.**

|                          |              | Yoğun Bakım yatış süresi<br>(gün) | p     |
|--------------------------|--------------|-----------------------------------|-------|
|                          |              | Ort.±SS                           |       |
| Çalışılan<br>viral etken | Negatif      | 5.51±7.19                         | 0.503 |
|                          | Pozitif      | 4.69±3.20                         |       |
| Etken<br>durumu          | Tek          | 5.00±3.20                         | 0.052 |
|                          | Koenfeksiyon | 1.75±0.96                         |       |
| RSV                      | Negatif      | 5.02±6.57                         | 0.894 |
|                          | Pozitif      | 5.19±3.23                         |       |
| İnfluenza<br>AH3 (n=85)  | Negatif      | 3.52±3.09                         | -     |
|                          | Pozitif      | -                                 |       |
| İnfluenza A              | Negatif      | 5.09±5.56                         | -     |
|                          | Pozitif      | -                                 |       |
| İnfluenza B              | Negatif      | 5.12±5.59                         | 0.708 |
|                          | Pozitif      | 3.00±0.00                         |       |
| Rinovirüs<br>(n=85)      | Negatif      | 3.62±3.38                         | 0.868 |
|                          | Pozitif      | 3.38±2.77                         |       |
| Adenovirüs<br>(n=85)     | Negatif      | 3.52±3.09                         | -     |
|                          | Pozitif      | -                                 |       |
| Parainfluenza<br>(n=85)  | Negatif      | 3.60±3.15                         | 0.626 |
|                          | Pozitif      | 2.00±0.00                         |       |
| Bokavirüs<br>(n=85)      | Negatif      | 4.06±3.32                         | 0.158 |
|                          | Pozitif      | 1.80±1.30                         |       |
| HMPV<br>(n=85)           | Negatif      | 3.52±3.09                         | -     |
|                          | Pozitif      | -                                 |       |
| SARS-CoV-2               | Negatif      | 5.14±5.49                         | 0.456 |
|                          | Pozitif      | 1.00±0.00                         |       |

Student t Testi; p değeri <0.05 ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir; Ort. ±SS: Ortalama ± standart sapma.

Çalışmamıza dahil edilen hastalardan 26'sına (%4.33) konjenital kalp hastalığı, 326'sına (%54.24) alerjik hastalık, 5'ine (%0.83) gastrointestinal hastalık, 10'una (%1,66) nörolojik hastalık, 5'ine (%0.83) metabolik hastalık, 7'sine (%1.16) hemato-onkolojik hastalık, 4'üne (%0.67) genetik hastalık ve 6'sına (%1) diğer solunum sistemi hastalıkları eşlik

etmekteydi, 1 (%0.17) hastamız ise karaciğer nakil nedeniyle takip ediliyordu (**Şekil 18**).



**Şekil 18. Eşlik eden hastalık durumu.**

Eşlik eden hastalığı olan hastalar viral etken durumu açısından karşılaştırıldığında eşlik eden hastalıkları olan hastalar ile viral etken durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p>0.05$ ) (**Tablo 18**).

**Tablo 18. Eşlik eden hastalıkların viral etken durumu ile ilişkisi.**

|                                    |     | Çalışılan viral etken |        |         |       | p     |
|------------------------------------|-----|-----------------------|--------|---------|-------|-------|
|                                    |     | Negatif               |        | Pozitif |       |       |
|                                    |     | n                     | %      | n       | %     |       |
| Konjenital kalp hastalığı          | Yok | 314                   | 95.73  | 261     | 95.60 | 0.939 |
|                                    | Var | 14                    | 4.27   | 12      | 4.40  |       |
| Alerjik hastalık                   | Yok | 140                   | 42.68  | 135     | 49.45 | 0.097 |
|                                    | Var | 188                   | 57.32  | 138     | 50.55 |       |
| Gastrointestinal hastalık          | Yok | 327                   | 99.70  | 269     | 98.53 | 0.182 |
|                                    | Var | 1                     | 0.30   | 4       | 1.47  |       |
| Nörolojik hastalık                 | Yok | 322                   | 98.17  | 269     | 98.53 | 1.000 |
|                                    | Var | 6                     | 1.83   | 4       | 1.47  |       |
| Metabolik hastalık                 | Yok | 324                   | 98.78  | 272     | 99.63 | 0.383 |
|                                    | Var | 4                     | 1.22   | 1       | 0.37  |       |
| Hemato-onkolojik hastalık          | Yok | 324                   | 98.78  | 270     | 98.90 | 1.000 |
|                                    | Var | 4                     | 1.22   | 3       | 1.10  |       |
| Genetik hastalık                   | Yok | 325                   | 99.09  | 272     | 99.63 | 0.630 |
|                                    | Var | 3                     | 0.91   | 1       | 0.37  |       |
| Diğer solunum sistemi hastalıkları | Yok | 323                   | 98.48  | 272     | 99.63 | 0.228 |
|                                    | Var | 5                     | 1.52   | 1       | 0.37  |       |
| Karaciğer nakil hastası            | Yok | 328                   | 100.00 | 272     | 99.63 | 0.454 |
|                                    | Var | -                     | -      | 1       | 0.37  |       |

Ki Kare testi.  $p$  değeri  $<0.05$  ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. n sayı; % yüzde.

Hastanın ve ailesinin alerjik hastalık/astım öyküsü ile viral etken durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p>0.05$ ) (**Tablo 19**).

**Tablo 19. Hastada ve ailesinde alerjik hastalık/astım öyküsünün viral etken durumu ile ilişkisi.**

|                         |     | Çalışılan viral etken |       |         |       | p     |
|-------------------------|-----|-----------------------|-------|---------|-------|-------|
|                         |     | Negatif               |       | Pozitif |       |       |
|                         |     | n                     | %     | n       | %     |       |
| Astım/hışıltılı çocuk   | Yok | 216                   | 65.85 | 193     | 70.70 | 0.205 |
|                         | Var | 112                   | 34.15 | 80      | 29.30 |       |
| Alerjik rinit           | Yok | 237                   | 72.26 | 213     | 78.02 | 0.105 |
|                         | Var | 91                    | 27.74 | 60      | 21.98 |       |
| Atopik dermatit         | Yok | 294                   | 89.63 | 243     | 89.01 | 0.805 |
|                         | Var | 34                    | 10.37 | 30      | 10.99 |       |
| Besin alerjisi          | Yok | 288                   | 87.80 | 243     | 89.01 | 0.646 |
|                         | Var | 40                    | 12.20 | 30      | 10.99 |       |
| Aeroalerjen duyarlılığı | Yok | 326                   | 99.39 | 271     | 99.27 | 1.000 |
|                         | Var | 2                     | 0.61  | 2       | 0.73  |       |
| İlaç alerjisi           | Yok | 307                   | 93.60 | 264     | 96.70 | 0.082 |
|                         | Var | 21                    | 6.40  | 9       | 3.30  |       |
| Ailede alerji durumu    | Yok | 264                   | 80.49 | 229     | 83.88 | 0.280 |
|                         | Var | 64                    | 19.51 | 44      | 16.12 |       |
| Ailede astım            | Yok | 300                   | 91.46 | 250     | 91.58 | 0.961 |
|                         | Var | 28                    | 8.54  | 23      | 8.42  |       |

Ki Kare testi.  $p$  değeri  $<0.05$  ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. n sayı; % yüzde.

Viral etken tespit edilmeyen hastaların 76'sı (%23.17), viral etken pozitif hastaların ise 102'si (%37.36) ilk atakla başvurmaktadır. İlk bronşiolit veya hışıltı atağıyla başvuru durumu ile viral etken pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki vardır ( $p<0.001$ ) (Tablo 20).

**Tablo 20. İlk/tekrarlayan bronşiolit/hışıltı atağıyla başvuru ile viral etken durumu arasındaki ilişki.**

|                     |                  | Çalışılan viral etken |       |         |       | P      |
|---------------------|------------------|-----------------------|-------|---------|-------|--------|
|                     |                  | Negatif               |       | Pozitif |       |        |
|                     |                  | n                     | %     | n       | %     |        |
| Başvuru anında atak | Yok              | 153                   | 46.65 | 101     | 37.00 | <0.001 |
|                     | İlk atak         | 76                    | 23.17 | 102     | 37.36 |        |
|                     | Tekrarlayan atak | 99                    | 30.18 | 70      | 25.64 |        |

Ki Kare testi.  $p$  değeri  $<0.05$  ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. n sayı; % yüzde.

Başvuru sonrası 1 yıllık takipte hastaneye başvuru sayısı, yatış sayısı ve bronşiolit/hışıltı atağı sayısı ile viral etken durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo 21).

**Tablo 21. İzlem özelliklerinin viral etken durumu ile ilişkisi.**

| N=423                                            | Çalışılan viral etken |           | p     |
|--------------------------------------------------|-----------------------|-----------|-------|
|                                                  | Negatif               | Pozitif   |       |
|                                                  | Ort. ± SS             | Ort. ± SS |       |
| 1 yıllık izlemde hastaneye başvuru sayısı        | 2.36±2.05             | 2.09±1.76 | 0.137 |
| 1 yıllık izlemde yatış sayısı                    | 0.09±0.41             | 0.12±0.35 | 0.493 |
| 1 yıllık izlemde bronşiolit/hışiltı atağı sayısı | 0.75±1.25             | 0.76±1.26 | 0.929 |

Student t Testi; *p* değeri <0.05 ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir; Ort. ±SS: Ortalama ± standart sapma.

#### 4.3. Laboratuvar Bulguları

Başvuru sırasında bakılan laboratuvar parametreleri ile çalışılan viral etken durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (*p*>0.05) (**Tablo 22**).

