

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

AKUT BRONŞİYOLİT NEDENİYLE
HASTANEYE YATIRILAN ÇOCUKLARDA
BORDETELLA PERTUSSİS SIKLIĞI VE KLİNİK TABLOYA ETKİSİ

Dr. Emiliya EFENDİYEVA

Tez Danışmanı Prof. Dr. Ergin ÇİFTÇİ

ÇOCUK ENFEKSİYON HASTALIKLARI
UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2017

KABUL ONAY

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Emiliya Efendiyeva	Sınav tarihi: 09 / 02 / 2017
Anabilim/Bilim Dalı	: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	
Tez Danışmanı	: Prof. Dr. Ergin Çiftçi	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER		
Tezin Başlığı:	Akut Bronşiyolit nedeniyle hastanaya yatırılan çocuklarda Bordetella pertussis sıklığı ve klinik tabloya etkisi	
Tezin Niteliği:	☐ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi	
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☒ 1 ☒ 2 ☐ 3	

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

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


Jüri Üyesi
Unvanı, Adı, Soyadı
Prof. Dr. Ergin Çiftçi
Pediatrik Enfeksiyon Bilim Dalı


Jüri Başkanı
Unvanı, Adı, Soyadı
Prof. Dr. Semra Atalay
Anabilim Dalı Başkanı


Jüri Üyesi
Unvanı, Adı, Soyadı
Doç. Dr. Anıl Aktaş Tapısız
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Pediatrik Enfeksiyon Bilim Dalı

ÖNSÖZ

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

Bu çalışmanın planlanması ve yürütülmesinde katkılarıyla yönlendiren, her zaman kapısını çalabildiğim, deneyimlerinden, bilgisinden ve titiz çalışmasından çok şey öğrendiğim tez danışmanım Sayın Hocam Prof. Dr. Ergin Çiftçi'ye; Ankara Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda birlikte çalıştığımız asistan arkadaşlarıma; Bize her zaman destek olan uzmanlara, hemşire ve personelimize;

Ayrıca hayatımın her döneminde karşılıksız yanımda olan annem, babam, kardeşlerim ve eşime teşekkür ederim.

Dr. Emiliya Efendiyeve

İÇİNDEKİLER

KABUL ONAY	i
ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR	v
TABLolar	vi
ŞEKİLLER.....	vii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Akut Bronşiyolit.....	3
2.1.1. Etiyoloji	3
2.1.2. Epidemioloji	4
2.1.3. Risk Faktörleri	5
2.1.4. Patofizyoloji.....	7
2.1.5. Klinik Bulgular	9
2.1.6. Tanı	10
2.1.7. Ayırıcı Tanı.....	13
2.1.8. İzlem ve Tedavi	16
2.1.9. Akut Bronşiyolitte Beslenme ve Sıvı Tedavisi.....	17
2.1.10. Akut Bronşiyolitte Klinik Sınıflandırmaya Göre Tedavi Planı	17
2.1.11. Doğal Seyir ve Prognoz	19
2.2. Bordetella Pertussis	20
2.2.1. Tarihçe.....	20
2.2.2. Epidemiyoloji	21
2.2.3. Sınıflandırma	22
2.2.4. Bordetella Cinsinin Tanımlanması	23
2.2.5. Patogenez.....	23
2.2.5.1. Pertussis Toksin	24
2.2.5.2. Adenilat Siklaz Toksin.....	24
2.2.5.3. Dermonekrotik Toksin	25

2.2.5.4. Trakeal Sitotoksin	25
2.2.5.5. Filamentöz Hemaglutinin.....	25
2.2.5.6. Fimbria	26
2.2.5.7. Pertaktin	26
2.2.5.8. Lipopolisakkarit	26
2.2.5.9. Trakeal Kolonizasyon Faktörü.....	26
2.2.6. Klinik.....	27
2.2.7. Tanı Yöntemleri	28
2.2.7.1. Kültür	28
2.2.7.2. Direkt Floresan Antikor (DFA) Testi.....	28
2.2.7.3. Nükleik Asit Testi	29
2.2.7.4. Serolojik Yöntemler	30
2.2.7.5. Tiplendirme	31
2.2.7.6. Antimikrobiyal Duyarlılık.....	31
2.2.8. Tedavi	32
2.2.9. Aşılama.....	32
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	34
3.1. Hasta Seçimi	34
3.2. İstatistiksel Analiz.....	34
4. BULGULAR.....	36
5. TARTIŞMA	55
ÖZET	64
ABSTRACT.....	66
KAYNAKLAR	68
EK 1. Hasta Kayıt Formu.....	83
EK 2. Etik Kurul Karar Formu.....	84

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADH	: Antidiüretik Hormon
ASYE	: Akut Solunum Yolu Enfeksiyonları
ATP	: Adenozin Trifosfat
cAMP	: Adenozin Monofosfat
DFA	: Direkt Floresan Antikor
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ELİSA	: Enzyme Linked İmmunosorbent Assay
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
FHA	: Filamentöz Hemaglutinin
Fim	: Fimbria
HBoV	: Human Bocavirus
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
hMPV	: Human Metapneumovirus
PT	: Pertussis Toksini
PTL	: Pertussis Toxin Liberation
PZR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RSV	: Respiratuvar Sinsityal Virüs

TABLÖLAR

Tablo 2.1. Bronşiyolit etiyolojisinde rol oynayan mikroorganizmalar	4
Tablo 2.2. Akut bronşiyolitte klinik ciddiyet sınıflaması.....	10
Tablo 2.3. Süt çocuğunda hışıltıya yol açan nedenler	14
Tablo 2.4. Bronşiyal astım ve bronşiyolitın karşılaştırılması.....	15
Tablo 2.5. Akut bronşiyolit tanılı hastalarda <i>Bordetella pertussis</i> ve RSV koenfeksiyon oranları	22
Tablo 4.1. Hastaların demografik bulguları	36
Tablo 4.2. Altta yatan hastalık/durum bulguları.....	38
Tablo 4.3. Hastaneye yatış bulguları	39
Tablo 4.4. Hastaların özgeçmiş bulguları.....	41
Tablo 4.5. Klinik semptom, bulgular ve görüntülüne bulguları.....	42
Tablo 4.6. Laboratuvar bulguları.....	42
Tablo 4.7. Solunum yolu PCR sonuçları	43
Tablo 4.8. Solunum yolu PCR sonuçlarına göre enfeksiyon etkenleri.....	44
Tablo 4.9. Yoğun bakım izlemi ve destekleyici tedavi bulguları.....	46
Tablo 4.10. Hastalara verilen tedaviler.....	47
Tablo 4.11. <i>Bordetella pertussis</i> pozitifliğine göre hastaların demografik bulguları	48
Tablo 4.12. <i>Bordetella pertussis</i> pozitifliğine göre hastaların özgeçmiş bulguları...	49
Tablo 4.13. <i>Bordetella pertussis</i> pozitifliğine göre klinik semptom, bulgular ve görüntüleme bulguları	51
Tablo 4.14. <i>Bordetella pertussis</i> pozitifliğine göre laboratuvar bulguları	51
Tablo 4.15. <i>Bordetella pertussis</i> pozitif olan hastalarda solunum yolu PCR sonuçları	52
Tablo 4.16. <i>Bordetella pertussis</i> pozitif hastalara verilen tedaviler	53
Tablo 4.17. <i>Bordetella pertussis</i> pozitif hastaların klinik özellikleri	54
Tablo 5.1. Akut bronşiyolit tanılı hastalarda <i>Bordetella pertussis</i> ve RSV koenfeksiyon oranları	60

ŞEKİLLER

Şekil 4.1. Altta yatan hastalık/durum olan hastaların tanılarına göre dağılımı.....	37
Şekil 4.2. Aile içinde öksürük yakınması olan hastalarda aile bireylerinin dağılımı	40
Şekil 4.3. Boğmaca aşısı sayısı oranları	40
Şekil 4.4. <i>Bordetella pertussis</i> pozitif olan hastalarda klinik semptom, bulgular ve görüntüleme bulguları.....	50



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Akut bronşiyolit, küçük hava yollarının inflamatuvar obstrüksiyonu sonucu oluşan, küçük çocuklarda görülen alt solunum yollarının en sık hastalığıdır. Genellikle yaşamın ilk 2 yılında görülür, yaklaşık olarak 6 aylıkken pik yapar ve bazı bölgelerde küçük çocuklarda hastaneye yatışın en sık sebebidir. Patofizyolojisinde altta yatan neden, küçük hava yollarının viral inflamasyonu sonucu meydana gelen ödem ve mukus birikimi nedeniyle bronşiyal obstrüksiyondur [1].

Dünyada akut bronşiyolit yüksek bir morbidite ve uzun dönem izlemde bazı solunum yolu problemleri ile ilişkilidir [2]. Akut bronşiyolit geçiren çocukların %50'sinde *wheezing* ve öksürük gibi tekrarlayan alt solunum yolu bulguları ile solunum fonksiyonlarında bozukluklar gelişebilir.

Respiratuvar sinsityal virüs (RSV) vakaların %75'inden sorumlu olan etkidir. Görülme sıklığı mevsimlere göre değişmekle birlikte özellikle sonbahar ve kış aylarında artış göstermektedir. Bronşiyolit klinikte kendini hızlı solunum, göğüste retraksiyonlar ve hışıltılı solunum ile gösterir. Akut bronşiyolit tüm yaş gruplarını etkilemekle birlikte bir yaştan altındaki çocuklarda daha şiddetli seyretmektedir. Tanı; yaş, mevsimsel oluş ve fizik muayene bulgularına dayanır [3]. *Respiratuvar sinsityal virüs* komplike olmayan üst solunum yolu enfeksiyonundan ağır alt solunum yolu enfeksiyonu semptom ve bulgularına kadar değişebilen bir aralıkta farklı klinik tablolara yol açabilir. Bir yaş altı çocuklarda görülen akut bronşiyolit vakalarının %40-90'ından, pnömoni vakalarının %5-40'ından ve trakeobronşit vakalarının da %10-30'undan bu virüsün sorumlu olduğu düşünülmektedir [4].

Tedavide hastanın kliniği yol göstericidir. Hafif bronşiyolit olgularının tedavisi semptomatiktir ve ayaktan izlemleri mümkündür. Ağır olgular hastaneye yatırılarak izlenmeli ve tedavi edilmelidir. Olay bronkokonstruksiyona bağlı olarak geliştiği için tedavide bronkodilatatörler kullanılır. Bu amaçla kullanılan bronkodilatatörler arasında salbutamol, inhaler adrenalin, inhaler steroidler (flutikason, budesonid vb.), inhaler antikolinergikler (ipratropium bromid), inhaler

hipertonik salin (%3 NaCl) sayılabilir. Bununla beraber günümüzde beta adrenerjik agonistler, kortikosteroidler ve antiviral ilaçlar başta olmak üzere değişik tedavi seçenekleri üzerinde durulmaktadır. Ancak bu tedavilerin fayda ve zararları ile ilgili mevcut veriler çelişkili olup kesin bir fikir birliği henüz sağlanamamıştır [5-7].

Boğmaca, gram negatif kokobasil olan *Bordetella pertussis*'in neden olduğu küçük bebeklerde yüksek morbidite ve mortalite ile seyir eden aşı ile önlenabilir endemik bir hastalıktır. Dünya çapında her yıl yaklaşık 16 milyon boğmaca vakası görülür ve 195.000 ölüme neden olur. Son yıllarda yüksek aşılama programı uygulanan ülkelerde bile boğmaca vakalarında artış bildirilmiştir.

Boğmaca tipik olarak; kataral, paroksizmal ve iyileşme olmak üzere üç dönem ile karakterize bir klinik tabloya neden olur. Bu klasik klinik seyir aşılamanın uygulanmasından beri daha az sıklıkta gözlenmektedir. Hastalığın kesin tanısı *Bordetella pertussis*'in kültür ve polimeraz zincir reaksiyonu gibi moleküler tekniklerle saptanmasına dayanır [8].

Respiratuar sinsityal virüs'ü veya influenza gibi diğer solunum yolu patojenlerinin eşlik ettiği hastalarda boğmacanın teşhisi zor olabilir. Bu hastalarda, boğmacanın akut solunum yolu belirtileri bronşiyolit veya diğer nonspesifik akut solunum yolu enfeksiyonu belirtileri ile örtüşebilir.

Bu çalışmada akut bronşiyolit nedeniyle hastaneye yatırılan çocuklarda etken olarak *Bordetella pertussis* sıklığının saptanması, varlığının klinik ve laboratuvar özelliklere etkisinin araştırılması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akut Bronşiyolit

Akut bronşiyolit (AB), daha çok iki yaşından küçük çocuklarda sıklıkla viral etkenlerin neden olduğu özellikle küçük bronşiollerde lokalize bulaşıcı bir alt solunum yolu enfeksiyonudur. Akut bronşiyolit, küçük havayollarının inflamasyonu ve obstrüksiyonu sonucu ortaya çıkan belirgin hışıltı ‘wheezing’, öksürük, hızlı solunum, göğüste çekilmeler, dinlemekle yaygın çıtırtılar ve ekspiryumda uzama ile seyreden bir hastalıktır. İki yaşın altındaki çocukların %10-20’sinde görülebilir [9, 10].

Sık görülmesi, tekrarlayan tabloların astım ile olan ilişkisi, süt çocuklarında ciddi hastalık ve ölüm nedeni oluşturması önemini artırmaktadır [11]. Sık rastlanan bir sorun da akut bronşiolitte ortak tanı ve tedavi yaklaşımının olmamasıdır. Bu hastalar sıklıkla gereksiz yere antibiyotik, bronkodilatör ve steroid tedavileri kullanmaktadır [12].

2.1.1. Etiyoloji

Etiyolojide en sık etken RSV olup genellikle solunum yolu virüsleri sorumludur. Viral solunum patojenlerden; *hMPV*, *PIV tip 1-3*, *influenza A*, *rhinovirüsler*, *adenovirüsler*, *koronavirüsler* ve *enterovirüsler* bronşiyolite neden olur. Gelişmiş laboratuvar tekniklerine rağmen akut bronşiyolitli birçok vakada etken saptanamamıştır. Bu nedenle akut bronşiyolit patogenizde bilinmeyen solunum virüslerinin araştırılması gerekmektedir [13].

Bunların yanında bronşiyolite yol açan yeni virüsler de bulunmuştur. Bunlar ağır akut solunum sendromuna neden olan *koronavirüsler*, yeni bir insan rhinovirüs, iki yeni *polyomavirüs* ve insan *bocavirüs*’tür (*HBoV*). Hatta bilinen ve tespit edilebilen etken yelpazesi arttıkça *RSV*’nin göreceli yüksekliği azalmaktadır [14].

Bronşiyolit olgularının %20’sinde birden fazla virüs saptanabilmektedir. *Mycoplasma*, *chlamydia*, *ureaplasma* ve *pneumocystis* türleri de nadiren

bronşiyolite yol açan etkenlerdir [15]. Tablo 2.1’de bronşiyolite neden olan etkenlerin relatif sıklığı görülmektedir. Bakteriyel pnömoniler bazen bronşiyolite benzer klinik özelliklere sahip olabilir veya mevcut bronşiyolite bakteriyel süperenfeksiyon eklenebilir.

Tablo 2.1. Bronşiyolit etiyolojisinde rol oynayan mikroorganizmalar

Mikroorganizma	Görülme Sıklığı (%)
Respiratuar sinsitiyal virüs	50
Parainfluenza virüs	25
Tip 1	8
Tip 2	12
Tip 3	15
Adenovirüs	5
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	5
Rhinovirüs	5
İnfluenza virüs	5
Tip A	3
Tip B	2
Enterovirüs	2
Herpes simpleks virüs	2
Kabakulak virüsü	<1

2.1.2. Epidemioloji

Bronşiyolitin epidemiyolojik özellikleri RSV’ninkine paralellik gösterir. Dünyanın birçok bölgesinde yapılan serolojik çalışmalar sonucunda RSV’nin her çeşit coğrafya ve iklimde enfeksiyona neden olabileceği ortaya çıkmıştır. Tüm dünyada kış ve ilkbaharın ilk ayları boyunca RSV salgınları oluşmaktadır. Epidemiler yaklaşık 5 ay sürmekte ve 7–12 ay arayla tekrarlamaktadır. Epidemiler kuzey yarımküre’de ekim ile mayıs ayları arasında (en yüksek prevelans Ocak-Mart ayları arasında) görülmektedir. Fakat yapılan çalışmalarda Aralık gibi daha erken veya Haziran gibi daha geç dönemlerde de görülebileceği bildirilmiştir. Tropikal ve subtropikal bölgelerde RSV enfeksiyonu aylar boyunca varlığını sürdürebilmektedir. Bu bölgelerde RSV salgınları sıcak, yağışlı aylarda meydana gelmektedir [3, 16].

Respiratuar sinsityal virüs, süt çocukluğu ve erken çocukluk döneminin en önemli viral solunum yolu patojeni olarak kabul edilmektedir. En fazla yaşamın ilk yıllarında, özellikle ilk 6 ayda hastalık yapmaktadır. Yenidoğan döneminde çok nadir olmakla birlikte yenidoğan ünitelerinde RSV epidemileri bildirilmiştir. Çocukların %80'i ilk bir yıl içerisinde enfekte olmaktadır [3, 17, 18]. Primer RSV enfeksiyonları nadiren semptomsuz seyretmektedir. Erişkinler de dâhil olmak üzere enfekte olanların çoğunluğu soğuk algınlığından (nazal konjesyon ve öksürük) ağır bronşiyolit veya pnömoniye uzanan solunum yolu semptomları göstermektedirler [19].

Respiratuar sinsityal virüs genellikle enfekte kişilerin solunumsal salgıları ile direkt temas sonucu ya da kontamine cisimler aracılığıyla bulaşmaktadır [20]. Gözler ve burun RSV için temel giriş bölgeleri olup ev içi bulaşma oranının %45'lere vardığı belirtilmektedir. Enfeksiyon açısından özellikle risk altında olan gruplar, RSV epidemileri sırasında başka nedenlerle hastanede yatan bebekler ve bu çocuklara bakan hastane personeli.

2.1.3. Risk Faktörleri

Gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmaların sonuçları doğrultusunda prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebekler, altı aydan küçük bebekler, immün yetmezliği veya konjenital kalp hastalığı olan çocuklar ile kistik fibrozisli çocukların akut bronşiyolit enfeksiyonu sırasında daha ağır semptomlarının olabileceği ve bu hasta gruplarında mortalite ve morbiditenin daha yüksek olduğu kabul edilmektedir [21].

Gelişmekte olan ülkelerle ilgili veriler yetersiz olsa da bu bölgelerden yapılan çalışmalarda akut bronşiyolit nedeniyle hastaneye yatırılan çocuklardaki klinik seyrin gelişmiş ülkelere göre daha kötü olduğu gösterilmiştir. Bu çocukların genel olarak hastanedeki izlem sürelerinin daha uzun, hastaneye kabullerindeki vücut ağırlıklarının daha düşük ve 60 gün içinde hastaneye olan tekrar başvurularının daha fazla olduğu tespit edilmiştir [22].

Akut bronşiyolit sırasında daha ağır hastalık seyri ile ilişkilendirilen konakçı faktörleri arasında; prematürite, altı aydan küçük olmak, konjenital kalp hastalığı,

bronkopulmoner displazi, kistik fibrozis ve immün yetmezlik [23]; çevresel faktörler arasında; yoksulluk, kalabalık ortam, sigara dumanına maruz kalmak ve malnütrisyon yer alır [23]. Ayrıca birtakım genetik faktörlerin de ağır hastalık seyrine yatkınlık yaratabileceği düşünülmektedir [24].

Erkek çocuklarda solunum yolları çapının daha küçük olması nedeniyle akut bronşiyolit daha sık ve daha ağır şekilde görüldüğü, düşük kord kanı antikor titrelerinin, düşük doğum ağırlığının ve ikiz veya üçüz eşi olmak gibi durumların da genel olarak akut bronşiyolit gelişimine zemin hazırlayabileceği düşünülmektedir [25].

Prematüre bebeklerde RSV kazanılmasındaki en önemli risk faktörü immün sistemin yeterli şekilde gelişmemiş olmasıdır. Bu bebeklerde nötrofil hücreleri ve kompleman fonksiyonları nitelik ve nicelik olarak belirgin farklılık gösterirler [26]. Diğer bir sebep ise bu bebeklerde solunum yollarının henüz gelişmemiş olmasıdır [27].

Respiratuar sinsityal virüs enfeksiyonundaki T hücre ve sitokin cevapları henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Malignite, kemoterapi veya diğer immün yetmezlik durumlarıyla ilişkili olarak gelişen hücresel bağışıklık sistemindeki bozukluklar sebebiyle RSV bronşiyoliti bu hastalarda normal bir konakçıya göre çok daha ağır seyretmektedir [26, 28]. Normal çocuklarla veya sadece kortikosteroid tedavisi alan ve immün yetmezliği olmayan çocuklarla karşılaştırıldıklarında, immün yetmezliği olan çocukların yoğun bakım ünitesinde kalış sürelerinin çok daha uzun olduğu tespit edilmiştir. İmmün yetmezliği olup RSV ile enfekte olan hastaların sağlıklı çocuklara göre çok daha uzun bir süre virüs yaydıkları, bu durumun da diğer hastalar için risk yaratabileceği düşünülmektedir [28].

Hücresel immün yetmezliği olan hastalarda RSV enfeksiyonu immünolojik olarak sağlam çocuklarda gelişen RSV enfeksiyonundan oldukça farklıdır [28]. Solunum sistemi muayenesinde oskültasyonda inspiratuar ral bulgusu oldukça belirginken, *wheezing* daha geri plandadır. Bu hastalarda virüsün akciğerlerde yaygın ve persistan bir replikasyonu söz konusudur. Histolojik olarak incelendiğinde pnömoni ile uyumlu olacak şekilde alveollarda yaygın eksuda birikimi dikkat

çekmektedir. Bu tablo akut bronşiyolitte görülen tablodan oldukça farklıdır. Akut bronşiyolitte alveollerin kısmen korunduğu peribronşiyol dokuların infiltrasyonu söz konusudur. RSV enfeksiyonu nedeniyle ölüm bu tür immün yetmezliği olan hastalarda daha sıktır. Kanser veya organ transplantı yapılan hastalarda, ağır kombine immün yetmezlikte ve *Human Immunodeficiency Virus (HIV)* enfeksiyonunda RSV beklenmedik şekilde ağır seyredebilir [29].

Kistik fibrozis hastalarında tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonların ilerleyici akciğer hasarına olan katkıları bilinse de başta RSV olmak üzere viral enfeksiyonların nasıl bir rol oynadıkları tam olarak bilinmemektedir. Hücresel ve humoral immün sistemdeki bozukluk, gecikmiş mukosilyer temizlenme, anormal enzim aktivitesi ve mikroorganizmalarla solunum yolu yüzey sekresyonları arasındaki ilişki konağın bakteri ve virüs enfeksiyonlarına olan yatkınlığını arttırmaktadır [30]. Prospektif yapılan bir çalışmada kistik fibrozis hastalarında geçirilen *PIV*, *RSV*, *influenza* ve *adenovirüs* enfeksiyon sıklığının iki yıllık bir izlem sırasında hastalığın ilerlemesi, klinik kötüleşme ve solunum fonksiyon testlerinde bozulma ile kuvvetli bir şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir [31].

2.1.4. Patofizyoloji

Bronşiyolit semptomları, virüsün bronşiyal epitelde yaptığı nekroza, mukus sekresyonundaki artışa ve submukozada neden olduğu hücre infiltrasyonu ile ödeme bağlıdır [3, 4]. *Respiratuar sinsityal virüs*, epitel hücrelerinde çoğalıp, sitolitik değişikliklere neden olmaktadır. Hücre membranlarının füzyonu, intrasellüler köprü oluşumu ve sonuçta multinükleer dev hücrelerin oluşumu ile hücreden hücreye geçerek alt solunum yollarına ulaşmaktadır. Büyük hava yolları da etkilenebilmekle birlikte patolojik değişiklikler esas olarak küçük hava yollarında ortaya çıkmaktadır [32, 33]. Viral replikasyonu takiben enflamatuvar mediyatör salınımı epitel hücrelerinde nekroz ve lizise neden olmaktadır. Epitelyal nekroz ile eş zamanlı olarak, lenfositler, plazma hücreleri ve makrofajlar peribronşiyal mesafeye ve epitel hücreleri arasındaki alana göç etmektedirler [34-36]. Akut enflamatuvar cevap sonucu submukozal bölgede ödem, kollajen ve elastik dokuda bozulma olmaksızın havayolu konfigürasyonunda değişim ve solunum yollarında tıkanma ortaya çıkmaktadır. Solunum yollarındaki ödem,

lümene dökülen hücresel artıklar, siliya kaybı ve artmış mukus sekresyonu, sert tıkaçların oluşumuna ve lümen içi tıkanmaya neden olmaktadır. Solunum yolundaki kısmi tıkanıklık küçük akciğer ünitelerinde "*check-valve*" mekanizmasına neden olup, distal akciğer alanlarında havalanma artışına yol açmaktadır. Tam tıkanmalar ise atelettazi ile sonuçlanmaktadır [3, 19, 34].