**Tablo 22. Başvuru anındaki laboratuvar parametrelerin viral etken durumu ile ilişkisi.**

|                    | Çalışılan viral etken |               | p     |
|--------------------|-----------------------|---------------|-------|
|                    | Negatif               | Pozitif       |       |
|                    | Ort. ±ss              | Ort.±ss       |       |
| Hemoglobin (g/dL)  | 12.36±1.33            | 12.20±1.25    | 0.234 |
| Eritrosit (M/μL)   | 4.61±0.42             | 4.56±0.65     | 0.347 |
| Trombosit (bin/μL) | 359.87±109.80         | 362.33±114.12 | 0.838 |
| Lökosit (bin/μL)   | 12.02±5.56            | 11.12±5.23    | 0.121 |
| Nötrofil (bin/μL)  | 6.72±4.90             | 5.84±4.41     | 0.079 |
| Lenfosit (bin/μL)  | 3.84±2.37             | 3.88±2.29     | 0.848 |
| Lenfosit %         | 34.68±17.35           | 37.81±19.27   | 0.112 |
| Nötrofil %         | 52.29±19.44           | 49.15±21.67   | 0.156 |
| Eozinofil (bin/μL) | 0.19±0.36             | 0.14±0.22     | 0.066 |
| Eozinofil %        | 1.53±1.83             | 1.26±1.80     | 0.177 |
| Monosit (bin/μL)   | 1.28±1.22             | 1.23±0.98     | 0.633 |
| CRP (mg/L)         | 27.18±42.95           | 20.66±41.00   | 0.151 |
| Sodyum (mmol/L)    | 137.95±3.97           | 137.83±2.25   | 0.752 |
| LDH (U/L)          | 325.32±198.49         | 321.64±84.13  | 0.908 |
| CK (U/L)           | 406.50±1.497.10       | 92.77±52.26   | 0.332 |

Student t Testi. *p* değeri <0.05 ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir; Ort. ±SS: Ortalama ± standart sapma. LDH: Laktat dehidrogenaz ; CK: Kreatin kinaz.

Viral etken pozitif olan bireylerde CRP pozitifliği %52.27 iken; viral etken olmayanlarda CRP pozitifliği %67.86'dır. Tanımlanan viral etken olmayan hastalarda CRP pozitifliği anlamlı olarak yüksek görülmektedir (*p*=0.003) (**Tablo 23**). Lökositoz veya lökopeni,

eozinofili ile viral etken durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 23. Başvuru anındaki laboratuvar özellikleri ile viral etken durumu arasındaki ilişki.**

|                     |           | Çalışılan viral etken |       |         |       | p     |
|---------------------|-----------|-----------------------|-------|---------|-------|-------|
|                     |           | Negatif               |       | Pozitif |       |       |
|                     |           | n                     | %     | n       | %     |       |
| Eozinofili          | Yok       | 145                   | 85.80 | 155     | 87.08 | 0.728 |
|                     | Var       | 24                    | 14.20 | 23      | 12.92 |       |
| CRP pozitifliği     | Yok       | 54                    | 32.14 | 84      | 47.73 | 0.003 |
|                     | Var       | 114                   | 67.86 | 92      | 52.27 |       |
| Lökositoz/ lökopeni | Normal    | 71                    | 42.01 | 83      | 46.63 | 0.704 |
|                     | Lökositoz | 95                    | 56.21 | 92      | 51.69 |       |
|                     | Lökopeni  | 3                     | 1.78  | 3       | 1.69  |       |

Ki Kare Testi.  $p$  değeri  $<0.05$  ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. n sayı; % yüzde.

CRP: C-reaktif protein

Ig düşüklüğü, IgE yüksekliği, vitamin D eksikliği ile viral etken durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p>0.05$ ) (**Tablo 24**).

**Tablo 24. Başvuru sonrası 1 yıllık izlemde bakılan laboratuvar parametrelerin viral etken durumu ile ilişkisi.**

|                      |          | Viral etken |       |         |       | p     |
|----------------------|----------|-------------|-------|---------|-------|-------|
|                      |          | Negatif     |       | Pozitif |       |       |
|                      |          | n           | %     | n       | %     |       |
| Ig G, A, M düşüklüğü | Yok      | 83          | 96.51 | 38      | 95.00 | 0.652 |
|                      | Var      | 3           | 3.49  | 2       | 5.00  |       |
| IgE yüksekliği       | Yok      | 81          | 85.26 | 38      | 86.36 | 0.863 |
|                      | Var      | 14          | 14.74 | 6       | 13.64 |       |
| Vitamin D düzeyi     | Normal   | 101         | 78.29 | 61      | 80.26 | 0.500 |
|                      | Yetersiz | 23          | 17.83 | 10      | 13.16 |       |
|                      | Eksik    | 5           | 3.88  | 5       | 6.58  |       |

Ki Kare Testi.  $p$  değeri  $<0.05$  ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. n sayı; % yüzde.

Ig: immünoglobulin.

Ig düşüklüğü, IgE yüksekliği, vitamin D eksikliği ile hastanın ayaktan veya serviste /yoğun bakımda yatarak tedavi alma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p>0.05$ ) (**Tablo 25**).

**Tablo 25. Başvuru sonrası 1 yıllık izlemde bakılan laboratuvar parametrelerin ayakta veya servis/yoğun bakım takip durumu ile ilişkisi.**

|                  |          | Ayaktan izlem |       |     |       | <i>p</i> | Servis |       |     |       | <i>p</i> | Yoğun bakım |       |     |       | <i>p</i> |
|------------------|----------|---------------|-------|-----|-------|----------|--------|-------|-----|-------|----------|-------------|-------|-----|-------|----------|
|                  |          | Yok           |       | Var |       |          | Yok    |       | Var |       |          | Yok         |       | Var |       |          |
|                  |          | n             | %     | n   | %     |          | n      | %     | n   | %     |          | n           | %     | n   | %     |          |
| IgG, A, M düzeyi | Yok      | 42            | 95.45 | 79  | 96.34 | 1.000    | 95     | 95.96 | 26  | 96.30 | 1.00     | 105         | 96.33 | 16  | 94.12 | 0.522    |
|                  | Var      | 2             | 4.55  | 3   | 3.66  |          | 4      | 4.04  | 1   | 3.70  |          | 4           | 3.67  | 1   | 5.88  |          |
| IgE yüksekliği   | Yok      | 33            | 86.84 | 86  | 85.15 | 0.800    | 100    | 84.75 | 19  | 90.48 | 0.738    | 106         | 86.18 | 13  | 81.25 | 0.703    |
|                  | Var      | 5             | 13.16 | 15  | 14.85 |          | 18     | 15.25 | 2   | 9.52  |          | 17          | 13.82 | 3   | 18.75 |          |
| Vitamin D düzeyi | Normal   | 38            | 88.37 | 124 | 76.54 | 0.181    | 139    | 77.65 | 23  | 88.46 | 0.414    | 149         | 78.42 | 13  | 86.67 | 0.472    |
|                  | Yetersiz | 3             | 6.98  | 30  | 18.52 |          | 31     | 17.32 | 2   | 7.69  |          | 32          | 16.84 | 1   | 6.67  |          |
|                  | Eksik    | 2             | 4.65  | 8   | 4.94  |          | 9      | 5.03  | 1   | 3.85  |          | 9           | 4.74  | 1   | 6.67  |          |

Ki Kare Testi. *p* değeri <0.05 ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. n sayı; % yüzde.

Ig: immünoglobulin.

#### 4.4. Tedavilerin değerlendirilmesi

Viral etken pozitifliği olan hastaların %59.71'i, viral negatif hastaların ise %46.95'i inhale salbutamol tedavisi almıştır. Viral etken pozitifliği ile inhale salbutamol tedavisi alma durumu arasında anlamlı bir ilişki vardır (**p=0.002**).

Viral etken saptanan hastaların %45.79'u, viral negatif hastaların ise %34.76'sı inhale budesonid tedavisi almıştır. Viral etken pozitifliği ile inhale budesonid tedavisi alma durumu arasında anlamlı bir ilişki vardır (**p=0.006**).

Viral etken saptanan hastaların %12.45'i, viral negatif hastaların ise %6.4'ü inhale ipratropium tedavisi almıştır. Viral etken pozitifliği ile bireylerin inhale ipratropium tedavisi alma durumu arasında anlamlı bir ilişki vardır (**p=0.010**).

Viral etken pozitif olan hastaların %35.53'ü, viral etken saptanmayan hastaların ise %19.51'i sistemik steroid tedavisi almıştır. Viral etken pozitifliği ile bireylerin sistemik steroid tedavisi alma durumu arasında anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (**p<0.001**).

Viral etken pozitif hastalarda %37 oranında, viral etken negatif hastalarda ise %19.21 oranında intravenöz hidrasyon tedavisi verilmiştir. Viral etken pozitifliği ile intravenöz mayi tedavisi verilme durumu arasında anlamlı bir ilişki vardır (**p<0.001**) (Tablo 26).

Viral etken durumu ile inhale epinefrin tedavisi verilme durumu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (**p>0.05**).

**Tablo 26. Hastaların aldığı tedavinin viral etken durumu ile ilişkisi.**

|                      |     | Çalışılan viral etken |       |         |       | p      |
|----------------------|-----|-----------------------|-------|---------|-------|--------|
|                      |     | Negatif               |       | Pozitif |       |        |
|                      |     | n                     | %     | n       | %     |        |
| İnhale salbutamol    | Yok | 174                   | 53.05 | 110     | 40.29 | 0.002  |
|                      | Var | 154                   | 46.95 | 163     | 59.71 |        |
| İnhale budesonid     | Yok | 214                   | 65.24 | 148     | 54.21 | 0.006  |
|                      | Var | 114                   | 34.76 | 125     | 45.79 |        |
| İnhale ipratropium   | Yok | 307                   | 93.60 | 239     | 87.55 | 0.010  |
|                      | Var | 21                    | 6.40  | 34      | 12.45 |        |
| İnhale epinefrin     | Yok | 324                   | 98.78 | 269     | 98.53 | 1.000  |
|                      | Var | 4                     | 1.22  | 4       | 1.47  |        |
| Sistemik steroid     | Yok | 264                   | 80.49 | 176     | 64.47 | <0.001 |
|                      | Var | 64                    | 19.51 | 97      | 35.53 |        |
| İntravenöz hidrasyon | Yok | 265                   | 80.79 | 172     | 63.00 | <0.001 |
|                      | Var | 63                    | 19.21 | 101     | 37.00 |        |

Ki Kare Testi. *p* değeri <0.05 ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. n sayı; % yüzde.

Oksijen/solunum desteği ihtiyacı olan hasta sayısı 145 olup hastaların %24.12'sini içermektedir. Oksijen/solunum desteği ihtiyacı olan hastaların %63.45'inde viral etken pozitifliği saptanmıştır. Viral etken pozitif hastaların %33.7'inde, viral negatif hastaların ise %16.16'sında oksijen/solunum desteği ihtiyacı bulunmaktadır. Viral etken pozitifliği ile oksijen/solunum desteği alma durumu arasında anlamlı bir ilişki vardır (**p<0.001**). Viral etken pozitif hastaların %33.7'i, viral negatif hastaların ise %15.85'i düşük akışlı nazal kanül/maske ile oksijen tedavisi almıştır. Viral etken pozitifliği ile düşük akışlı nazal kanül/maske ile oksijen tedavisi alma durumu arasında anlamlı bir ilişki vardır (**p<0.001**). Yüksek akışlı nazal kanül, CPAP, mekanik ventilasyon ile oksijen/solunum desteği alma durumu ile viral etken durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (*p*>0.05) (**Tablo 27**). Ölen hasta olmadı. İyileşme ile taburcu edilen hastalardan 328'i viral etken negatif, 273'ü viral etken pozitifdir (**Tablo 27**).