Patolojik değışiklikler akciğerlerde normal gaz değışimini bozmakta, ventilasyon/perfüzyon uyumsuzluğu erken evrede hipoksemiye neden olmaktadır. Ağır hastalar dışında CO₂ birikimi genellikle oluşmamaktadır. Küçük solunum yollarında viral enfeksiyonun bölgesel etkileri yanında birçok anatomik faktör de bronşiyolitli bebekte sık görülen solunum yolu daralmalarına zemin hazırlamaktadır. Küçük çocuklarda periferik solunum yollarının darlığı, kolay tıkanmalarına neden olmaktadır. Süt çocuklarında solunum yollarında sekresyon yapan çok sayıda müköz bez bulunmaktadır. Solunum yolu mukozası gevşektir. Böylece daha kolay submukozal ödem oluşmaktadır. Bebek akciğerinde Kohn delikleri sayısı az olup, olgun değillerdir. Bu nedenle kollateral ventilasyon erişkinden daha az etkili olmaktadır. Havalanma fazlalığı ve atelettazi daha kolay gelişmektedir [4, 33, 34, 36].

Semptomların başlamasından sonraki günler içinde histolojik iyileşme oluşmaya başlamaktadır. Fakat siliyalı epitel hücreleri genellikle iki haftadan önce görünmemektedirler. Makrofajlar, mukus tıkaçlarını temizlerler. Salgı bezlerinin hacminde ve goblet hücrelerinin sayısında artış ile kas hipertrofisi görülebilmektedir. Tam histolojik iyileşme için 4-8 hafta gerekmektedir. Bronşiyolitteki patolojik değışiklikler gaz değışiminde bozukluğa yol açmaktadırlar. Bu da hastalığın ciddiyeti ile orantılı olmaktadır. Bir çalışmada, RSV bronşiyoliti nedeniyle hastaneye yatırılan süt çocuklarının tümünde uzamış ve orta derecede hipoksemi saptanmıştır [1, 3, 35]. Havayolu tıkanması ve atelettazisi nedeniyle alveoler ventilasyon ile kapiller perfüzyon arasındaki uyumsuzluk sonucu hipoksemi gelişmektedir. Yeterince havalanmayan alveoller iyi fonksiyon gören alveollerce kompanse edildiğinden, süt çocuklarının çoğunda hiperkapni gözlenmez. Viral enfeksiyon sonrası gelişen bronş aşırı duyarlılığı ve bronkospazm süt çocukları arasında farklılıklar göstermektedir. Bu da tedaviye

yanıtı ve klinik gidişi etkilemektedir. Bütün bu farklılıkları açıklamaya çalışan değişik mekanizmalar ileri sürülmüştür.

2.1.5. Klinik Bulgular

Hastaların çoğunluğu hastalık öncesinde hafif üst solunum yolu hastalığı olan daha büyük çocuklar veya erişkinler ile temas öyküsü vardır. Temastan sonra kuluçka süresi viral etkenlere göre değişir. İlk bulgular seröz burun akıntısı, hapşırık, iştahsızlık, öksürük, subfebril veya çok yüksek olabilmekle birlikte genellikle 38,5-39°C arası ateş gibi üst solunum yolu enfeksiyonu şeklinde başlar [36, 37].

Üst solunum yolu enfeksiyonu semptomlarının başlamasından yaklaşık 1-3 gün sonra hızlı solunum, hışıltı, öksürük, beslenme güçlüğü ve dispne gibi alt solunum yolu enfeksiyon bulguları oluşmaya başlar. Hastalığın ilerlemesi ile burun kanadı solunumu, interkostal ve subkostal çekilmeler oluşur. Semptomlar 2-3 günde pik yapar, eğer hastalık hafif ise, bu semptomlar daha fazla ilerlemez ve 7-10 gün içerisinde giderek azalır, ancak öksürük iki-üç hafta siliyaların rejenerasyon zamanına kadar sürebilir. Küçük süt çocuklarında hastalığın erken döneminde apne görülebilir [38]. Apne nadiren birkaç günden daha fazla sürer ve bunların yaklaşık %10 entübasyon ve mekanik ventilasyon gerektirir [39].

Süt çocuklarında distal havayolu çaplarının küçüklüğü nedeniyle hışıltı daha sıktır. Hızlı solunum her zaman hipoksemi ve karbondioksit birikimi ile korele olmadığı için pulse oksimetre (okijenölçer) kullanılmalı ve noninvaziv karbondioksit ölçümü yapılmalıdır. Hızlı solunum olmaması süt çocuğunda ASYE olmadığı yönünde önemli bir göstergedir. Akciğerlerin havalanma artışına ya da kalp yetmezliğine bağlı karaciğer ve dalak aşağıya doğru itilir ve ele gelebilir [15, 36].

Bazı süt çocuklarında akut solunum yolu enfeksiyonları (ASYE) bulgularının yanı sıra rinit, konjonktivit, otitis media eşlik edebilir. Ağır vakalarda siyanoz görülebilir, bronşiyoler obstrüksiyon tam olduğunda solunum sesleri çok zorlukla duyulur [36]. Bastien ve ark.'nın çalışmalarında HBoV saptanan hastalarda %78

öksürük, %67 ateş, %28 gribal semptomlar, %44 boğaz ağrısı, %22 baş ağrısı, %17 bulantı, %11 kas ağrısı saptamışlardır [40]. Chuang ve ark.'nın yaptıkları çalışmada *HBoV* saptanan hastaların ortak klinik belirtilerinin öksürük, ateş ve burun akıntısı olduğunu görmüşler [41]. Yan Hua-Jie ve ark.'nın yaptıkları çalışmada en sık öksürük, ateş, hırıltı saptamışlar, insan bocavirüs ve *RSV* ile enfekte hastalar arasında hırıltı sıklığında anlamlı bir fark saptanmamıştır [42]. Farklı virüslerin sebep olduğu bulguların klinik olarak ayırd edilmesi güçtür. Solunum yolu virüsleri genel olarak aynı aylarda ve enfeksiyona yatkın popülasyonda hastalığa neden olduğu için koenfeksiyonlar sık görülür. Bununla birlikte koenfeksiyonların daha ciddi hastalığa yol açıp açmadığı tartışmalıdır. Özellikle *RSV*, *influenza* ve *hMPV*'nin karşılaştırıldığı çalışmalarda dispne, hipoksemi, beslenme güçlüğü ve hospitalizasyon ihtiyacının *RSV* enfeksiyonunda daha sık olduğu görülmüştür [43].

2.1.6. Tanı

Akut bronşiyolit tanısı tipik öykü ve fizik muayene bulgularının ön planda olduğu klinik bir tanıdır [44]. Akut bronşiyolit tanısında özgül bir test veya tanıyı doğrulayacak ve klinik olarak benzer diğer tanıların dışlanmasını sağlayacak altın standart bir test mevcut değildir [44]. Hastalığın hafif, orta ve ağır şiddetli olarak sınıflandırılması tedavi yaklaşımı, klinik izlem ve tedaviye verilen cevabın değerlendirilmesinde gereklidir. Akut bronşiyolitte hastalık şiddetinin sınıflandırılması Tablo 2.2'de verilmiştir [45].

Tablo 2.2. Akut bronşiyolitte klinik ciddiyet sınıflaması.

Beslenme	HAFİF	ORTA	AĞIR
	İyi	İştahsız	Beslenmez
Apne	Yok	Yok	Var
Siyanoz	Yok	Olabilir	Var
Solunum sayısı/dakika	<50	50-70	>70
Nabız sayısı/dakika	<140	140-160	>160
Retraksiyonlar	Hafif	Orta	Ağır
Oda havasında SaO ₂	>%93	%86-92	<%85
SaO ₂ > %93 için gerekli FiO ₂	Oda havası	0,21-0,4	>0,4

FiO₂: Solunan havadaki oksijen yüzdesi

SaO₂: Oksijen saturasyon değeri

Akut bronşiyolit tanısı sırasında yapılan laboratuvar testleri genellikle diğer tanıların dışlanması sırasında, ilk *wheezing* atağında, verilecek tedaviye karar verme aşamasında yapılmaktadır [44]. Klinik ve fizik muayene bulguları, hastanın yaşı ve toplumda RSV epidemisinin varlığı tanıda yardımcıdır. Hastalık şiddetinin değerlendirilmesinde detaylı bir hikaye almak her zaman olduğu gibi çok önemlidir. Eşlik eden hastalık durumları, prematüre doğum, kistik fibrozis ve bronkopulmoner displazi gibi kronik solunum yolu hastalıkları, nörolojik veya nöromusküler hastalıklar, kalp hastalıkları, immün yetmezlikler, enfeksiyöz temaslar, semptomların süresi ve ilerleyişi, bebeğin nasıl ve ne kadar sürede beslendiği, son 12-24 saat içinde bezini ıslatıp ıslatmadığı, sigara maruziyeti ve özellikle annede astım hastalığı olup olmadığı gibi ayrıntılar mutlaka öğrenilmelidir [12, 36, 46, 47].

Akut bronşiyolit sırasında direkt akciğer grafisi çekmek için kesin endikasyonlar olmayıp genel olarak radyoloji bulgularının hastalığın klinik şiddetini yansıtmadığı [48], direk akciğer grafisi çekmenin gereksiz yere antibiyotik kullanımına yol açabileceği kabul edilmektedir [49]. Yardımcı solunum tekniklerinin kullanıldığı hastalarda veya tanıda şüphe olması durumunda akciğer grafisinden faydalanılabilmektedir [50]. Direkt akciğer grafilerinde normal görünüm veya diyaframda düzleşme, peribronşiyol kalınlaşma, yama şeklinde veya yaygın atelektazi, segmental kollaps veya havalanma fazlalığı olabilir. Havalanma fazlalığı sık karşılaşılan bir radyoloji bulgusudur. Hastaların %25'inde konsolidasyon vardır. Yaygın intersitisyel infiltrasyon sık görülse de akut bronşiyoliti küçük solunum yolu obstrüksiyonunun olmadığı viral pnömoniden ayırırken havalanma fazlalığı bulgusu faydalı olabilmektedir [50].

Tam kan sayımı tetkiki daha sıklıkla bakteriyel enfeksiyonların dışlanması sırasında kullanılmaktadır. Akut bronşiyolit tanısında bu testin özgüllüğünün düşük olduğu saptanmıştır [44].

Pulse oxymetry (oksijenölçer) hastalığın şiddetinin değerlendirilmesi sırasında kullanılan oldukça faydalı ve invazif olmayan bir yöntemdir. Zaman zaman teknik birtakım sorunlar olsa da monitörde görülen kalp hızı ile hastanın kalp hızı uyumlu olduğu zaman elde edilen oksijen saturasyon değerleri doğru

kabul edilmektedir. Hastalık şiddetinin tespit edilmesi sırasında arteriyel kan gazı örnekleme faydalı olabilmektedir. Özellikle *pulse oxymetry*'deki değerlerin net olarak okunmadığı, solunum yorgunluğuna işaret eden belirti ve bulguların ortaya çıktığı ve oksijen desteğine duyulan ihtiyacın uzadığı durumlarda arteriyel kan gazı örnekleme yapılmalıdır. Kısmi karbondioksit basıncı normalde 30-35 mmHg iken bu değerin 45-55 mmHg olması solunum yetmezliğinin geliştiğinin işareti olabilir. Bunun yanısıra kısmi oksijen basıncı da hastalık şiddetinin değerlendirilmesinde kullanılan bir parametre olup kısmi oksijen basıncının 66 mmHg'nın altında olduğu hastalarda solunum yetmezliği açısından çok dikkatli olmak gerekmektedir [51].

Yayınlanan bazı kanıta dayalı pratik uygulamaların yer aldığı rehberlere göre, akut bronşiyolit en sık etkeni olan RSV'nin laboratuvar koşullarında gösterilmesi rutin bir uygulama olmasa da son zamanlarda RSV ve diğer solunum yolu virüsleri nazofarengeal aspirasyon örneklerinde immüno Floresan yöntemiyle hızlı bir şekilde tespit edilmeye başlanmıştır. Respiratuvar virüslere karşı etkili antiviral ilaçların bulunması ve kullanılmaya başlanmasıyla viral etken etiyojik tanı giderek daha da yararlı olmaktadır. *Respiratuvar sinsityal virüs* enfeksiyonuna eşlik eden ağır bakteriyel enfeksiyon sıklığının düşük olması nedeniyle özellikle iki aydan küçük, yüksek riskli hastalarda RSV antijeninin hızlı bir şekilde tespit edilmesi, bu hastalarda gereksiz şekilde yapılacak olan sepsis değerlendirme sıklığını da azaltabilmektedir [51, 52].