**Tablo 27. Oksijen/solunum desteği ihtiyaı ve taburculuk durumunun viral etken durumu ile ilişkisi**

|                                            |            | Çalışılan viral etken |        |         |        | p      |
|--------------------------------------------|------------|-----------------------|--------|---------|--------|--------|
|                                            |            | Negatif               |        | Pozitif |        |        |
|                                            |            | n                     | %      | n       | %      |        |
| Oksijen/solunum desteği<br>ihtiyacı        | Yok        | 275                   | 83.84  | 181     | 66.30  | <0.001 |
|                                            | Var        | 53                    | 16.16  | 92      | 33.70  |        |
| Düşük akışlı nazal kanül/<br>maske         | Yok        | 276                   | 84.15  | 181     | 66.30  | <0.001 |
|                                            | Var        | 52                    | 15.85  | 92      | 33.70  |        |
| Yüksek akışlı nazal kanül                  | Yok        | 306                   | 93.29  | 249     | 91.21  | 0.339  |
|                                            | Var        | 22                    | 6.71   | 24      | 8.79   |        |
| CPAP (Sürekli Pozitif<br>Havayolu Basıncı) | Yok        | 326                   | 99.39  | 273     | 100.00 | 0.196  |
|                                            | Var        | 2                     | 0.61   | -       | -      |        |
| Mekanik Ventilasyon                        | Yok        | 325                   | 99.09  | 272     | 99.63  | 0.630  |
|                                            | Var        | 3                     | 0.91   | 1       | 0.37   |        |
| Tedavi sonucu                              | Taburculuk | 328                   | 100.00 | 273     | 100.00 | -      |
|                                            | Mortalite  | -                     | -      | -       | -      |        |

Ki Kare Testi. *p* değeri <0.05 ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. n sayı; % yüzde.

## 5. TARTIŞMA

COVID-19 salgını dünya genelinde solunum yolu viral enfeksiyonlarının epidemiyolojisinde değişikliğe yol açarak en çok pandeminin başlangıç döneminde olmakla ve pandeminin sonraki dönemlerinde ise SARS-CoV-2 enfeksiyon dalgaları sırasında değişen düzeylerde diğer solunum yolu viral enfeksiyonlarında azalmaya neden olmuştur (143, 144). Çalışmamız ülkemizde COVID-19 pandemi sürecinde izolasyonun kalktığı, okullarda yüz-yüze eğitimin başladığı dönemde akut solunum yolu enfeksiyonuna neden olan viral etkenlerin klinik ve epidemiyolojik özelliklerini göstermektedir.

Akut solunum yolu enfeksiyonları dünya genelinde önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (145, 146). Akut solunum yolu enfeksiyonları dünya genelinde her yıl 5 yaş altı altı çocuklarda 1.3 milyon ölüme, 12 milyondan fazla hastaneye başvuruya neden olmaktadır (147).

Akut solunum yolu enfeksiyonları üst ve alt solunum yolu enfeksiyonlarını içermektedir (148). Çalışmamızda akut solunum yolu enfeksiyonu şikayetiyle başvuran hastaların 96'sı (%15.97) ÜSYE tanısı almışken, 505'i (%84.03) ise ASYE tanısı almıştır. Türkiye'de yapılan benzer çalışmada 165 (%59.6) hasta ÜSYE ve 107 (%42.3) hasta ise ASYE tanısı almıştır (6). Enfeksiyöz solunum sistemi paneli çalışılan hasta grubunda ise ÜSYE %2.35, ASYE %97.65 oranında görülmüştür. Chirinos-Saire ve arkadaşlarının yaptığı benzer çalışmada viral etken saptanan hastalarda en sık görülen klinik tanılar viral pnömoni (%31.8) ve bronşiolit (%23.4) olarak rapor edilmiştir(150). Sagar ve arkadaşları yaptıkları çalışmada COVID-19 sonrası viral solunum enfeksiyonlarının klinik spektrumunun değiştiğini rapor etmişler. Bu çalışmada çocukların %78.6'sı pnömoni tanısı almıştı, İnfluenza A pozitifliği olan çocukların tamamı pnömoni tanısı almıştır (151). Servellita ve arkadaşları yaptıkları çalışmada COVID-19 pandemisinde uygulanan izolasyon tedbirlerinin çocukların yaygın viral patojenlere maruz kalmamasından dolayı viral enfeksiyonlara karşı daha duyarlı hale getirdiğini, izolasyon tedbirlerinin kaldırıldığı dönemde viral enfeksiyonların daha ciddi hastalıklara neden olduğunu öne sürmüşler (152). Bizim çalışmamızda viral etken saptanan hasta grubunda en sık bronşiolit (%41.76) ve bronşit (%41.76) görülmektedir, bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da viral solunum yolu enfeksiyonlarının daha çok ASYE şeklinde seyrettiği saptanmıştır. Bu bulgular literatürle benzerlik göstermektedir.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların ortalama yaşı ile cinsiyeti ve yaş grupları ile cinsiyeti arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p>0.05$ ). Bu da çalışmaya dahil

edilen hastaların yaş-cinsiyet açısından uygun bir örnekleme oluşturduğunu göstermektedir. Valle Mendoza ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada viral etken pozitifliği en çok 1 yaş altındaki hastalarda (%44) saptanmıştır (153). Chirinos-Saire ve arkadaşlarının yaptığı benzer çalışmada viral etken en çok 1 yaş altı (%16.2) çocuklarda gözlenmiştir. Bu çalışmada viral etken pozitifliğinin %55.9'u erkeklerde görülmüştür, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (150). Dong ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da viral etken pozitifliği en sık 1 yaş altındaki çocuklarda görülmüştür (154). Bizim çalışmamızda ise viral etken pozitifliği 13-36 ay yaş grubundaki hastalarda (%41.39) istatistiksel anlamlı olarak daha fazla görülmüştür. Çocuklarda bağışıklık hayatın erken dönemlerinde patojenlere maruz kalmakla şekillenmektedir (151). 13-36 ay yaş grubundaki çocuklar hayatlarının ilk yıllarını karantina döneminde geçirdiklerinden viral solunum yolu enfeksiyonlarına karşı daha duyarlı hale gelmiştir, viral etken pozitifliğinin daha çok 13-36 ay yaş grubunda bu nedenle gelişmiş olabileceği düşünülmektedir.

Chirinos-Saire ve arkadaşlarının yaptığı benzer çalışmada eşlik eden hastalıklardan konjenital solunum yolu hastalığı olanlarda (%38.9) viral etken pozitifliği anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (150). Bizim çalışmamızda ise altta yatan hastalıklar ile viral etken pozitifliği arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Akut solunum yolu enfeksiyonlarının etkenleri arasında bakteriler ve mantarlar bulunsa da, çoğu zaman enfeksiyonun nedeni solunum yolu virüsleridir (14, 145). Zhang ve arkadaşlarının Çin'de akut solunum yolu enfeksiyonlu çocukların dahil edildiği çok merkezli, retrospektif çalışmada solunum yolu virüslerinin pozitiflik oranı %24.96 olarak rapor edilmiştir (155). Bhuyan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada pozitif viral etken saptanma oranı %79 bulunmuştur (156). Tran ve arkadaşlarının Vietnamda yaptığı bir çalışmada akut solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle başvuran 15 yaş altı hastaların %64.7'sinde en az bir solunum yolu virüsü pozitifliği saptanmıştır (108). Zhong ve arkadaşlarının ASYE nedeniyle hastanede yatan 1 ay-71 ay arası çocukları kapsayan bir çalışmada virüs pozitiflik oranı %85.2 saptanmıştır (157). Presti ve arkadaşlarının çalışmamızla aynı dönemde yaptığı çalışmada hastaların %47.1'inde en az bir solunum virüsü pozitifliği saptanmıştır (144). Akçalı ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada %41.8 oranında en az bir viral etken pozitif saptanmıştır (158). Yapılan farklı çalışmalarda viral etken pozitiflik oranı % 24.5 ile %95 arasında değişmektedir (145, 155). Viral etken tespit oranlarındaki farklılıklar çalışma popülasyonlarındaki çeşitlilik, çalışmaya dahil edilen olguların sayısı, test edilen solunum yolu patojenlerinin sayısı ve tespit için kullanılan yöntemler arasındaki değişkenlikle ilişkilendirilmektedir (145). Çalışmamıza dahil edilen

akut solunum yolu enfeksiyonlu hastaların %45.4'ünde en az bir viral etken pozitif bulunmuştur. Enfeksiyöz solunum sistemi paneli çalışılan hasta grubunda ise 85 hastadan %84.7'sinde en az bir viral etken pozitif saptanmıştır. Bu bulgular literatürdeki bulgularla benzerlik göstermektedir.

Bhuyan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tek viral enfeksiyonu saptanan hasta oranı %54.5 ve birden fazla virüs enfeksiyonu saptanan oranı ise %24.5 bulunmuştur (156). Peng ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların %51.9'unda birden fazla etken saptanmıştır (142). Çalışmamızda tek etken pozitif hasta oranı %41.9, çoklu etken pozitifliği olan hasta oranı ise %3.5 bulunmuştur. Literatürden farklı oranda koenfeksiyon görülmesi çalışmamıza dahil edilen hastaların hepsinde enfeksiyöz solunum sistemi PZR panelinin çalışılmamış olması ile ilişkilendirilebilir. Enfeksiyöz solunum sistemi PZR paneli çalışılan hasta grubunda ise tek etken saptanan hasta sayısı 54 (%63.5), çoklu etken saptanan hasta sayısı ise 18 (%21.2) olarak saptanmıştır, bu bulgular literatürdeki bulgularla benzerlik göstermektedir.