Nazofarengeal aspirasyon örneklerinden oldukça yüksek özgüllüğü ve duyarlılığı olan direkt veya indirekt immüno Floresan yöntemleriyle veya daha az duyarlı olan *enzyme linked immunosorbent assay (ELISA)* yöntemiyle RSV tespit edilmesi tanıda oldukça yardımcıdır. Bu testler hem oldukça hızlı hem de ucuz oldukları için kullanımları pratik yarar sağlamaktadır. Ancak özellikle mevsim dışı ve düşük prevalanslı dönemlerde özgüllük ve duyarlılıklarının göreceli azaldığı bilinmelidir. Hücre kültürleri klinik olarak faydalanılamayacak şekilde dört-beş gün gibi uzun bir süre içinde sonuç vermektedir [50, 51].

Respiratuvar sinsityal virüs ile enfekte hastaların bu tür testlerle tespit edilmesi ve bu hastaların diğer hastalardan izole edilmesi yoluyla daha sıklıkla

RSV mevsimi sırasında görülen nazokomiyal enfeksiyonların sıklığında azalma olacağı düşünülmektedir. Yine de bu stratejinin çocuklardaki nazokomiyal RSV enfeksiyonu yayılımını önlediği ile ilgili kanıta dayalı veriler mevcut değildir [53]. Enfeksiyon kontrol politikasıyla ilgili daha akılcı bir yaklaşım; akut alt solunum yolu enfeksiyonu geçirmekte olan her çocuğun etken ne olursa olsun izole edilmesi şeklinde olacaktır [44].

Serolojik yöntemler küçük çocuklardaki serolojik cevabın zayıf olması ve serokonversiyonun haftalar içinde gelişmesi nedeniyle akut bronşiyolit tanısında çok uygun olmayacaktır [51]. Antikor cevabında beklenen titre artışı iki-dört hafta içinde olacağından tanı sırasında faydalı değildir. Aynı zamanda gösterilmiş respiratuar virüs enfeksiyonlarının %10-30'u serolojik testler yönünden negatif olabilmektedir.

2.1.7. Ayırıcı Tanı

Bronşiyolit, başta yabancı cisim aspirasyonu, kistik fibrozis ve astım olmak üzere hışıltı ile birlikte seyreden pek çok hastalıkla karışabilmektedir. İyi alınmış bir öykü ve dikkatli bir fizik bakı ile birlikte yapılan laboratuvar testleriyle tanıya büyük ölçüde ulaşılabilir [3, 54].

Ayırıcı tanı için ilk olarak solunum sıkıntısının alt solunum yolundan mı, yoksa üst solunum yolundan mı kaynaklandığını tespit etmek gerekmektedir. Üst solunum yolu obstrüksiyonlarında inspiratuvar zorlukla beraber, burun kanadı solunumu, interkostal çekilmeler ve stridor da gözlenebilmektedir. Hışıltı, solunum yolundaki daralmaya, bronkospazma, sekresyona, enflamasyona, yapısal değişmelere ve dıştan basılara bağlı ortaya çıkmaktadır. Büyümüş adenoidler, krup, epiglottit ya da yabancı cisim aspirasyonuna bağlı solunum sıkıntısı görülebilmektedir. Alt solunum yolu tıkanmalarının başlıca bulgusu hışıltı olup, burun kanadı solunumu ile göğüs retraksiyonları daha ileri dönemlerde görülmektedir [55].

Bronşiyolit ayırıcı tanısında süt çocuklarında hışıltı nedenleri düşünülmelidir (Tablo 2.3). Hışıltı, alt hava yollarında çeşitli nedenlere bağlı olarak oluşabilen daralma ile ortaya çıkan, özellikle soluk verme sırasında kulakla da duyulabilen,

değişik yoğunlukta uzamış müzikal bir sestir. Süt çocuklarında ve küçük çocuklarda bu tablo, bronşiyal astım ile benzerlik gösterdiğinden ve/veya ilişkili olabileceğinden önemlidir. Süt çocukları ve küçük çocukların anatomik ve fizyolojik özellikleri nedeniyle bu yaş grubunda solunum yollarında tıkanıklık kolayca gelişmekte olup, buna bağlı hışıltı duyulabilmektedir. Küçük çocuklarda hışıltılı solunuma yol açan nedenler doğumsal veya edinsel olarak gruplanabileceği gibi, intramural, intraluminal ve ektramural olarak da sınıflandırılabilir. Bu etiyolojik nedenler arasında astım, akciğer enfeksiyonları, bronşiyolit ve yabancı cisim aspirasyonları ön planda düşünülmelidir [56].

Süt çocukları ve küçük çocuklarda hışıltılı ataklar yineleyebilmektedir. Bu durum, havayollarındaki aşırı duyarlılık ile açıklanmaktadır. Bu duyarlılığı tetikleyen en önde gelen neden viral enfeksiyonlardır. Sigara dumanı ve hava kirliliği de yineleyen hışıltılı solunum ataklarına neden olabilmektedir [56].

Tablo 2.3. Süt çocuğunda hışıltıya yol açan nedenler [34]

Önceden sağlıklı süt çocuklarında hışıltı nedenleri	Predispozan faktörlerin varlığında süt çocuğunda hışıltı nedenleri
Akut bronşiyolit	Bronkopulmoner displazi
Bronşiyal astma	Kistik fibrozis
Pnömoni	Nöromusküler hastalık
Boğmaca	Reaktif solunum yolu hastalığı
Aspirasyon pnömonisi	Gastroözefageal reflü
Alerjik reaksiyon	Bronşektazi
Toksik madde inhalasyonu	Silier diskinezi sendromu (immutil siliya sendromu)
Paraziter enfeksiyonlar	İmmün yetmezlik
Salisilat zehirlenmesi	Anatomik defektler
	Kardiyovasküler
Asidoz	—Konjenital kalp hastalığı
	—Konjestif kalp yetmezliği
Anemi	—Pulmoner hipertansiyon
Yüksek ateş	—Vasküler halka
Hava yollarına dıştan bası	Solunum yolu
—Mediastinal kitle	—Trakeoözefageal fistül
—Büyümüş lenf nodu	—Bronşiyal stenozis
Viral miyokardit (konjestif kalp yetmezliği)	—Akciğer kistleri
İnek sütü alerjisi	—Amfizem

Akut bronşiyolit ile en çok karışan klinik tablo astım atağıdır. İlk bronşiyolit atağında bu ayrımı yapmak zor olmakla birlikte, yineleyen hışiltı epizotları, öncesinde viral enfeksiyon bulgularının olmaması, ailede atopi ve astım öyküsünün bulunması, ekspiryumun aşırı uzaması, eozinofili ve tek doz verilen bronkodilatatör ilaca iyi yanıt alınması astım tanısını kuvvetle desteklemektedir. Üçten fazla bronşiyolit atağı geçiren çocukların, özellikle ailede atopi öyküsü de varsa, astım yönünden değerlendirilmeleri önerilmektedir (Tablo 2.4) [57].

Tablo 2.4. Bronşiyal astım ve bronşiyolitın karşılaştırılması

	Bronşiyal astım	Bronşiyolit
Etiyoloji	Virüs, alerjen, egzersiz	Virüs
Yaş (yıl)	2-5	2 ve daha küçük
Hışiltı başlangıcı	Ani	Yavaş
Hışiltı tekrarı	Tipik	%40
Dinleme bulgusu	Ekspiratuvar hışiltı, sibilan ral ve ronkusler	İnspiratuvar ve ekspiratuvar hışiltı, sibilan ral, ronkus ve krepitan raller
Bronkodilatatöre yanıt	Belirgin	Sonuç değişken
Nazal eozinofili	Belirgin	Yok
IgE	Belirgin artar	Artabilir
Ailede atopi öyküsü	Sık	İki atak altında ender

İki yaşın altındaki çocukların bronşiyolit ataklarının %42'sinden viral enfeksiyonlar sorumlu olup, bunların başında da RSV gelmektedir. RSV enfeksiyonları sonrası, akut bronşiyolit normal seyrinden farklı olarak 1-2 hafta daha uzun süreyle hışiltı duyulabilmektedir. Bu “postbronşiyolitik hışiltı” olarak adlandırılmaktadır. Bronş aşırı duyarlılığı ve virüslerin solunum yollarında epitel harabiyeti yaparak alerjenlerin kolayca mukozaya ulaşip sensitizasyona yol açmalarına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Ayrıca virüsler Th₂ yanıtını arttırarak atopinin ortaya çıkmasında bir risk olarak rol oynamaktadırlar. Bu sonuçlar RSV bronşiyolitleri ile astım ilişkisini ortaya koymaktadır [57].

2.1.8. İzlem ve Tedavi

Hastalık şiddetinin değerlendirilmesi için dakika solunum sayısı, hışıltı, retraksiyonlar ve genel durumu dikkate alan bir skarlama sistemi kullanılmaktadır. Fizik bakıda cilt rengi (siyanoz vb.) ve hidrasyon durumu da dikkate alınmalıdır. Bu skarlama sistemine göre hastalık şiddeti 3 grupta değerlendirilmektedir [54]:

- **Hafif hastalık (1-3):** Bronşiyolitli olguda dakika solunum sayısı 45'in altında olup, ronküsler sadece stetoskopl ve ekspiryum sonunda duyulur. Retraksiyon görülmez [54].
- **Orta derecede hastalık (4-8):** Hastada dakika solunum sayısı 45–60 arasında olup, hışıltı stetoskopsuz olarak ekspiryumda duyulabilir. Olguda çekilme olmasına rağmen, siyanoz yoktur [54].
- **Ağır hastalık (9-12):** Hastada dakika solunum sayısı 60'ın üstündedir. Stetoskopsuz duyulabilen hışıltı vardır. Siyanoz, dehidratasyon ve ciddi solunum sıkıntısı gelişmiştir. Apne varsa skarlama yapılmaksızın olgu ağır olarak kabul edilmelidir [54].

Hastaneye yatış ölçütleri ise;

1. Radyolojik olarak atelektazi / konsolidasyon varlığı,
2. Altta yatan doğumsal kalp hastalığı, bronkopulmoner displazi, kistik fibrozis, immün yetmezlik vb. hastalığı olanlar,
3. Ciddi hastalık varlığı (apne, siyanoz, solunum sıkıntısı, bradikardi, taşikardi, toksik genel görünüm, ağızdan beslenememe)

Orta derecede hastalığı olan bebekler poliklinikte veya acil polikliniğinde ayakta tedavi ile izlenebilirler. Skoru 3 ve altına düşenler eve gönderilir. Düzelmeye yoksa hastaneye yatırılmaları gerekmektedir [54, 58].

2.1.9. Akut Bronşiyolitte Beslenme ve Sıvı Tedavisi

Çocuklarda hidrasyonunun sağlanması ve beslenmesinin devamı çok önemlidir. Hastanede izlenen hastalarda aşağıdaki durumlardan birinin varlığında geçici olarak ağızdan beslenmeye ara verilmelidir:

1. Solunum sayısı dakikada 60'ın üzerinde direniyorsa,
2. Persistan kusmalarda,
3. Oksijen tedavisine rağmen, beslenme sırasında oksijen saturasyonu %90'ın altına düşüyorsa,
4. Emme, yutma ve nefes alma eşgüdümlü yapılamıyor, solunum sıkıntısı artıyorsa. Bu bulgular düzelince en kısa sürede yeniden ağızdan beslenmeye başlanmalıdır.

Özellikle dekstrozu ve yarım serum fizyolojik konsantrasyonundaki sıvılar tercih edilmeli ve idamenin üçte ikisi olacak şekilde kısıtlı sıvı verilmelidir. Parenteral sıvı verilen hastalara serum elektrolit kontrolü yapılmalı ve aldığı sıvı ona göre tekrar gözden geçirilmelidir [59].

2.1.10. Akut Bronşiyolitte Klinik Sınıflandırmaya Göre Tedavi Planı

Hafif Bronşiyolit: Hafif bronşiyoliti olan bebeklerin tedavisi evde yapılabilmektedir. Aileye beslenmenin önemi ve solunum sıkıntısı semptomları anlatılıp, yakın dönemde kontrole çağrılmak üzere bebek eve gönderilebilmektedir. Aileye sık el yıkanmasının ve bebeğin ayrı tutulmasının önerilmesi ile diğer bireylere bulaşma önlenilecektir. Tedavide salbutamol şurup verilerek (0.15 mg/kg/doz, günde 3 kez), iki gün sonra kontrole çağrılmalıdır. Bebek tekrar muayene edilerek, ronküslerinde azalma varsa salbutamol şurup tedavisinin kesilebileceği önerilmektedir [58, 60, 61].

Orta Derecede Bronşiyolit: Orta derecede bronşiyoliti olan bebekler ayaktan izlenebilmekle birlikte, oksijen saturasyonları %92'nin altındaysa nazal oksijen desteği verilmelidir. Salbutamol (0.15 mg/kg/doz), 2,5 cc serum fizyolojik içinde

nebulizer cihaz ile veya inhale formda uygun aracı (spacer) ile verilmektedir. Bu tedavinin sonunda hastalık derecesi hafiflerse, evde tedavi önerilerek olgu sık aralıklarla izlenmelidir. İzlemde hastanın klinik skoru 4 veya üzerine çıkarsa, hastaneye yatırılmalıdır. Hastaneye yatırılan hastaların salbutamolden fayda gördüğü düşünülüyorsa 4–6 saatlik aralarla nebulize olarak devam edilebilmektedir. Kortikosteroidlerin (inhale formları dâhil) tedavide yeri tartışmalıdır. Orta derecede hastalığı olan, bronkodilatatörle tedaviye yanıt alınamayan ve yineleyen bronşiyolit atağı olan bebeklerde antienflamatuvar etkisinden faydalanmak için 1–2 mg/kg/gün dozunda, 2–3 gün boyunca oral denenebilmektedir. Ağır RSV bronşiyoliti nedeniyle hastaneye yatırılan bebeklerde bir hafta boyunca uygulanan sistemik prednizolon tedavisinin hastaneye yatış süresini ve semptom skorunu azalttığı gösterilmiştir [62].

Ağır Bronşiyolit: Hastalar imkan varsa yoğun bakım ünitelerine yatırılarak tedavi edilmelidir. Bunda amaç, bebeğe sıvı ve oksijen desteği vermek, olası komplikasyonlar açısından izlemek ve tedavi etmektir. Bebeğin oksijen saturasyonu izlenmeli, ağır solunum sıkıntısı olan hastalarda ise arteriyel kan gazı ölçümleri yapılmalıdır.

Oksijen saturasyonu %92'nin altındaysa, oksijen saturasyonunu bu değerin üzerinde tutacak minimum düzeyde nemlendirilmiş oksijen desteği verilmelidir. Ateş, hem oksijen gereksinimini artırdığından, hem de solunumu hızlandırdığından düşürülmelidir. Dehidratasyonu olan ve ağızdan beslenemeyen bebeklere kalp yetmezliği bulgularına dikkat edilerek damar içi sıvı desteği yapılmalıdır [3, 4, 63].

Ribavirin ve Heliox'un yapılan çalışmalarda, ağır akut bronşiyoliti olan ve mekanik ventilatörde izlenen vakalarda klinik faydası gösterilmiştir. Ağır bronşiyoliti olup mekanik ventilatöre bağlanan ve diğer tedavilerden fayda görmeyen hastalara sürfaktan da denenebilmektedir [5, 64]. Mekanik ventilatöre bağlanması gereken hastalara ekspiryum için yeterli zaman bırakılmalıdır. Bunlarda barotravmayı önlemek için pH 7.25'in üzerinde tutulacak şekilde PaCO₂'nin yüksek kalmasına izin verilebilmektedir [45].

Akut bronşiyolit, çoğu hastada hafif geçirilen ve kendi kendini sınırlayan bir hastalıktır. Hastalığı daha ağır geçirenlerde oksijen ve sıvı desteği ile komplikasyonların izlem ve tedavisi yeterli olmaktadır [65]. Bugün için elimizdeki kanıtlarla bronkodilatör, kortikosteroid ve inhale epinefrinin tedavide iyileştirici etkisinin olmadığı düşünülmektedir. Ancak çalışmaların sayısı ve kalitesi arttıkça akut bronşiyolitte tedavi yaklaşımları da değişecektir.

2.1.11. Doğal Seyir ve Prognoz

Önceden sağlıklı olan bronşiyolitli süt çocuğu hastalığı genellikle hafif ya da orta şiddette geçirmektedir. Üst solunum yolu enfeksiyonu benzeri bulgular 24–48 saat devam eder. Tipik bronşiyolit semptomları 2-3. günlerde doruğa çıkıp, 7–10 gün içerisinde giderek azalır. Fakat öksürük haftalarca devam edebilmektedir. Hastanede yatan çocukların %7'sinde hastalık çok ciddi seyredebilmektedir. Belirgin hava açlığı, apne ve solunumsal asidoz görülebilmektedir. Hastanede ortalama yatış süresi 3-4 gündür. Fakat 4–6 haftalıktan küçük bebeklerde hastalık daha şiddetli seyrettiğinden, hastanede yatma süresi daha uzun olabilmektedir. Bu yaş grubunda enfeksiyona aynı viral etkenler neden olmakla birlikte, apne ve pnömoni gibi bulgular daha sık görülmekte olup, mortalite %1'den azdır. Ölüm nedenleri arasında apne, dekompanze solunumsal asidoz ve ciddi dehidratasyon sayılabilmektedir. Altta yatan kardiyopulmoner hastalığı olanlarda, bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda, kistik fibrozisli hastalarda, bronkopulmoner displazisi olanlarda ve prematür bebeklerde bronşiyolit daha ağır seyreder, komplikasyon riski ve mortalite daha yüksektir [1, 3, 63, 66]. Bu hastalar daha fazla yoğun bakım izlemi ve mekanik ventilasyon tedavisi gereksinimi göstermektedirler. Mortalite sıklığı %30'lara ulaşmaktadır.

Bronşiyolit'in komplikasyonları arasında solunum yetmezliği, hipoksi ve hiperkapniye bağlı merkezi sinir sistemi bulguları, uygunsuz antidiüretik hormon (ADH) salınımı, miyokardit ve bronşiyollerin rejenerasyonu sırasında granülasyon dokusunun fazla miktarda oluşması sonucu tıkanmaların görüldüğü bronşiyolit'is obliterans sayılmaktadır [4].

Bronşiyolitler sonrası yineleyen hışıltı atakları görülebilmektedir. Akut bronşiyolit sonrası bronş aşırı duyarlılığının %60'lara varan oranlarda geliştiği bildirilmiştir. Bronşiyolit geçiren çocuklarda, bronşiyolit sonrası bronş aşırı duyarlılığının gelişmesinde bazı risk faktörleri etkili olmaktadır. Bunlar ailede astım ve allerji öyküsü, bronşiyolitinin ilk epizodunun uzun ve şiddetli olması, yüksek titrede RSV spesifik *IgE* üretimi, çocuğun solunum yollarının doğuştan dar olması ve ebeveynlerin sigara içiyor olması şeklinde sıralanabilmektedir. Özellikle pasif sigara içimi, yineleyen bronşiyolitte en önemli risk faktörleri arasında yer almaktadır [67]. Üçten fazla bronşiyolit atağı ile çocukta ve ailede atopi öyküsü varsa, hasta astım yönünden değerlendirilmelidir [4, 36, 68].

Yapılan birçok çalışmada, süt çocuğunda RSV enfeksiyonu ve bronşiyolitinin, ileri yaşamda hışıltıya yol açtığı; RSV bronşiyolitinin başlangıcındaki RSV-spesifik *IgE* cevabının tekrarlayan hışıltı gelişimini tahmin etmede yararlı olabileceği gösterilmiştir [3]. Welliver ve ark. bronşiyolit nedeniyle hastanede yatan hastalar arasında yaptıkları çalışmada, ileri yıllarda başlangıçta yüksek RSV-spesifik *IgE* seviyesi olanların %70'inde, başlangıçta düşük RSV-spesifik *IgE* olanların ise %20'sinde tekrarlayan hışıltı atakları saptamışlardır [69].

Bronşiyolit nedeniyle hastaneye yatırılan çocuklarda 10 yıl sonra, semptomsuz dönemde, akciğer fonksiyon testlerinde anormallikler saptanabilmektedir. Diğer çalışmalarda, alt solunum yolu enfeksiyonlarını takip eden 7-8 yıl süresince yapılan kontrollerde, solunum fonksiyonlarında belirgin farklılıklar rapor edilmiştir [55].

2.2. Bordetella Pertussis

2.2.1. Tarihçe

Lapin'e göre boğmaca ile ilgili veriler Avrupa'da, 1540 yılına kadar uzanmaktadır. Ayrıca Lapin, Nils Rosen von Rosenstein'ın hastalığın 1414'de Fransa'da başladığına dair yazılarına da değinmektedir. Bahsedilen ilk epidemi 1578 Paris epidemisi ve Guilloume de Baillou tarafından anlatılmıştır. Sydenham, 1679'da hastalığı ayrıntılı olarak tarif edip “*pertussis*” (şiddetli

öksürük) olarak adlandırmıştır. Bordet ve Gengou 1900'de boğmacalı bir hastanın balgamının mikroskopik incelemesinde bakteriyi görmüş, 1906'da *Haemophilus pertussis* olarak *Bordetella pertussis*'in izolasyonunu bildirmişlerdir. Benzer klinik tabloyu oluşturan *Bordetella parapertussis* ise 1930'larda Eldering ve Kendrick ile Bradford ve Slavin tarafından tanımlanmıştır. Tüm dünyada endemik ve epidemik bir hastalık olan boğmacanın kontrol altında tutulması için tam hücreli boğmaca aşılı 1940'lardan itibaren kullanılmaktadır [70].

2.2.2. Epidemiyoloji

Bordetella pertussis'in tek konakçısı insandır ve çevrede uzun süre canlı kalamaz. Bakteri, insandan insana damlacık yoluyla bulaşır. Bulaştırıcılık kataral dönemde en fazladır ve sonra azalmakla birlikte üç haftaya kadar uzayabilir. *Bordetella pertussis* yüksek derecede bulaşıcıdır, duyarlı kişilerde atak hızı maruziyet şekline göre %50-100'dür. Yakın mesafeden aerosol damlacıklarına maruz kalan duyarlı bebeklerde atak oranı %100'e yakındır. [71-73]. Boğmaca tüm dünyada endemik bir hastalıktır. Önemli sayıda duyarlı bireyin birikmesi ile 3-5 yılda bir beliren epidemileri görülür. Olgular Temmuz-Ekim ayları arasında artış gösterir [74].

Boğmaca aşıya rağmen gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde problem olmaya devam etmektedir. Aşı öncesi dönemde 1922-1948 yılları arasında boğmaca Amerika Birleşik Devletleri'nde bulaşıcı hastalıklara bağlı en önde gelen ölüm sebebi idi. Aşının yaygın kullanılması olgularda %99'dan fazla azalma sağlamıştır [73]. Dünya çapında her yıl yaklaşık 16 milyon boğmaca vakası görülür ve 195000 ölüme neden olur [8].

Tanı zorlukları, boğmacanın ön tanıda akla gelmemesi, özellikle büyük çocuklar ve erişkinlerdeki atipik enfeksiyon formu ve bildirim yetersizliği nedeni ile *Bordetella pertussis* enfeksiyonunun gerçek insidansının saptanması güçtür. Ülkemizde de gerçek boğmaca insidansının bildirilenden yüksek olduğunu gösteren çalışmalar vardır. İki haftadan uzun süre öksüren 0-16 yaş grubu hastalarda 2008 yılında yapılan bir çalışmada %16,9 oranında boğmaca saptanmıştır [75]. Başka bir çalışmada Samsun, Antalya ve Diyarbakır'da 2005 yılında %12,5 oranında akut

boğmaca enfeksiyonu saptanmıştır [76].

Respiratuar sinsityal virüsü (RSV) veya influenza gibi diğer solunum yolu patojenlerinin eşlik ettiği hastalarda boğmacanın teşhisi zor olabilir. Bu hastalarda, boğmacanın akut solunum yolu belirtileri bronşiyolit veya diğer nonspesifik akut solunum yolu enfeksiyonu belirtileri ile örtüşebilir. Yapılan çalışmalarda bronşiyolit ve *Bordetella pertussis* birlikteliği Tablo 2.5’de gösterilmiştir.