Miriam ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada çoklu etken pozitifliği ile hastalık şiddeti arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (159). Guerrier ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada viral etiyoloji ile hastalığın şiddeti arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (160). Martin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada çoklu virüs pozitifliği olan hastalar daha hafif hastalık şiddeti ile ilişkili bulunmuştur (161). Costa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada çoklu etken pozitifliğinin orta-ağır şiddetli hastalığı olanlarda daha baskın olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmada çoklu etken pozitifliğinin orta-ağır hastalık şiddeti ile ilişkisi ayaktan takip edilen hastalara kıyasla yatan hastalarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (162). Bizim çalışmamızda çoklu etken pozitifliği orta hastalık şiddeti ile ilişkili bulunmuştur. Costa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yatan ve ayaktan takip edilen hastalar arasında koenfeksiyon vakalarının sıklığı açısından anlamlı fark saptanmamıştır (162). Çalışmamızda koenfeksiyon durumu serviste yatan hastalarda ayaktan takip edilen hastalara kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu durumun enfeksiyöz solunum sistemi PZR panelinin genelde yatan hastalara uygulanmış olması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda orta ve ağır hastalık şiddeti ile viral etken pozitifliği arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Çalışmamızda hafif hastalık şiddeti tek viral etken pozitifliği ile, orta hastalık şiddeti ise çoklu etken pozitifliği ile ilişkili bulunmuştur. Sagar ve arkadaşlarının pandemiden sonraki dönemde yaptığı çalışmada influenza ve adenovirüsün daha ciddi hastalıklara neden olduğu rapor edilmiştir (151). Bizim çalışmamızda ise viral etkenlerden

adenovirüs ve influenza A pozitifliğinin hafif hastalık şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir, diğer viral etkenlerle hastalık şiddeti arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Peng ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastanede kalış süresi tek viral etken pozitifliği olan veya koenfekte çocuklar arasında anlamlı farklılık göstermedi (142). Guerrier ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da viral etiyoloji ile hastalığın şiddeti veya hastanede kalış süresi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bizim çalışmada da benzer şekilde tek veya çoklu viral etken pozitifliği ile yatış süresi arasında anlamlı ilişki bulunamadı. Nunziata ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan hastaların daha hafif solunum semptomlarına sahip olduklarını ve hastanede kalış sürelerinin daha kısa olduğunu rapor edilmiştir(163). Çalışmamızda da viral etkenlerden sadece SARS-CoV-2 pozitifliği daha kısa yatış süresi ile ilişkili bulunmuştur. Bu bulgu çalışmamızdaki SARS-CoV-2 pozitif hastaların daha hafif hastalık şiddetine sahip olmaları ile ilişkilendirilebilir. Bu bulgular literatürle benzerlik göstermektedir.

Byuhan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada en sık görülen viral etkenler RSV (%31), HMPV (%13) ve HBoV'dür (%11) (156). Akçalı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da RSV en sık saptanan viral etken olmuştur (158). Tran ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada insan rinovirüsü %30, solunum sinsityal virüsü %23.8, HBoV %7.2 oranında bulunmuştur (108). Moe ve arkadaşlarının Norveç'te 9 yıllık süreyi kapsayan nüfusa dayalı bir çalışmada solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle başvuran 16 yaş altı çocuklardan %7.3'ünde HMPV, %28.7'sinde RSV saptanmıştır (100). Bronşiolitli bebeklerde sık görülen solunum yolu virüslerinin yapılan bir sistematik incelemesi ve meta-analizinde, en sık saptanan viral etken %59.2 ile RSV olup bunu %19.3 ile Rinovirüs (RV) ve %8.2 ile İnsan bokavirüsü (HBoV) takip etmektedir (164). Zong ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada en sık tanımlanan virüsler RSV (%33.0), HRV (%31.0), HPIV (%15.2), ADV (%8.6) ve HMPV'dir (%7.0) (157). Presti ve arkadaşlarının yaptığı benzer çalışmada RSV (%23.2) en sık görülen virüs olup bunu Bokavirus (%10.87) ve Rinovirus (RV) (%4.3) takip etmekteydi (144). Valle Mendoza ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada en yaygın viral etkenler RSV (%15.3), influenza A (%4.6) ve parainfluenza-1 (%3.6) olarak rapor edilmiştir (153). Çalışmamızda en sık saptanan viral etkenler sırasıyla RSV (%20.8), İnfluenza A (%13) ve SARS-CoV-2 (%4.5) enfeksiyon ajanlarıdır. Enfeksiyöz solunum sistemi paneli çalışılan hasta grubunda ise hastaların 27'sinde (%31.76) RSV, 27'sinde (%31.76) Rinovirüs, 22'sinde (%25.8) Bokavirüs ve 7'sinde (%8.2) Adenovirüs saptanmıştır. Çoğu çalışmayla benzer şekilde bizim çalışmada da en sık görülen viral etken olarak RSV saptanmıştır. Benzer çalışmalarla farklılıklar bölgeler arasındaki solunum yolu

virüsü dolaşım paternlerindeki çeşitlilik ve çalışmamıza dahil edilen hastaların hepsinde enfeksiyöz solunum sistemi PZR panelinin çalışılmamış olması ile ilişkilendirilebilir.

Solunum yolu virüslerinin mevsimselliğinin viral etkenlerle temas oranlarını, virüs sağkalım ve bulaşıcılığını ve konak savunma mekanizmalarını etkileyen çeşitli faktörlerle ilişkili olduğu düşünülmektedir (165, 166). Chirinos-Saire ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada viral etken pozitifliği en sık sonbaharda (%24.2) görülmektedir (150). Finianos ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada viral etken pozitifliği sıklıkla sonbahar ve kış mevsimlerinde görülmüştür, en yüksek pozitiflik sayısı ise Aralık ayında saptanmıştır (167). Zhang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kış ve ilkbaharda viral pozitiflik oranı göre daha yüksek rapor edilmiştir (155). Çalışmamızda viral etken pozitifliği Aralık (%31.50), Kasım (%27.84) ve Ocak (%21.61) aylarında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Wang ve arkadaşlarının Ocak 2012'den Aralık 2015'e kadar olan dönemde solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle yatan çocuklarda yaptığı çalışmada RSV pozitifliği Mart ve Eylül aylarında yüksek olarak saptanmışken Kasım ayındaki pozitiflik oranı diğer aylara göre daha düşük bulunmuştur (168). Finianos ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada RSV'nin Aralık ve Ocak aylarında en yüksek aktiviteye sahip olduğu rapor edilmiştir (167). Zhang ve arkadaşlarının pandemi öncesi dönemde (1 Ocak ile 31 Aralık 2019) yaptığı akut solunum yolu enfeksiyonlu çocukların dahil edildiği çalışmada RSV en sık Ocak (%17.17), Mart (%14.14 ) ve Şubat (%12.50) aylarında görülmüştür (155). Presti ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, RSV'nin çalışmamızla benzer olarak COVID-19 pandemisinin izolasyon tedbirlerinin kalktığı dönemde pandemi öncesi döneme göre daha erken olarak Kasım ayında en yüksek görülme sıklığına ulaştığı görülmüştür (143). Çalışmamızda RSV'ye bağlı solunum yolu enfeksiyonları Ekim ayında görülmeye başlamış, Kasım'da ve Aralık'ta yüksek oranda görülmüş, en yüksek görülme oranına Kasım ayında ulaşmıştır. RSV bizim çalışmamızda da pandemi öncesindeki dönemle kıyasla en sık Kasım'da görülmüştür. Bu bulgular literatürle benzerlik göstermektedir. İnfluenza salgınları, genelde çoğu ılıman bölgelerde Kuzey yarımkürede Ocak-Mart aylarında ve Güney yarımkürede Haziran-Ağustos aylarında meydana gelmektedir (166). Finianos ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada İnfluenza en sık kışta görülmüştür (167). Çalışmamızda İnfluenza A'ya bağlı solunum yolu enfeksiyonu en sık Aralık ve Ocak ayında saptanmıştır, en yüksek görülme sıklığına Ocak'ta ulaşmıştır. Çalışmamızda enfeksiyöz solunum sistemi paneli çalışılan hasta grubunda sık saptanan viral etkenlerden Rinovirüs ve Bokavirüs'e bağlı solunum yolu enfeksiyonu en sık Ekim'de, RSV'e bağlı solunum yolu enfeksiyonu ise en sık Kasım'da saptanmıştır.

Bhurtel ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada akut solunum yolu enfeksiyonlu hastalarda başvuru anında en sık görülen beş klinik semptom sırasıyla ateş, öksürük, burun akıntısı, nefes almada zorluk ve hırıltılı nefes alma olarak bulunmuştur (16). Koirala tarafından yapılan başka çalışmada da en sık görülen semptomlar ateş ve öksürük olarak rapor edilmiştir (169). Valle Mendoza ve arkadaşlarının yaptığı benzer çalışmada en sık görülen semptomlar ateş (%67.8), öksürük (%63.7), burun akıntısı (%61.4) ve dispne (%54.1) olarak rapor edilmiştir (153). Zhang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da en sık görülen klinik belirtilerin ateş ve öksürük olduğu rapor edilmiştir (155). Dong ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da çalışmamızla benzer şekilde öksürük (%89.9) ve ateş (%81.2) en sık görülen semptomlar olarak rapor edilmiştir (154). Chirinos-Saire ve arkadaşlarının yaptığı benzer çalışmada en sık görülen klinik bulgular öksürük (%70.3), ateş (%53.4), burun akıntısı (%52.7), dispne (%51.3) ve hırıltı (%50.7) olarak rapor edilmiştir (150). Bizim çalışmada da başvuru anında en sık görülen semptomlar öksürük (%77.9), ateş (%68.4) ve burun akıntısı (%45.8) olarak saptanmıştır, bu bulgular yapılan çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Enfeksiyöz solunum sistemi PZR paneli çalışılan hasta grubunda da benzer şekilde en sık görülen semptomlar öksürük ve ateş olarak saptanmıştır.

Valle Mendoza ve arkadaşlarının yaptığı benzer çalışmada hastaların %80.9'u yatarak, %19.1'i ise ayaktan takip edilmiştir (153). Bizim çalışmamızda hastaların %71.05'i ayaktan, %28.95'i ise yatarak tedavi almıştır. Enfeksiyöz solunum sistemi PZR paneli çalışılmış hasta grubunda hastaların %7.06'sı ayaktan, %92.94'ü ise yatarak takip edilmiştir.

Higdon ve arkadaşlarının yaptığı yedi ülkeyi kapsayan bir çalışma, CRP artışının bakteriyel pnömoni ile pozitif, virüsle enfekte olan pnömoni ile negatif korele olduğunu göstermektedir (131). Li ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışma bakteriyel solunum yolu enfeksiyonu grubunda PCT ve CRP düzeylerinin virüs ve mikoplazmaya bağlı solunum yolu enfeksiyonu grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermektedir. Aynı çalışmada lökositoz ile viral, bakteriyel ve mikoplazmaya bağlı solunum yolu enfeksiyonu arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (17). Bizim çalışmamızda viral etken negatif hastalarda CRP pozitifliği anlamlı olarak yüksek görülmüştür, lökositoz ile viral etken durumu arasında ise istatistiksel anlamlı ilişki bulunmamaktadır. Bu bulgular literatürdeki bulgularla benzerlik göstermektedir. Bu da bakteriyel ve bakteriyel olmayan solunum yolu enfeksiyonlarının ayırıcı tanısında beyaz kan hücre sayısına göre CRP ve PCT değerlerinin daha anlamlı olduğunu göstermektedir.

**Sınırlamalar:** Çalışmamızın bazı sınırlamaları bulunmaktadır:

- 1) Retrospektif ve tek merkezli bir çalışmadır.
- 2) Çeşitli nedenlerden dolayı Enfeksiyöz Solunum Sistemi PZR paneli tüm hastalara uygulanamadığından tüm vakalarda virüslerin kapsamlı araştırması yapılamamıştır. Bundan dolayı verilerimiz solunum yolu enfeksiyonlu hastalarda solunum yolu virüslerinin yerel epidemiyolojisini tam yansıtmamaktadır.
- 3) Çalışmanın bir kısıtlılığı da pandemi dönemi ve pandemi öncesi dönemlerle karşılaştırma yapılmamış olmasıdır.

## 6. SONUÇ

Eylül 2021-Mart 2022 tarihleri arasında COVID 19 pandemi sürecinde izolasyonun kalktığı dönemde hastanemize üst ve alt solunum yolu enfeksiyonu şikayeti ile başvuran hastalardan viral etken araştırılan; 0-5 yaş arası toplam 601 hasta solunum yolu virüsleri ve klinikte önemi açısından araştırılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastaların %15.97'si ÜSYE, %32.11'i bronşiolit, %49.25'i bronşit ve %2.67'si ise pnömoni tanısıyla takip edilmiştir. Viral etken pozitifliği bronşiolit ve bronşit tanılı hastalarda anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.

Hastalardan %45.4'ünde en az bir viral etken tanımlanmıştır, %54.6'sında ise viral etken tanımlanamamıştır. Tek etken pozitifliği %41.9, çoklu etken pozitifliği ise %3.5 oranında görülmüştür. En sık saptanan viral etkenler RSV (%20.8) ve İnfluenza A (%13) olarak saptanmıştır. Viral etken pozitifliği 13-36 ay yaş grubundaki hastalarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Viral etken pozitifliği Aralık (%31.50), Kasım (%27.84) ve Ocak (%21.61) aylarında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. RSV pozitifliği pandemi öncesindeki dönemle kıyasla en sık Kasım ayında görülmüştür. Bu bulgular literatürle benzerlik göstermektedir. İnfluenza A'ya bağlı solunum yolu enfeksiyonu en sık Aralık ve Ocak ayında saptanmıştır, en yüksek görülme sıklığı Ocak'ta saptanmıştır. Enfeksiyöz solunum sistemi paneli çalışılan hasta grubunda sık saptanan viral etkenlerden Rinovirüs ve Bokavirüs'e bağlı solunum yolu enfeksiyonu ise en sık Ekim'de görülmüştür.

Çalışmaya dahil edilen hastaların %71.05'i ayaktan ve %28.95'i ise yatarak tedavi almıştır. Hastaların %16.97'si serviste yatarak takip edilmiştir. Ayaktan tedavi alma durumu ile viral etken negatifliği, servis yatışı ile viral etken pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Viral etkenlerden İnfluenza A pozitifliği ayaktan takip edilen hastalarda anlamlı olarak yüksek, servis ve yoğun bakımda takip edilen hastalarda anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Viral etkenlerden SARS-CoV-2 pozitifliği ayaktan takip edilen hastalarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur, servis ve yoğun bakımda takip edilen hastalarda ise anlamlı ilişki bulunmamıştır. Viral etken pozitifliği toplam yatış süresi ve yoğun bakım yatış süresini etkilememiştir. Viral etkenlerden sadece SARS-CoV-2 pozitifliği anlamlı olarak daha kısa yatış süresi ile ilişkili bulunmuştur.

Viral etken pozitifliği ile orta ve ağır hastalık şiddeti arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Tek viral etken pozitifliği hafif, çoklu etken pozitifliği orta hastalık şiddeti ile ilişkili bulunmuştur. Viral etkenlerden adenovirüs ve influenza A pozitifliğinin hafif hastalık

şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir, diğer viral etkenlerle hastalık şiddeti arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Başvuru semptomlarından öksürük ve ateş sık görülmüştür. Viral etken pozitifliği ile hızlı solunum görülmesi ve orta dereceli retraksiyon görülme durumu anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur. Ateş ayaktan takip edilen hastalarda, öksürük, nefes darlığı, hırıltılı ve hızlı solunum ise yatan hastalarda anlamlı olarak yüksek saptamıştır.

Viral etken negatif hastalarda CRP pozitifliği anlamlı olarak yüksek görülmüştür, lökositoz ile viral etken durumu arasında ise istatistiksel anlamlı ilişki bulunmamaktadır. Bu da bakteriyel ve bakteriyel olmayan solunum yolu enfeksiyonlarının ayırıcı tanısında beyaz kan hücre sayısına göre CRP'nin daha anlamlı olduğunu göstermektedir.

Viral etken pozitifliği olan hastalarda intravenöz hidrasyon, sistemik steroid, inhaler salbutamol, budesonid ve ipratropium tedavisi alma durumu anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Oksijen/solunum desteği ihtiyacı olan hastaların %63.45'inde viral etken pozitifliği saptanmıştır. Çalışmamızda viral etken pozitifliği ile oksijen/solunum desteği alma durumu arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur, oksijen/solunum desteği süresi ile anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Hastanın veya ailesinin alerjik hastalık ve astım öyküsü ile viral etken pozitifliği arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. İlk bronşiolit veya hışıltı atağıyla başvuranlarda viral etken pozitifliği anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Viral etken pozitifliğinin ilk başvuru sonrası 1 yıllık izlemde solunum yolu enfeksiyonu ve bronşiolit/hışıltı atağı nedenli başvuru ve yatış sayıları ile arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Bu konuda daha çok hastada detaylı viral etken araştırılmasının yapıldığı ve başvuru sonrası viral etken pozitifliği saptanan hastaların daha uzun süre takip edilerek viral etken pozitifliği ile tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu sıklığının ilişkisinin incelendiği kapsamlı çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Safiri S, Mahmoodpoor A, Kolahi A asghar, Mansournia MA, Ansarin K, Collins GS, et al. Global burden of lower respiratory infections during the last three decades.
2. T.C. Sağlık Bakanlığı(2023).Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2021. T.C. Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü.
3. Perin J, Mulick A, Yeung D, Villavicencio F, Lopez G, Strong KL, et al. Global , regional , and national causes of under-5 mortality in 2000 – 19 : an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. Lancet Child Adolesc Health. 2022;6(2):106–15.
4. Irfan O, Muttalib F, Tang K, Jiang L, Lassi ZS, Bhutta Z. Clinical characteristics, treatment and outcomes of paediatric COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Arch Dis Child. 2021;106(5):440–8.
5. Xu M, Liu P, Su L, Cao L, Zhong H, Lu L, et al. Comparison of Respiratory Pathogens in Children With Lower Respiratory Tract Infections Before and During the COVID-19 Pandemic in Shanghai, China. Front Pediatr. 2022;10(June):1–8.
6. Bedir Demirdağ T, Atay Ünal N, Tapısız A, Kara N, Güdeloğlu E, Tezer H, et al. 2021-2022 Dönemi Yüz Yüze Eğitime Tam Geçiş Sonrası Çocuklarda Görülen Viral Solunum Yolu Virüslerinin Dağılımı ve Klinik Özellikleri. Journal of Pediatric Infection. 2022;16(1):1–5.
7. Cowling BJ, Ali ST, Ng TWY, Tsang TK, Li JCM, Fong MW, et al. Impact assessment of non-pharmaceutical interventions against coronavirus disease 2019 and influenza in Hong Kong: an observational study. Lancet Public Health. 2020;5(5):e279–88.
8. Yeoh DK, Foley DA, Minney-Smith CA, Martin AC, MacE AO, Sikazwe CT, et al. Impact of Coronavirus Disease 2019 Public Health Measures on Detections of Influenza and Respiratory Syncytial Virus in Children during the 2020 Australian Winter. Clinical Infectious Diseases. 2021;72(12):2199–202.
9. Maglione M, Pascarella A, Botti C, Ricci G, Morelli F, Camelia F, et al. Changing Epidemiology of Acute Viral Respiratory Infections in Hospitalized Children: The Post-Lockdown Effect. Children. 2022;9(8):1–8.
10. Practice C. Respiratory tract infections – antibiotic prescribing. 2008;(July).

11. Liu P, Xu M, Cao L, Su L, Lu L, Dong N, et al. Impact of COVID - 19 pandemic on the prevalence of respiratory viruses in children with lower respiratory tract infections in China. *Virol J.* 2021;1–7.
12. Benedictis FM De. Recurrent lower respiratory tract infections in children. 2018;2698(July):1–8.
13. Michiko Toizumi, MD, PhD, Motoi Suzuki, MD, PhD, Hien Anh Thi Nguyen, MSc, Minh Nhat Le, PhD, Koya Ariyoshi, MD, PhD,†§ Hiroyuki Moriuchi, MD, PhD, Masahiro Hashizume, MD, PhD, Duc Anh Dang, PhD,‡ and Lay-Myint Yoshida, MD PhD. Viral Acute Respiratory Illnesses in Young Infants Increase the Risk of Respiratory Readmission.
14. Zhu G, Xu D, Zhang Y, Wang T, Zhang L, Gu W. Epidemiological characteristics of four common respiratory viral infections in children. *Virol J.* 2021;1–5.
15. Mameli C, Picca M, Buzzetti R, Pace ME, Badolato R, Cravidi C, et al. Incidence of acute respiratory infections in preschool children in an outpatient setting before and during Covid-19 pandemic in Lombardy Region , Italy. 2022;1–9.
16. Bhurtel R, Pokhrel RP, Kalakheti B. Acute Respiratory Infections among Under-five Children Admitted in a Tertiary Hospital of Nepal : A Descriptive Cross-sectional Study. 2022;60(245):17–21.
17. Li Y, Min L, Zhang X. Usefulness of procalcitonin ( PCT ), C - reactive protein ( CRP ), and white blood cell ( WBC ) levels in the differential diagnosis of acute bacterial , viral , and mycoplasmal respiratory tract infections in children. *BMC Pulm Med.* 2021;1–8.
18. Cavallazzi R, Ramirez JA, Cavallazzi R, Ramirez JA, Torres A, Niederman MS. How and when to manage respiratory infections out of hospital. 2022;(May):1–20.
19. Nokso-koivisto J, Hovi T, Pitka A. Viral upper respiratory tract infections in young children with emphasis on acute otitis media. 2006;(January).
20. Tregoning JS. Respiratory Viral Infections in Infants : Causes , Clinical Symptoms , Virology , and Immunology. 2010;23(1):74–98.
21. Degeorge KC, Ring DJ, Dalrymple SN. Treatment of the Common Cold. 2019;100(5):281–9.
22. Tusubira B, Mukisa LN, Okuuny V, Besigye I, Hospital S. Antibiotic prescription among children with common cold at a district hospital in Uganda. 2015;1–7.
23. Jesus CR De, Antônia A, Rosa S, Meneses S, Agostini AC, Merten FB, et al. Impact of social distancing in response to COVID-19 on hospitalizations for laryngitis,

tracheitis, otitis media, and mastoiditis in children aged 0 to 9 years in Brazil. 2021;47(6):1–8.