Tablo 2.5. Akut bronşiyolit tanılı hastalarda *Bordetella pertussis* ve RSV koenfeksiyon oranları

Yazar	Çalışma Yılı	Hasta Sayısı	Hasta Yaşı	<i>B. pertussis</i> n (%)	BP-RSV Koenfeksiyonu	<i>Bordetella pertussis</i> Klinik Bulguları
Frühwirth	1995-1998	183	< 18 yaş	71 (%38,8)	-	-
Greenberg	1998-2001	74	< 12 ay	11 (%15)	6 (%54)	Hayır
Crowcroft	1999-2000	142	< 5 ay	33 (%23)	11 (%33)	Hayır
Moore HC	2000-2005	1669	< 9 yaş	354 (%21,2)	-	-
Nuolivirta K	2001-2004	205	< 6 ay	12 (%8,5)	8 (%67)	Hayır
Guinto-Ocampo	2001-2005	141	< 12 ay	18 (%13)	-	Hayır
Cosnes –Lambe	2005-2006	126	< 4 ay	19 (%15)	14 (%73)	Hayır
Korppi M	2005-2006	117	< 6 ay	9 (%8)	7 (%78)	Hayır
Raya BA	2005-2006	309	< 24 ay	24 (%7,7)	16 (%67)	%43 uzamış öksürük
Miron D	2005-2006	465	< 24 ay	29 (%6,2)	-	-
Walsh PF	2005-2006	204	< 18 ay	0	0	Hayır
Pedro A	2007-2010	2207	< 24 ay	4 (%0,2)	2 (%50)	%2,4 uzamış öksürük
Jolien T	2007-2010	3074	> 18 yaş	93 (%3)	-	%37 uzamış öksürük
Korppi M	2008-2010	408	< 24 ay	0	0	Hayır
İvana PE	2009-2010	596	< 5 yaş	114 (%19,2)	15 (%13,1)	Hayır

2.2.3. Sınıflandırma

Bordetella cinsi, *Proteobacteria*’nın $\beta 2$ subdivizyonunda *Alcaligenaceae* ailesinde yer alır. *Bordetella pertussis*, *Bordetella bronchiseptica*, *Bordetella parapertussis*, *Bordetella avium*, *Bordetella hinzii*, *Bordetella holmesii*, *Bordetella trematum* ve *Bordetella petrii* olmak üzere sekiz tür tanımlanmıştır [74].

Bordetella petrii son tanımlanan *Bordetella* türüdür ve insan ya da hayvan konağı olmayan çevresel bir kökendir. Bu çevresel türün diğer *Bordetella* türlerinin

evrimsel öncüleri olduğu öne sürülmektedir [77]. *Bordetella pertussis* ve *Bordetella parapertussis*'in evrimsel öncülerinin *Bordetella bronchiseptica* olduğu düşünülmekte ve üç tür arasında önemli genetik benzerlik bulunmaktadır. *Bordetella pertussis* ve *Bordetella parapertussis* genetik mutasyonlar sonucunda farklı konak adaptasyonu ve patojenite geliştirmiştir [78].

2.2.4. Bordetella Cinsinin Tanımlanması

Bordetella türleri primer izolasyonda küçük, gram negatif kokobasillerdir. *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*, *Bordetella. holmesii* ve *Bordetella petrii* hareketsiz, diğer türler peritrik flagellaları ile hareketlidir. Hem aerobik hem anaerobik koşullarda üreme özelliğinde olan *Bordetella petrii* hariç hepsi zorunlu aerob bakterilerdir. Üreme sıcaklıkları 35-37°C'dir. Tümü katalaz olumludur. Aminoasitleri okside eder, fakat karbonhidratları fermente etmezler. Dışarıdan hemin veya nikotinamid adenin dinükleotide gereksinimleri yoktur. *Bordetella* türlerinin bazı metabolitlere ve toksik maddelere duyarlılıkları değişkendir. *Bordetella pertussis*'in üremesi yağ asitleri, metal iyonlar, sülfidler ve peroksitler gibi maddeler tarafından engellenir. Bakterinin izolasyonu; bu maddelerin etkilerini nötralize etmek için, kömür, iyon değişim resinleri veya %10-20 kan içeren ortamları gerektirir. Diğer *Bordetella* türleri ise bu toksik maddelere daha az duyarlıdırlar ve kanlı agar, çukulata agar ve MacConkey agar gibi rutin kullanılan besiyerlerinde üreyebilirler. *Bordetella* türlerinin üreme hızları değişkendir. *Bordetella pertussis* diğerlerine göre daha yavaş ürer [74].

2.2.5. Patogenez

Bordetella pertussis'in patogeneze sorumlu virülans faktörleri; toksinlerini (pertussis toksini (PT), adenilat siklaz toksini, dermonekrotik toksin ve trakeal sitotoksin), solunum sisteminin siliyalı epitel hücrelerine tutunmaya aracılık eden bileşenlerini (PT, filamentöz hemagglütinin (FHA), fimbria (FIM) ve pertaktin), lipopolisakkaritini (endotoksin) ve trakeal kolonizasyon faktörünü içerir [74].

Etkenin damlacık yoluyla alınmasından sonra FHA, fimbria tip 2 ve 3 ve pertaktin siliyalı respiratuvar epitel hücrelerine yapışmada önemlidir. Trakeal

sitotoksin, dermonekrotik faktör ve adenilat siklazın lokal epitel hasarına neden olduğu öne sürülmektedir. Epitel hasarı ise respiratuvar belirtileri oluşturur ve pertussis toksinin emilmesini kolaylaştırır. Pertussis toksin, bir kısmı hastalığın sistemik bulgularından sorumlu olan pek çok biyolojik aktiviteye sahiptir. Pertussis toksinin patogeneizde merkezi rol oynadığı ancak tek sorumlu olmadığı görülmektedir. Diğer *Bordetella* türleri de virülans faktörlerini eksprese ederler ancak PT *Bordetella pertussis*'e özgüdür [74].

2.2.5.1. Pertussis Toksin

Pertussis toksin sadece *Bordetella pertussis*'de bulunan önemli bir virülans faktörüdür. Adenozin difosfat-ribozilleşici aktivitesi olan 105-117 kDa moleküler ağırlıkta bir A-B toksindir. A alt ünitesi S1 polipeptidinden oluşur ve enzimatik aktivitesi olan toksik kısımdır. B alt ünitesi ise S2, S3, S4 (iki adet) ve S5 olmak üzere beş polipeptidten oluşan bir pentamerdir ve duyarlı hücrelere bağlanma ve A alt ünitesinin ökaryot hücre zarından transportundan sorumludur [74].

Toksinin dış membrandan salınması özelleşmiş pertussis toxin liberation (Ptl) proteinlerini gerektirir. Bu proteinleri kodlayan ptl genleri ve toksini oluşturan altı polipeptidi kodlayan ptxA ve ptxE genleri *Bordetella parapertussis* ve *Bordetella bronchiseptica*'da da bulunmaktadır. Ancak bu iki türde; ptx-ptl lokusları promoter bölgelerindeki mutasyonlar nedeniyle transkripsiyona uğramadığından, PT sadece *Bordetella pertussis*'e ait bir virülans faktörüdür [70].

Pertussis Toksin boğmacadaki birçok semptom ve bulgudan sorumlu tutulmaktadır. Diğer biyolojik etkileri pankreatik adacık hücre aktivasyonu sonucu hiperinsülinemi/hipoglisemi, lenfositoz ile birlikte lökositoz ve immün yanıtın modülasyonudur. Güçlü bir adjuvan olan PT, boğmaca aşılarında kullanılan ana bileşendir [70].

2.2.5.2. Adenilat Siklaz Toksin

Bordetella pertussis tarafından salgılanan 177 kDa'luk bir proteindir. Hemolizin ve adenilat siklaz aktivitesi olan iki kısımdan oluşur. Hemolizin aktivitesi olan bölüm hedef hücreye bağlanmadan ve adenilat siklazın sitozole

translokasyonundan sorumludur. Adenilat siklaz toksin ökaryot hücreye girdiğinde kalmodulin tarafından aktive edilir. Adenilat siklaz ile katalizlenen ATP'nin cAMP'ye dönüşümü, intrasellüler cAMP birikimine sebep olur. Toksin tüm hücrelere bağlanabilse de nötrofil, makrofaj ve dendritik hücrelere affinitesi daha yüksektir. Bu nedenle nötrofil kemotaksisini ve fagositozu inhibe ederek lokal immun yanıtı baskılar [79].

2.2.5.3. Dermonekrotik Toksin

Bordetella pertussis'in ilk tanımlanan virülans faktörlerindendir. Isıya duyarlı bir A-B toksindir. N-terminal bölgesi enzimatik aktif kısım, C-terminal bölgesi ise reseptöre bağlanan kısımdır. *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis* ve *Bordetella bronchiseptica*'da ~160 kDa'luk sitoplazmik tek polipeptid zincirleri şeklindedir. Fareler ve diğer laboratuvar hayvanlarında dermonekrotik toksin intradermal yolla uygulandığında lokalize nekrotik lezyonlar oluşturur; farelere düşük dozlarda intravenöz verildiğinde ise letaldir [70].

2.2.5.4. Trakeal Sitotoksin

Hücre duvar sentezi sırasında oluşan bir disakkarid-tetrapeptid monomeridir. Bu peptidoglikan fragmanı diğer bakterilerde *AmpG* adlı bir transmembran proteiniyle sitoplazmaya geri taşınırken *Bordetella* türlerinde fonksiyonel *AmpG* eksikliği nedeniyle çevreye salınır [70].

Silia hareketlerinin inhibisyonu, silialı hücrelerin itilip aradan çıkması, DNA sentezinin bozulması ve böylece hasarlı hücrelerin rejenerasyonunun bozulması trakeal sitotoksin'in etkileridir. Böylece respiratuvar ağacın normal temizlenme mekanizmalarını engeller, karakteristik boğmaca öksürüğüne yol açar. Ayrıca, trakeal sitotoksin interlökin-1 salınımına da neden olur [80].

2.2.5.5. Filamentöz Hemaglutinin

Filamentöz hemaglutinin 220 kDa'luk bir proteindir. Pertussis toksin ile birlikte *Bordetella pertussis*'in üst solunum yolu silialı hücrelerine ve ökaryotik hücrelere (in-vitro) adezyonunu düzenler; ayrıca eritrositleri aglutine eder.

Filamentöz hemaglutinin makrofajlara etki ederek *Bordetella pertussis*'in intrasellüler olarak yaşayabilmesini sağlar. Bu protein yüksek oranda immunojeniktir ve FHA'e karşı antikorlar bağışıklığa katkı sağlar [74, 81].

2.2.5.6. Fimbria

Bordetella pertussis, bir major (Fim2 veya Fim3) ve bir minör altbirimden (FimD) oluşan fimbrialara sahiptir. Moleküler ağırlıkları sırasıyla 22,5, 22 ve 40 kDa'dur. Bakterinin üç major (fim2, fim3, fimX) ve bir minör (fimY) fimbrial altbirim geni vardır ancak fimX ve fimY ekspresse edilmez. Fim23XY gen kümesi kromozoma dağılmış durumdadır. FimBCD gen kümesi fimbrial şaperonu, tutunma proteinini ve minör fimbrial altbirimi kodlar. Fimbria trakeal kolonizasyonda rol alır. Asellüler aşı çalışmalarında kullanılmaktadır [82].

2.2.5.7. Pertaktin

Bordetella türlerinde bulunan yüzey ilişkili hücre membran proteinleridir. *Bordetella pertussis*'de Pertaktin P.69, *Bordetella parapertussis*'de P.70, *Bordetella bronchiseptica*'da P.68 yakın moleküler ağırlıkları olan homolog proteinlerdir. *Bordetella pertussis*'in pertaktini FHA ile birlikte bakterinin doku kültür hücrelerine yapışmasını düzenler. Pertaktin P.69'a karşı antikorlar farelerde damlacık yoluyla olan enfeksiyonu engellerken intraserebral enfeksiyonun engellenmesi için P.69 ve FHA'e karşı antikor gereklidir [81].

2.2.5.8. Lipopolisakkarit

Lipopolisakkarit wlb lokusundan kodlanır. Lipid A, Lipid X ve iki farklı oligosakkaritten oluşur. Lipid X endotoksin, Lipid A ise adjuvan görevi görür. *Bordetella* türlerinin lipopolisakkaritleri diğer Gram-negatif bakterilerin endotoksinleri gibi pirojenik, mitojenik ve toksiktirler [70, 80].

2.2.5.9. Trakeal Kolonizasyon Faktörü

Trakeal kolonizasyon faktörü 60 kDa'luk bir proteindir. Hayvan modellerinde trakeal kolonizasyona katkı sağladığı gösterilmiştir [82].

2.2.6. Klinik

Boğmacanın kliniği hastanın yaşı, bağışıklık durumu, antibiyotik tedavisi ve bakteriye ait özelliklere bağlıdır. İnkübasyon süresi, genellikle 7-10 gün olmakla birlikte ev içi bulaşma sonrası 28 günde ortaya çıkan olgular rapor edilmiştir. İnkübasyon döneminin ardından hastalık, tipik (klasik) ya da atipik (ılımlı-hafif hastalık) şekilde seyredebilir [70, 74, 82].

Klasik boğmaca, 6-12 hafta veya daha uzun sürebilir ve sıklıkla aşılanmamış çocuklarda primer enfeksiyonda olur. Kataral, paroksizmal ve iyileşme dönemlerinden oluşur. Bir-iki hafta süren kataral dönemde burun akıntısı, hapşırma, hafif ateş ve ara sıra olan hafif öksürük gibi nonspesifik semptomlar görülür. Paroksizmal dönemin süresi 1-6 hafta olup 10 haftaya kadar uzayabilir. Bu dönemde öksürüğün şiddeti ve sıklığı artmıştır. Tek bir ekspirasyonda arka arkaya gelen şiddetli öksürük, sesli bir iç çekme şeklinde inspirasyon ile sonlanır. Balgamın farenksi uyarması ile görülen öksürük sonrası kusma da patognomonik işaretlerdendir. Balgam pürülan değil, yapışkan ve mukusludur. Öksürük nöbetleri gürültü, soğuk hava gibi çeşitli uyaranlar ile tetiklenebilir. Hasta, nöbet sona erdiğinde halsiz ve apatik olabilir. İyileşme dönemde solunum semptomlarının şiddeti giderek azalır. Bu dönem haftalarca sürebilir [70, 82].