24. Nokso-koivisto J, Marom T, Chonmaitree T, Surgery N, Wolfson E, Aviv T, et al. Importance of Viruses in Acute Otitis Media. 2016;27(1):110–5.

25. Christos C. Georgalas, Neil S. Tolley and AN. Tonsillitis. 2014;

26. Zhang Y, Xia Z, Huang T. Clinical features and influencing factors of curative effect in children with acute laryngitis and laryngeal obstruction. *Auris Nasus Larynx* [Internet]. 2023;50(2):254–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.anl.2022.06.005>

27. Caimei She1 LWYLJLFAHHTGDHFJ. Acute Laryngitis in Children: A Study of 121 Cases. 2020.

28. Sitthikarnkha P, Uppala R, Niamsanit S, Sutra S, Thepsuthammarat K, Techasatian L, et al. Epidemiology of acute lower respiratory tract infection hospitalizations in Thai children : A 5-year national data analysis. 2022;(September 2021):142–50.

29. Martínez-Girón R, Pantanowitz L. Lower respiratory tract viral infections: Diagnostic role of exfoliative cytology. Vol. 45, *Diagnostic Cytopathology*. John Wiley and Sons Inc.; 2017. p. 614–20.

30. Kocabaş EE, Tanır G, Cinel G. Türk Toraks Derneği Çocuklarda Toplumda Gelişen Pnömoni Tanı, Tedavi ve Uzlaş Raporu 2023 [Internet]. 2023. Available from: [www.toraks.org.tr](http://www.toraks.org.tr)

31. Madhi F, Panetta L, De Pontual L, Biscardi S, Remus N, Gillet Y, et al. Antimicrobial treatment of lower respiratory tract infections in children. Vol. 53, *Infectious Diseases Now*. Elsevier Masson s.r.l.; 2023.

32. Garcia-garcia ML, Rey CC. Pediatric Asthma and Viral Infection. *Arch Bronconeumol* 2016;52:269–273.

33. Biagi C, Scarpini S, Paleari C, Fabi M, Dondi A, Gabrielli L, et al. Impact of guidelines publication on acute bronchiolitis management: 10-year experience from a tertiary care center in Italy. *Microorganisms*. 2021 Nov 1;9(11).

34. Carlone G, Graziano G, Trotta D, Cafagno C, Aricò MO, Campodipietro G, et al. Bronchiolitis 2021–2022 epidemic: multicentric analysis of the characteristics and treatment approach in 214 children from different areas in Italy. *Eur J Pediatr* [Internet]. 2023;182(4):1921–7. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00431-023-04853-0>

35. Wark PAB, Ramsahai JM, Pathinayake P, Malik B, Bartlett NW. Respiratory Viruses and Asthma. *Semin Respir Crit Care Med*. 2018 Feb 1;39(1):45–55.

36. Yalçın EG, Karadağ B. Türk Toraks Derneği Akut Bronşiyolit Tanı ve Tedavi Rehberi 2024 [Internet]. 2024. Available from: [www.toraks.org.tr](http://www.toraks.org.tr)
37. Florin TA, Plint AC, Zorc JJ. Viral bronchiolitis. Vol. 389, The Lancet. Lancet Publishing Group; 2017. p. 211–24.
38. Papenburg J, Hamelin M ève, Ouhoumane N, Carbonneau J, Ouakki M, Raymond F, et al. Comparison of Risk Factors for Human Metapneumovirus and Respiratory Syncytial Virus Disease Severity in Young Children. 2012;206.
39. Todd A Florin, Amy C Plint JJZ. Viral bronchiolitis. Ann Oncol. 2020;Mandal Ami(January):19–21.
40. Cui X, Liang L, Geng H, Liu Y, Xi J, Wang J, et al. Efficacy, Safety and Mechanism of Jinzhen Oral Liquid in the Treatment of Acute Bronchitis in Children: A Randomized, Double-Blind, Multicenter Clinical Trial Protocol. Front Pharmacol. 2022 Jul 1;13.
41. Kinkade S, Long NA. Acute Bronchitis [Internet]. Vol. 94. 2016. Available from: [www.aafp.org/afp](http://www.aafp.org/afp).
42. Albert RH. Diagnosis and Treatment of Acute Bronchitis [Internet]. Vol. 82. 2010. Available from: [www.aafp.org/afpAmericanFamilyPhysician1345](http://www.aafp.org/afpAmericanFamilyPhysician1345)
43. Yadav KK, Awasthi S. Childhood Pneumonia: What's Unchanged, and What's New? Vol. 90, Indian Journal of Pediatrics. Springer; 2023. p. 693–9.
44. Meyer Sauteur PM. Childhood community-acquired pneumonia. Vol. 183, European Journal of Pediatrics. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2024. p. 1129–36.
45. Yun KW, Wallihan R, Juergensen A, Mejias A, Ramilo O. Community-Acquired Pneumonia in Children: Myths and Facts. Vol. 36, American Journal of Perinatology. Thieme Medical Publishers, Inc.; 2019. p. S54–7.
46. Chee E, Huang K, Haggie S, Britton PN. Systematic review of clinical practice guidelines on the management of community acquired pneumonia in children. Vol. 42, Paediatric Respiratory Reviews. W.B. Saunders Ltd; 2022. p. 59–68.
47. Rueda ZV, Aguilar Y, Maya MA, López L, Restrepo A, Garcés C, et al. Etiology and the challenge of diagnostic testing of community-acquired pneumonia in children and adolescents. BMC Pediatr. 2022 Dec 1;22(1).
48. Yun KW. Community-acquired pneumonia in children: updated perspectives on its etiology, diagnosis, and treatment. Vol. 67, Clinical and Experimental Pediatrics. Korean Pediatric Society; 2024. p. 80–9.

49. Nascimento-Carvalho CM. Community-acquired pneumonia among children: the latest evidence for an updated management. Vol. 96, *Jornal de Pediatria*. Elsevier Editora Ltda; 2020. p. 29–38.
50. World Health Organization. Recommendations for management of common childhood conditions: evidence for technical update of pocket book recommendations: newborn conditions, dysentery, pneumonia, oxygen use and delivery, common causes of fever, severe acute malnutrition and supportive care. 2012.
51. Umakanthan S, Sahu P, Ranade A V, Bukelo MM, Rao JS, Abrahao-machado LF, et al. Origin , transmission , diagnosis and management of coronavirus disease 2019 ( COVID-19 ). 2020;2019:753–8.
52. Iannarella R, Lattanzi C, Cannata G, Argentiero A, Neglia C, Fainardi V, et al. Coronavirus infections in children : from SARS and MERS to COVID-19 , a narrative review of epidemiological and clinical features. 2020;91(3).
53. Sharifi E, Yousefiasl S, Trovato M, Sartorius R, Esmaeili Y, Goodarzi H, et al. Nanostructures for prevention, diagnosis, and treatment of viral respiratory infections: from influenza virus to SARS-CoV-2 variants. Vol. 21, *Journal of Nanobiotechnology*. BioMed Central Ltd; 2023.
54. Yadav R, Chaudhary JK, Jain N, Chaudhary PK. Role of Structural and Non-Structural Proteins and Therapeutic Targets of SARS-CoV-2 for COVID-19. 2021;1–16.
55. Bozzola E, Caffarelli C, Santamaria F, Corsello G. The year 2021 in COVID - 19 pandemic in children. *Ital J Pediatr*. 2022;1–8.
56. Hu B. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. 2019;(December).
57. Waghmare A, Hijano DR. SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 in Children. 2020;(January).
58. Choi JH, Choi S han, Yun KW. Risk Factors for Severe COVID-19 in Children : A Systematic Review and. 2022;37(5):1–14.
59. Esneau C, Duff AC, Bartlett NW. Understanding Rhinovirus Circulation and Impact on Illness. 2022;
60. Kuitunen I, Haapanen M, Renko M. Record high parainfluenza season in children after relaxation of COVID-19 restrictions in fall 2021 — A nationwide register study in Finland. 2022;(March):613–6.
61. Yoseph RB. Characterization of respiratory illness surge ( April – June 2021 ) post - COVID - 19 lockdown. 2022;(December 2021):667–73.

62. Shang Z, Tan S, Ma D. Respiratory syncytial virus : from pathogenesis to potential therapeutic strategies. 2021;17.
63. Baraldi E, Checcucci G, Costantino C. RSV disease in infants and young children : Can we see a brighter future ? *Hum Vaccin Immunother.* 2022;18(4):1–14.
64. Kim HY, Yun KW, Cheong HJ, Choi EH, Jong H. Expert Review of Vaccines Respiratory syncytial virus infection and the need for immunization in Korea. *Expert Rev Vaccines.* 2023;22(1):327–40.
65. Tognarelli EI, Bueno SM, González PA. Immune-Modulation by the Human Respiratory Syncytial Virus : Focus on Dendritic Cells. 2019;10(April):1–13.
66. Gong X, Luo E, Fan L, Zhang W. Clinical research on RSV prevention in children and pregnant women : progress and perspectives. 2024;(January):1–14.
67. Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA, Griffin MR, Poehling KA. The Burden of Respiratory Syncytial Virus Infection in Young Children. 2016;360(6):588–98.
68. Duan Y. Incidence , hospitalization , and mortality in children aged 5 years and younger with respiratory syncytial virus-related diseases : A systematic review and meta-analysis. 2023;(May):1–9.
69. Paes B, Fauroux B, Louis JF aloy. Defining the Risk and Associated Morbidity and Mortality of Severe Respiratory Syncytial Virus Infection Among Infants with Chronic Lung Disease. 2016;453–71.
70. Garcia-garcia ML, Rey CC. Pediatric Asthma and Viral Infection. *Arch Bronconeumol* 2016;52:269–273.
71. Vandini S, Biagi C, Fischer M. Impact of Rhinovirus Infections in Children. 2019;1–13.
72. Blaas D, Fuchs R. Mechanism of human rhinovirus infections. *Mol Cell Pediatr.* 2016;16–9.
73. Loretta Müller, PhD,\* Ines Mack, MD,\*† Caroline Tapparel, PhD,‡ Laurent Kaiser, MD,‡ Marco P. Alves, PhD,§ Elisabeth Kieninger, MD, PhD,\*† Urs Frey, MD, PhD,\* Nicolas Regamey, MD, And Philipp Latzin, MD P. HUMAN RHINOVIRUS TYPES AND ASSOCIATION WITH RESPIRATORY SYMPTOMS DURING THE FIRST YEAR OF LIFE. *Pediatr Infect Dis J.* 2015;34(8):907–9.
74. Hussain SRA, Mejias A, Ramilo O, Peebles ME, Grayson MH. Post-viral atopic airway disease: pathogenesis and potential avenues for intervention. Vol. 15, *Expert Review of Clinical Immunology.* Taylor and Francis Ltd; 2019. p. 49–58.

75. Philomenadin FS. Clinical profile of influenza virus - related hospitalizations in children aged 1 – 59 months : A five - year retrospective study from south India. 2023;(May):2520–6.
76. Zhu Z, Fodor E, Keown JR. Review A structural understanding of influenza virus genome replication. *Trends Microbiol.* 2023;31(3):308–19.
77. Dharmapalan D. Influenza. *The Indian Journal of Pediatrics.* 2020;87(October):828–32.
78. Nypaver C, Dehlinger C, Carter C. Influenza and Influenza Vaccine : A Review. 2021;45–53.
79. Liang Y. Pathogenicity and virulence of influenza. *Virulence.* 2023;14(1):1–21.
80. Wu NC, Wilson IA. Influenza Hemagglutinin Structures and Antibody Recognition. 2020;1–20.
81. Nayak J, Hoy G, Gordon A. Influenza in Children. 2021;1–16.
82. Killingley B, Nguyen-van-tam J. Routes of influenza transmission. 2013;42–51.
83. Mauskopf J, Klesse M, Lee S, Herrera-taracena G, Mauskopf J, Klesse M, et al. high-risk groups : a targeted literature review Review article The burden of influenza complications in different high-risk groups : a targeted literature review No op Un t yr au fo ig th r ht di or S sp ize a la d le © vi e o ew p r o nf d p ibi m t rin . 2013;6998.
84. Nypaver C, Dehlinger C, Carter C. Influenza and Influenza Vaccine : A Review. 2021;45–53.
85. KAYGUSUZ S, GÜL S. GRİP VE AŞI. *Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.* 2018 Dec 30;20(3):329–44.
86. Bryant KA. Recommendations for Prevention and Control of Influenza in Children, 2023–2024. *Pediatrics.* 2023 Oct 1;152(4).
87. Dharmapalan D. Influenza. *The Indian Journal of Pediatrics.* 2020;87(October):828–32.
88. Lifeng Li, Rui Jia, Yaodong Zhang, Huiqing Sun JM. Changes of parainfluenza virus infection in children before and after the COVID-19 pandemic in Henan, China. *Journal of Infection.* 2020;(January):2020–4.
89. Henrickson KJ. Parainfluenza Viruses. 2003;16(2):242–64.
90. Branche AR, Falsey AR. Parainfluenza Virus Infection. 2016;538–54.
91. Marcink TC, Porotto M, Moscona A, States U, States U, States U, et al. Parainfluenza virus entry at the onset of infection. 2021;1–29.

92. Moscona A. Entry of parainfluenza virus into cells as a target for interrupting childhood respiratory disease. 2005;115(7).
93. Nicholas P. DeGrootea, Amber K. Haynesa\*, Calli Taylorb, Marie E. Killerbya, Rebecca M. Dahlc, Desiree Mustaquimb, Susan I. Gerbera JTW. Human parainfluenza virus circulation, United States, 2011–2019. Journal of Clinical Virology. 2020;124(January).
94. Committee on Infectious Diseases American Academy of Pediatrics. Red Book: Committee on Infectious Diseases, 2015-2018. 2021.
95. Du J, Lu Q Bin. Dynamics of parainfluenza virus among hospitalized children with acute respiratory tract infection under two - child policy and COVID - 19 pandemic in Hubei Province , China , 2014 – 2022. 2023;(January):1–9.
96. Wang L, Lu S, Guo Y, Liu J, Wu P, Yang S. Epidemiology and clinical severity of the serotypes of human parainfluenza virus in children with acute respiratory infection. 2023;1–7.
97. Russell E, Ison MG. Parainfluenza Virus in the Hospitalized Adult. 2017;65.
98. Id JT, Schnitzler P, Prifert C, Id MS, Weissbrich B, Lilienfeld-toal M Von, et al. Parainfluenza virus infections in patients with hematological malignancies or stem cell transplantation : Analysis of clinical characteristics , nosocomial transmission and viral shedding. 2022;1–13.
99. Guo L, Li L, Liu L, Zhang T, Sun M. Review Neutralising antibodies against human metapneumovirus. Lancet Microbe. 2023;4(9):e732–44.
100. Moe N, Stenseng IH, Krokstad S, Christensen A, Skanke LH, Risnes KR, et al. The Burden of Human Metapneumovirus and Respiratory Syncytial Virus Infections in Hospitalized Norwegian Children. 2017;216.
101. Marlies Ballegeer 1, 2 and Xavier Saelens 1 2, 1. Cell-Mediated Responses to Human Metapneumovirus Infection. 2020;20–2.
102. Chow WZ, Chan YF, Oong XY, Ng LJ, E SSN. Genetic diversity , seasonality and transmission network of human metapneumovirus : identification of a unique sub-lineage of the fusion and attachment genes. Nature Publishing Group. 2016;2016(May):1–10.
103. Papenburg J, Hamelin M ève, Ouhoumane N, Carbonneau J, Ouakki M, Raymond F, et al. Comparison of Risk Factors for Human Metapneumovirus and Respiratory Syncytial Virus Disease Severity in Young Children. 2012;206.
104. Holzemer NF, Hasvold JJ, Pohl KJ, Ashbrook MJ, Meert KL, Quasney MW. Human Metapneumovirus Infection in Hospitalized Children. 2020;650–7.

105. Kahn JS. Human metapneumovirus : a newly emerging respiratory pathogen. 2003;255–8.
106. Polo D, Lema A. Prevalence of human bocavirus infections in Europe.A systematic review and meta-analysis. 2021;(July):2451–61.
107. Joseph OO, Adeniji JA, Faneye AO. Human Bocavirus infection among children with respiratory tract infection in Ibadan , Nigeria. 2022;1–8.
108. Tran DN, Quynh T, Nguyen N, Nguyen TA, Hayakawa S. Human Bocavirus in Children With Acute Respiratory Infections in Vietnam. 2014;994(October 2013):988–94.
109. Guido M, Tumolo MR, Verri T, Romano A, Serio F, Giorgi M De, et al. Human bocavirus : Current knowledge and future challenges. 2016;22(39):8684–97.
110. Oldhoff E, Bennet R, Eriksson M, Allander T. Human bocavirus 1 epidemiology in children in relation to virus load and codetection. 2023;(December 2022):1049–55.
111. Verbeke V, Reynders M, Floré K, Vandewal W, Debulpaep S, Sauer K, et al. Human bocavirus infection in Belgian children with respiratory tract disease. Arch Virol. 2019;164(12):2919–30.
112. Trapani S, Caporizzi A, Ricci S, Indolfi G. Human Bocavirus in Childhood : A True Respiratory Pathogen or a “ Passenger ” Virus ? A Comprehensive Review. 2023;1–15.
113. Schildgen O. Human Bocavirus: Lessons Learned to Date. 2013;1–12.
114. Shieh W ju. ScienceDirect Review Article : Special Edition Human adenovirus infections in pediatric population - An update on clinico e pathologic correlation. Biomed J. 2021;45(1):38–49.
115. Maria V, Tatiana P, Gregianini S, Garay L, Beatriz A. Epidemiology of human adenovirus associated with respiratory infection in southern Brazil. 2021;(September 2020).
116. Iii JPL, Kajon AE. Adenovirus : Epidemiology , Global Spread of Novel Serotypes , and Advances in Treatment and Prevention. 2016;586–602.
117. Probst V, Rankin DA, Haddadin Z, Rahman HK, Yanis A, Talj R, et al. Adenovirus Infection in Hospitalized Children with Acute Respiratory Infection in Jordan. 2022;41(4):277–83.
118. Doss AMA, Stokes JR, Doss A. Viral Infections and Wheezing in Preschool Children. 2022.
119. Kim WK. Association between respiratory viruses and asthma exacerbations. Vol. 57, Korean Journal of Pediatrics. Korean Pediatric Society; 2014. p. 26–8.

120. Daoud Pérez Z, Rázquin Arias M, López-Escobar A, Díaz-Conradi A, Arce A, Ruggeri N, et al. The impact of COVID-19 lockdown on children with recurrent wheezing and asthma in Spain. *J Paediatr Child Health*. 2022;58(9):1635–41.
121. Chang TS, Lemanske RF, Guilbert TW, Gern JE, Coen MH, Evans MD, et al. Evaluation of the modified asthma predictive index in high-risk preschool children. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2013 Mar;1(2):152–6.
122. Chau-Etchepare F, Hoerger JL, Kuhn BT, Zeki AA, Haczku A, Louie S, et al. Viruses and non-allergen environmental triggers in asthma. Vol. 67, *Journal of Investigative Medicine*. BMJ Publishing Group; 2019. p. 1029–41.
123. Jartti T, Bønnelykke K, Elenius V, Feleszko W. Role of viruses in asthma. Vol. 42, *Seminars in Immunopathology*. Springer; 2020. p. 61–74.
124. Kim SR. Viral Infection and Airway Epithelial Immunity in Asthma. Vol. 23, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI; 2022.
125. Garcia-Garcia L. Pediatric Asthma and Viral Infection. Vol. 52, *Arch Bronconeumol*. 2016.
126. Granell R, Henderson AJ, Timpson N, St. Pourcain B, Kemp JP, Ring SM, et al. Examination of the relationship between variation at 17q21 and childhood wheeze phenotypes. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2013 Mar;131(3):685–94.
127. Busse WW, Robert F. Lemanske. ASTHMA [Internet]. Vol. 344, *J Med*. 2001. Available from: [www.nejm.org](http://www.nejm.org)
128. Alfredo Cano Garcinuno. Virus and wheezing in infants. Certainties or doubts? Virus y sibilancias en el lactante. ¿Certezas o dudas? *An Pediatr (Barc)* 2017;87:63---64.
129. Lukkarinen M, Koistinen A, Turunen R, Lehtinen P, Vuorinen T, Jartti T. Rhinovirus-induced first wheezing episode predicts atopic but not nonatopic asthma at school age. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017 Oct 1;140(4):988–95.
130. Wishaupt JO, Versteegh FGA, Hartwig NG. PCR testing for paediatric acute respiratory tract infections. Vol. 16, *Paediatric Respiratory Reviews*. W.B. Saunders Ltd; 2015. p. 43–8.
131. Higdon MM, Le T, Brien KLO, Murdoch DR, Prosperi C, Baggett HC, et al. Association of C-Reactive Protein With Bacterial and Respiratory Syncytial Virus – Associated Pneumonia Among Children Aged < 5 Years in the PERCH Study. 2017;64(Suppl 3).