Boğmaca öksürüğü klasik olarak 1-6 hafta sürer. Boğmaca için klinik olgu tanımlarında öksürük semptomunun süresi en az 14 gün olarak belirlenmiştir. Birçok çalışmada erişkinlerde boğmaca öksürüğünün 21 günden uzun sürdüğü gösterilmiştir ve ortalama süresi 36-48 gündür [83].

Boğmacanın komplikasyonları çoğunlukla paroksizmal dönemde ortaya çıkar. Hastaneye yatırılan olgularda en sık komplikasyon pnömonidir. Bakterinin kendisi ya da sekonder enfeksiyon nedeniyle pnömoni gelişebilir. Bir aylıktan küçük bebeklerin %10-18'inde pnömoni görülmektedir [84, 85]. Paroksizmlerin neden olduğu serebral hipoksi, hipoglisemi ya da PT'in direkt etkisi sebebiyle konvulziyonlar ve ensefalopati gelişebilir. Subaraknoid ve intraventriküler hemoraji, subdural ve spinal epidural hematoma, subkonjunktival hemoraji, epistaksis, ateletazi, pnömotoraks, umbilikal ve inguinal herniler, rektal prolapsus diğer komplikasyonlardır [70, 82].

2.2.7. Tanı Yöntemleri

2.2.7.1. Kültür

Kültür *Bordetella pertussis* enfeksiyonu tanısında altın standart test olarak kabul edilmektedir. Ancak duyarlılığı düşüktür. Hastayla ilgili faktörler (önceki antibiyotik tedavisi, semptomların süresi, yaş ve aşılama durumu da dahil), örnek alım ve taşıma koşulları, kullanılan besiyerinin tipi ve kalitesi duyarlılığı etkiler. Kültür için uygun örnekler nazofarengeyal aspirat ve dakron, rayon ya da kalsiyum alginat uçlu esnek saplı eküvyon ile alınan nazofarengeyal sürüntüdür. Örneklerin hasta başında ekimi, izolasyon oranını artırır ancak klinisyenin katılımını gerektirdiğinden rutinde pratik değildir. Bunun yerine taşıma besiyerleri (Regan-Lowe agar, kömürlü Amies taşıma besiyeri) kullanılması tercih edilmektedir. *Bordetella pertussis*'in izolasyonu için sıklıkla Bordet-Gengou agar ve %10 at kanı içeren “charcoal agar” (Regan-Lowe agar) besiyerleri kullanılır. Bu besiyerlerine flora elemanlarının baskılanması amacıyla sefaleksine eklenir. Kültür 7-12 gün inkübasyon gerektirir. Plaklar, 35-36°C'de ortam havasında inkübe edilip, şüpheli koloniler açısından hergün incelenmelidir. *Bordetella pertussis* kolonileri 3-4 günden sonra görünür hale gelirler. Bakterinin izole edilememesinin ana sebepleri örneklerin uygun şekilde alınıp taşınmaması, bakteriyel/fungal kontaminasyon ve taze olmayan besiyeri kullanımıdır. Kültür yöntemi, duyarlılığının düşük olması ve uzun sürede sonuçlanması gibi dezavantajları olsa da antibiyotik duyarlılık testleri ve moleküler epidemiyolojik analiz için izolat sağlaması nedeniyle önemlidir [70, 86].

2.2.7.2. Direkt Floresan Antikor (DFA) Testi

Direkt floresan antikor testi 1960'lerden itibaren hızlı ve ucuz bir test olması ve antibiyotik kullanımı sonrası da etkeni saptayabilmesi nedeniyle uzun süre yaygın olarak kullanılmıştır. Nazofarengeyal örneklerde *Bordetella pertussis*'in doğrudan tespiti için lipooligosakkarid epitopa karşı florokrom-konjuge monoklonal ya da poliklonal antikorlar ticari olarak mevcuttur. Yapılan çalışmalarda poliklonal ve monoklonal belirteçler karşılaştırıldığında, benzer duyarlılıklarının olduğu gösterilmiştir [87]. Direkt floresan antikor testi hızlı ve

ucuz bir test olsa da değerlendirilmesi subjektif; özgüllük ve duyarlılığı düşüktür. Kültürle karşılaştırıldığında duyarlılığı %30-71 arasında bildirilmiştir [88, 89]. Normal nazofarengeyal flora üyeleri ile çapraz reaksiyon nedeniyle yanlış pozitif sonuçlar (%0-44) görülebilir [90]. Amerikan Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri (Centers for Disease Control and Prevention), DFA testinin tanıda kullanımını önermemekte, kullanılırsa mutlaka kültür ile birlikte yapılması ve deneyimli personel tarafından değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamaktadır [91].

2.2.7.3. Nükleik Asit Testi

Polimeraz zincir reaksiyonu gibi nükleik asit saptama yöntemleri, özgüllüğü, duyarlılığı ve hızı nedeniyle boğmaca tanısında giderek daha fazla kullanılmaktadır. Boğmaca tanısı için PZR metodu ile ilgili ilk uluslararası standardize kriterler 1994 yılında yayınlanmış [92], daha sonra “Pertussis Consensus Group” tarafından 2005’te revize edilmiş öneriler bildirilmiştir [93].

Nükleik asit testlerinde *Bordetella pertussis*’in hedef alınan kromozom bölgeleri, pertussis toksin promotor bölgesi (ptxA-Pr) [94, 95], porin geninin “upstream” bölgesi [96], tekrarlayan insersiyon dizisi IS481 [97, 98], adenilat siklaz geni [99] ve flajellin geninin “upstream” bölgeleridir. Laboratuvarlar tarafından sıklıkla kullanılan başlıca iki hedef IS481 ve “ptxA-Pr” bölgesidir [93].

Nazofarengeyal aspirat veya nazofarenks arka duvarı sürüntüsü PZR için uygun örneklerdir. Nazofarengeyal sürüntü örnekleri esnek tel saplı, Dakron ya da rayon uçlu eküvyon ile alınmalıdır. Kültür için kullanılabilen kalsiyum alginat uçlu eküvyonlar uygun değildir. Kalsiyum alginat lifler PZR için inhibitör faktörler içerir [70, 93, 100].

Polimeraz zincir reaksiyonu testinin klinik duyarlılığı da kültür gibi, örnek kalitesi, hastalığın başlangıcından itibaren geçen süre, antimikrobiyal kullanımı gibi durumlardan etkilenir. Ancak PZR; DFA veya kültürden daha duyarlı olarak bildirilmektedir [101, 102]. Ölü organizmaları da saptadığı için kültüre göre hastalık sürecinde daha uzun dönem pozitif kalmakta ve antibiyotik tedavisini

takiben pozitif kalması daha olası olmaktadır [103].

2.2.7.4. Serolojik Yöntemler

Bordetella pertussis'e karşı immun yanıtın saptanması için geçmişte "enzyme-linked immunosorbent assay" (ELISA), aglütinasyon, kompleman fiksasyon, immunoblotting, indirekt hemaglütinasyon ve toksin nötralizasyonu kullanılmıştır [104]. Toksin nötralizasyonu testleri, fonksiyonel serum antikorlarını ölçmek üzere genellikle referans laboratuvarlar ve araştırma enstitüleriyle sınırlıdır. Günümüzde ELISA tercih edilen yöntemdir ve PT, FHA, pertaktin gibi pürifiye antijenler kullanılmaktadır. Standardize "in-house" ELISA yöntemleri ve referans serumlar bulunmaktadır ancak FDA onaylı bir ticari kit mevcut değildir [70, 105].

Anti-PT antikorları *Bordetella pertussis*'e spesifiktir. Anti-FHA antikorları ise *Bordetella parapertussis* enfeksiyonunda da üretilir. Ayrıca *H. influenzae* gibi başka mikroorganizmalar ile olan enfeksiyonlar sonrası oluşan antikorlar *Bordetella pertussis*'in FHA'sı ile çapraz reaksiyon verebilmektedir [106]. Doğal enfeksiyonda semptomların başlangıcından yaklaşık iki hafta sonra antikorlar genellikle oluşmaktadır. Enfekte bireylerin %90'dan fazlası anti-PT IgG ve anti-FHA IgG, %20-40'ı IgA geliştirir. Pertaktin ve fimbrial antijenler gibi diğer antijenlere immun yanıt daha değişkendir ve enfekte kişilerin %20-60'ında görülmektedir [105, 107]

Serokonversiyonun gösterilmesi ya da PT'e karşı IgG'nin konsantrasyonundaki belirgin artış en duyarlı ve özgül serolojik tanı testi olarak kabul edilir ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) vaka tanımında yer alır. Fakat gerçek akut ve konvalesan serum örneklerinin uygun şekilde toplanması, her yaştan boğmaca hastası için sıklıkla sorun oluşturmaktadır [108]. Gerçek akut-faz örnekleri, sıklıkla hastalığın erken fazındaki nonspesifik semptomlara bağlı olarak atlanmakta ve konvalesan-faz örnekleri ise hastaların ikinci bir kez gelmesini gerektirdiğinden zorlukla elde edilmektedir. Aşılanmış çocuklarda ise antikor konsantrasyonundaki hızlı yükselişe ek olarak "akut" faz örneklerinin geç toplanması da eklenince aşılanmış çocuklardaki boğmaca serotanı çok daha sorunlu olabilmektedir. Gerçek akut ve konvalesan faz örneklerini elde etmedeki

problemler serolojik tanının rutinde kullanımını kısıtladığından, boğmacanın tek bir serum örneğindeki yüksek antikor konsantrasyonuna dayalı serolojik tanısı ilgi çekmektedir [70, 105, 107].

Hem PZR hem de seroloji kültüre göre daha duyarlı yöntemlerdir. Özellikle hastalığın ilerleyen dönemlerinde PZR'ın negatifleşmesine bağlı olarak seroloji daha yararlı bir tanı aracı olmaktadır [86, 105, 109].

2.2.7.5. Tiplendirme

“Pulsed-field” jel elektroforezi [91, 110], restriksiyon enzim analizi [111], “arbitrarily primed PCR” [112], ribotipleme [113], pertaktin ve pertussis toksinin SI parçasını kodlayan genlerin dizi analizi [111], “multipl-locus variable-number tandem repeat analysis” [114] testleri *Bordetella* izolatlarını ayırt etmek için kullanılan genotipik yöntemlerdir. Bu yöntemlerden “pulsed-field” jel elektroforezinin *Bordetella pertussis* izolatlarının ayrımı için PZR bazlı tiplendirme metodlarına göre daha ayırt edici olduğu ve salgın paternlerini takip etmede değerli olduğu kanıtlanmıştır [105, 112, 115].

2.2.7.6. Antimikrobiyal Duyarlılık

Makrolid grubu antibiyotikler ve bunu tolere edemeyen hastalarda trimetoprim- sülfametaksazol boğmaca tedavisi ve profilaksisinde kullanılabilen antimikrobiyal ajanlardır [105].

Bordetella pertussis'te 23S rRNA'nın makrolid bağlayıcı bölgesindeki mutasyon direnç neden olur. Eritromisin direncinin gerçek prevalansı bilinmemekte ancak tüm izolatların rutin olarak test edilmesini gerektirmeyecek kadar düşük olduğu öne sürülmektedir. Yine de tedavi başarısızlığı durumunda antibiyotik duyarlılığının test edilmesi önerilmektedir [91, 105].

Bordetella pertussis için antimikrobiyal duyarlılık testi standardize değildir. Agar dilüsyon, E test (AB Biodisk, Sonla, İsveç) ve 15µ g'lık eritromisin disk ile yapılan disk difüzyonu kullanılan yöntemlerdir [91, 116]. Birçok çalışmada agar dilüsyonu referans metod olarak kullanılmış, *Bordetella pertussis*'te eritromisin

direncini belirlemede difüzyon testleri ile agar dilüsyonu arasında uyumluluk saptanmıştır [116, 117].