132. LUCY K. SOMERVILLE<sup>1</sup>, V. MALA RATNAMOHAN<sup>1</sup>, DOMINIC E. DWYER<sup>1,2,3</sup> AND JEN KOK<sup>1,2,3</sup>. Molecular diagnosis of respiratory viruses. 2020;(January).
133. Basile K, Kok J, Dwyer DE. Point-of-care diagnostics for respiratory viral infections. Vol. 18, Expert Review of Molecular Diagnostics. Taylor and Francis Ltd; 2018. p. 75–83.
134. Wen S, Lv F, Chen X, Zhu L, Li H, Lin L, et al. Application of a nucleic acid-based multiplex kit to identify viral and atypical bacterial aetiology of lower respiratory tract infection in hospitalized children. *J Med Microbiol.* 2019;68(8):1211–8.
135. Beck ET, Henrickson KJ. Molecular diagnosis of respiratory viruses. Vol. 5, Future Microbiology. 2010. p. 901–16.
136. Dolskiy AA, Grishchenko I V., Yudkin D V. Cell cultures for virology: Usability, advantages, and prospects. Vol. 21, International Journal of Molecular Sciences. MDPI AG; 2020. p. 1–23.
137. Leland DS, Ginocchio CC. Role of cell culture for virus detection in the age of technology. Vol. 20, Clinical Microbiology Reviews. 2007. p. 49–78.
138. Walter JM, Wunderink RG. Testing for Respiratory Viruses in Adults With Severe Lower Respiratory Infection. Vol. 154, Chest. Elsevier Inc; 2018. p. 1213–22.
139. Fox JD. Nucleic acid amplification tests for detection of respiratory viruses [Internet]. Vol. 40, Journal of Clinical Virology. 2007. Available from: [www.elsevier.com/locate/jcv](http://www.elsevier.com/locate/jcv)
140. Mathisen M, Basnet S, Christensen A, Sharma AK, Tylden G, Krokstad S, et al. Viral and Atypical Bacterial Detection in Young Nepalese Children Hospitalized with Severe Pneumonia. *Microbiol Spectr.* 2021 Oct 31;9(2).
141. Peaper DR, Landry ML. Laboratory diagnosis of viral infection. 2014.
142. Peng D, Zhao D, Liu J, Wang X, Yang K, Xicheng H, et al. Multipathogen infections in hospitalized children with acute respiratory infections. *Virol J.* 2009;6.
143. Presti S, Lo Bianco M, Mollica F, Papale M, Parisi GF, Leonardi S. Post-lockdown respiratory virus epidemiology: a monocentric observational study. *Pediatric Respiratory Journal.* 2022 Oct;01(00):31.
144. Presti S, Manti S, Gambilonghi F, Parisi GF, Papale M, Leonardi S. Comparative Analysis of Pediatric Hospitalizations during Two Consecutive Influenza and Respiratory Virus Seasons Post-Pandemic. *Viruses.* 2023 Sep 1;15(9).

145. Huijskens EG, Biesmans RC, Buiting AG, Obihara CC, Rossen JW. Diagnostic value of respiratory virus detection in symptomatic children using real-time PCR. *Virol J*. 2012;9.
146. Li ZJ, Zhang HY, Ren LL, Lu Q Bin, Ren X, Zhang CH, et al. Etiological and epidemiological features of acute respiratory infections in China. *Nat Commun*. 2021 Dec 1;12(1).
147. Tazinya AA, Halle-Ekane GE, Mbuagbaw LT, Abanda M, Atashili J, Obama MT. Risk factors for acute respiratory infections in children under five years attending the Bamenda Regional Hospital in Cameroon. *BMC Pulm Med*. 2018 Jan 16;18(1).
148. Cavallazzi R, Ramirez JA, Cavallazzi R, Ramirez JA, Torres A, Niederman MS. How and when to manage respiratory infections out of hospital. 2022;(May):1–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/16000617.0092-2022>
149. Bedir Demirdağ T, Atay Ünal N, Tapısız A, Kara N, Güdeloğlu E, Tezer H, et al. 2021-2022 Dönemi Yüz Yüze Eğitime Tam Geçiş Sonrası Çocuklarda Görülen Viral Solunum Yolu Virüslerinin Dağılımı ve Klinik Özellikleri. *Journal of Pediatric Infection*. 2022;16(1):1–5.
150. Chirinos-Saire Y, Reyna-García R, Aguilar-Huauya E, Santillán-Salas C. Respiratory viruses and clinical-epidemiological characteristics in episodes of acute respiratory infection. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2021;38(1):101–7.
151. Sagar S. Lad1 · Pradeep Suryawanshi2 · Shraddha Sunthwal3 · Preeti Lad2 · Maithili Kavathekar4 · Ravindra Khetre2 · Santosh Kait2 · Prateek Kataria2 · Jalil Mujawar2 · Anuradha Khadilkar3 · Sahil Lad5. Changing Clinical Manifestation of Respiratory Viral Infection in Children Post COVID-19 Pandemic. *Indian J Pediatr*. 2023;
152. Servellita V, Sotomayor Gonzalez A, Lamson DM, Foresythe A, Huh HJ, Bazinet AL, et al. Adeno-associated virus type 2 in US children with acute severe hepatitis. *Nature*. 2023 May 18;617(7961):574–80.
153. del Valle Mendoza J, Cornejo-Tapia A, Weilg P, Verne E, Nazario-Fuertes R, Ugarte C, et al. Incidence of respiratory viruses in peruvian children with acute respiratory infections. *J Med Virol*. 2015 Jun 1;87(6):917–24.
154. Dong W, Chen Q, Hu Y, He D, Liu J, Yan H, et al. Epidemiological and clinical characteristics of respiratory viral infections in children in Shanghai, China. *Arch Virol*. 2016 Jul 1;161(7):1907–13.

155. Zhang Y, Qiao L, Yao J, Yu N, Mu X, Huang S, et al. Epidemiological and clinical characteristics of respiratory viruses in 4403 pediatric patients from multiple hospitals in Guangdong, China. *BMC Pediatr*. 2021 Dec 1;21(1).
156. Bhuyan GS, Hossain MA, Sarker SK, Rahat A, Islam MT, Haque TN, et al. Bacterial and viral pathogen spectra of acute respiratory infections in under-5 children in hospital settings in Dhaka city. *PLoS One*. 2017 Mar 1;12(3).
157. Zhong P, Chen X. Clinical characteristics of the lower respiratory tract infection caused by a single infection or coinfection of the human parainfluenza virus in children. 2019;(April):1625–32.
158. Akçali S, Yilmaz N, Güler Ö, Şanlıdağ T, Anil M. Frequency of respiratory viruses in children with lower respiratory tract infection. *Turk Pediatr Ars*. 2013;48(3):215–20.
159. Miriam CL, Jethro H, Jacobo PS, Alberto GC, Nazareth MT, Antonio S, et al. Does viral Co-Infection influence the severity of acute respiratory infection in children? *PLoS One*. 2016 Apr 1;11(4).
160. Guerrier G, Goyet S, Chheng ET, Rammaert B, Borand L, Te V, et al. Acute viral lower respiratory tract infections in cambodian children: Clinical and epidemiologic characteristics. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2013 Jan;32(1).
161. Martin ET, Kuypers J, Wald A, Englund JA. Multiple versus single virus respiratory infections: Viral load and clinical disease severity in hospitalized children. *Influenza Other Respir Viruses*. 2012 Jan;6(1):71–7.
162. Costa LF, da Silveira HL, Queiróz DAO, Mantese OC, Yokosawa J. Respiratory virus infections in hospitalized and non-hospitalized children: Determinants of severe course of the disease. *J Infect Dev Ctries*. 2022;16(1):196–205.
163. Nunziata F, Salomone S, Catzola A, Poeta M, Pagano F, Punzi L, et al. Clinical Presentation and Severity of SARS-CoV-2 Infection Compared to Respiratory Syncytial Virus and Other Viral Respiratory Infections in Children Less than Two Years of Age. *Viruses*. 2023 Mar 1;15(3).
164. Kenmoe S, Kengne-nde C, Ebogo-belobo JT. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of common respiratory viruses in children < 2 years with bronchiolitis in the pre- COVID-19 pandemic era. 2020;(November).
165. Hawkes MT, Lee BE, Kanji JN, Zelyas N, Wong K, Barton M, et al. Seasonality of Respiratory Viruses at Northern Latitudes. *JAMA Netw Open*. 2021 Sep 16;4(9).

166. Li Y, Reeves RM, Wang X, Bassat Q, Brooks WA, Cohen C, et al. Global patterns in monthly activity of influenza virus, respiratory syncytial virus, parainfluenza virus, and metapneumovirus: a systematic analysis. *Lancet Glob Health*. 2019 Aug 1;7(8):e1031–45.
167. Finianos M, Issa R, Curran MD, Afif C, Rajab M, Irani J, et al. Etiology, seasonality, and clinical characterization of viral respiratory infections among hospitalized children in Beirut, Lebanon. *J Med Virol*. 2016 Nov 1;88(11):1874–81.
168. Wang H, Zheng Y, Deng J, Wang W, Liu P, Yang F, et al. Prevalence of respiratory viruses among children hospitalized from respiratory infections in Shenzhen, China. *Virol J*. 2016;13(1).
169. Koirala R. Risk Factors of Acute Respiratory Infections in Children under Five Years Attending the Fishtail Hospital, Pokhara, Nepal.