2.2.8. Tedavi

Boğmacada standart tedavi 14 gün eritromisin (40-50 mg/kg/24 saat, günde dört kez oral, ergen ve erişkinde maksimum 2 g/24 saat) verilmesidir. Kanada’da yapılan randomize kontrollü klinik çalışmada 7 gün maksimum 1 g eritromisin estolate tedavisi de *Bordetella pertussis* eradikasyonunda bunun kadar etkili bulunmuştur [118]. Eritromisin tedavisi ile ilgili sorun gastrointestinal yan etkileri ve bir aylıktan küçük bebeklerde hipertrofik pilor stenozuna neden olabilmesidir. Yapılan randomize kontrollü çalışmalar 3-5 günlük azitromisin ya da 7 günlük klaritromisin tedavisinin de nazofarenksden *Bordetella pertussis* eradikasyonunda uzun süreli eritromisin tedavisi kadar etkili olduğunu göstermektedir [119]

2.2.9. Aşılama

Aşılama boğmacanın kontrolünde merkezi rol oynamaktadır. Tam hücreli boğmaca aşısı ile 1940’lardan itibaren başlayan aşılama programlarıyla hastalığın sıklığında belirgin azalma görülmüştür. Difteri ve tetanoz toksoidleri ile kombine olarak uygulanan aşının (DBT aşısı) tipik boğmacaya karşı etkinliği %86-96’dır. Dünya Sağlık Örgütü DBT ile aşılamayı önermekte ve DBT dünyada birçok ülkede kullanılmaktadır [109].

Tam hücreli aşının lokal ve sistemik yan etkileri nedeniyle aselüler bileşenlere sahip boğmaca aşısı geliştirilmiştir. İlk aselüler aşı Sato ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir ve saflaştırılmış iki hemaglutinin içermektedir. Günümüzde iki, üç, dört ve beş bileşenli (PT, FIM 2 ve 3, pertaktin ve/veya FHA içeren) aselüler aşılar bulunmaktadır. Bu aşıların etkinlikleri DSÖ’nün vaka tanımına göre değerlendirildiğinde %59-93 arasında değişmektedir [109, 120].

Boğmaca aşılması için dünyada uygulanan farklı aşı şemaları bulunmaktadır. Aşı genellikle 0-1 yaş arasında iki ya da üç doz, ikinci yıl içinde bir doz ve okul öncesi dönemde rapel olarak uygulanmaktadır. Ancak günümüzde boğmacanın ergen ve erişkinlerde artan oranlarda görülmesi ve bu yaş gruplarının

hastalığın yayılımı için kaynak oluşturmaları ergen ve erişkinlerin aşılmasını gündeme getirmiştir. “*Advisory Committee on Immunization Practices*” ergen ve erişkinlerde rutin aşılamayı önermektedir [121].

Ülkemizde 2009 yılından itibaren boğmaca aşısı Sağlık Bakanlığı çocukluk dönemi aşılama takviminde aselüler aşı olarak yer almaktadır ve DaBT-İPA-Hib (Difteri, aselüler Boğmaca, Tetanoz, İnaktif Polio, Haemophilus influenzae tip b aşısı/beşli karma aşı) şeklinde 2., 4., 6. ayların sonunda birer doz ve 18-24. aylarda rapel olarak uygulanmaktadır [105].



3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi klinik araştırmaları etik kurulundan 27 Haziran 2016 tarih ve 12-560-16 sayılı etik kurul onayı alınmıştır. Çalışmamız Helsinki Deklerasyonu kararlarına, hasta hakları yönetmeliğine uygun olarak planlanmış ve retrospektif bir çalışma olarak yürütülmüştür. Hasta kayıt formu Ek-1 de gösterilmiştir.

3.1. Hasta Seçimi

Bu çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Servisine, Ocak 2012 ile Aralık 2015 arasında, akut bronşiyolit tanısıyla yatırılan, yaşı 24 ay ve altında olan ve solunum yolu sekresyonunda PCR incelemesi ile hem virüsler hem de bakterilerin araştırılması yapılmış hastalar dahil edildi. Yaşı 24 aydan büyük olanlar ve PCR yöntemi ile bakteriyel ve viral etkenlerin birlikte incelenmediği hastalar araştırma dışı bırakıldı. Nazofarengeal aspiratlarda PCR yöntemi ile virüsler (*RVS A/B*, *Rhinovirüs*, *Adenovirüs*, *Bocavirüs*, *Metapneumovirüs A/B*, *Parainfluenza 1*, *Parainfluenza 2*, *Parainfluenza 3*, *Parainfluenza 4*, *Coronavirüs 229E*, *Coronavirüs NL63*, *Coronavirüs OC43*, *Coronavirüs HKU1*, *İnfluenza A*, *İnfluenza B*, *İnfluenza H1N1*, *Enterovirüs*, *Parechovirüs*) ve bakteriler (*Bordetella pertussis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*) araştırıldı.

3.2. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 20 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL) programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Sayısal değişkenler normal dağılım sergilemediği için ortanca (min-max) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak belirtildi. İki kategorili gruplarda sayısal değişkenlerin farklılığı Mann Whitney U testi (normal dağılmayan sayısal değişkenlerde) kullanıldı. Kategorik verilerin kıyaslanmasında Ki-kare, Fisher'in kesin ki-kare testi, Yates düzeltmesi ve Monte carlo simülasyonu kullanıldı.

Tüm analizlerde $p<0,05$ istatistiksel anlamlılık kabul edildi. İstatistiksel analizler ARGİST (Araştırma Geliştirm ve İstatistik) Danışmanlık firması biyoistatistik Uzmanı Hakan ÇAKIR tarafından yapıldı.



4. BULGULAR

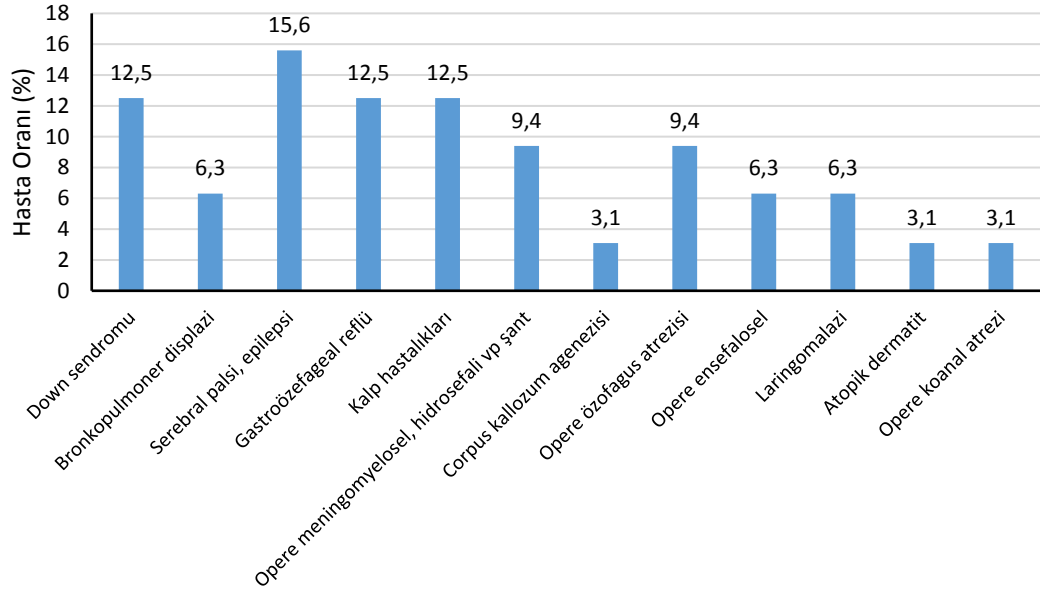
Araştırmaya Ocak 2012 ile Aralık 2015 arasında, akut bronşiyolit tanısıyla yatırılan 847 hastadan, yaşı 24 ay ve altında olan ve solunum yolu sekresyonunda PCR incelemesi ile hem virüsler hem de bakterilerin araştırılması yapılmış 380 hasta dahil edildi. Toplam 380 hastanın 54'ünde solunum yolu panelinde hem viral, hem de bakteriyel etken negatif saptandı.

Araştırma popülasyonu 161 kız (%42,4) ve 219 erkek (%57,6) hastadan oluştu. Hastaların tanı yaşı aralığı 1-23 ay olmak üzere ortalama 4 aydı. Prematüre doğum oranı %8,7 idi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Hastaların demografik bulguları

Değişkenler	Tüm Popülasyon n=380
Cinsiyet [†]	
Kız	161 (42,4)
Erkek	219 (57,6)
Tanı yaşı (ay)*	4 (1-23)
Prematüre [†]	33 (8,7)
[†] Kategorik değişkenler sayı (%) olarak gösterildi.	
*Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortalama (min-max) olarak gösterildi.	

Tekrarlayan bronşiyoliti olan hastaların oranı %21,1 (n=80) idi. Tüm hastaların %8,4'ünde (n=32) altta yatan başka hastalık saptandı (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Altta yatan hastalık/durum olan hastaların tanılarına göre dağılımı

Tablo 4.2. Altta yatan hastalık/durum bulguları

Değişkenler	Tüm Popülasyon n=380
Tekrarlayan bronşiyolit†	80 (21,1)
Altta yatan başka hastalık†	
Yok	348 (91,6)
Var	32 (8,4)
Tanımlar†	n=32
Down sendromu	4 (12,5)
Bronkopulmoner displazi	2 (6,3)
Serebral palsi, epilepsi	5 (15,6)
Gastroözefageal reflü	4 (12,5)
Kalp hastalıkları	4 (12,5)
Opere meningo-myelosele, hidrosefali VP şant	3 (9,4)
Corpus kallozum agenezisi	1 (3,1)
Opere özofagus atrezisi	3 (9,4)
Opere ensefalosele	2 (6,3)
Laringomalazi	2 (6,3)
Atopik dermatit	1 (3,1)
Opere koanal atrezi	1 (3,1)
Yakınmaların süresi (gün)*	5 (1-60)
†Kategorik değişkenler sayı (%) olarak gösterildi.	
*Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortanca (min-max) olarak gösterildi.	

Tüm popülasyonda 2012-2015 yılları arasında en çok 2015 yılında (%42,9) hastaneye yatış gözlemlendi, bunu takiben 2014 yılı (%32,6) izledi. Tüm popülasyonda yatış yapılan ay ise çoğunlukla Ocak ve Şubat (%18,7) olup bunu takiben Aralık ayı (%11,8) izledi. Hastaların ortanca yatış süresi 5 gündü (minimum= 1 gün, maksimum= 43 gün) (Tablo 4.3).

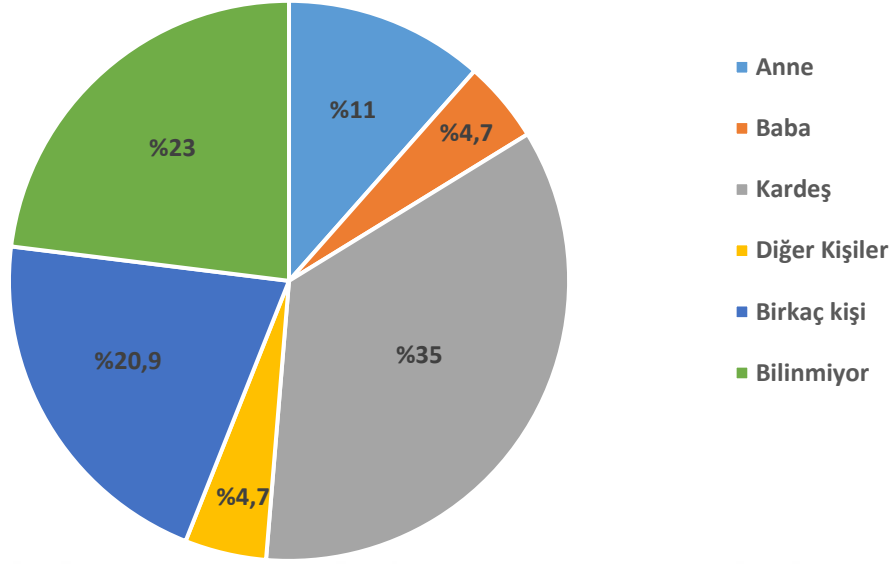
Tablo 4.3. Hastaneye yatış bulguları

Değişkenler	Tüm Popülasyon n=380
Hastaneye yattığı yıl [†]	
2012	29 (7,6)
2013	64 (16,8)
2014	124 (32,6)
2015	163 (42,9)
Hastaneye yattığı ay [†]	
Ocak	71 (18,7)
Şubat	71 (18,7)
Mart	37 (9,7)
Nisan	39 (10,3)
Mayıs	29 (7,6)
Haziran	23 (6,1)
Temmuz	8 (2,1)
Ağustos	11 (2,9)
Eylül	5 (1,3)
Ekim	23 (6,1)
Kasım	18 (4,7)
Aralık	45 (11,8)
Hastanede yatış süresi (gün)*	5 (1-43)

[†]Kategorik değişkenler sayı (%) olarak gösterildi.

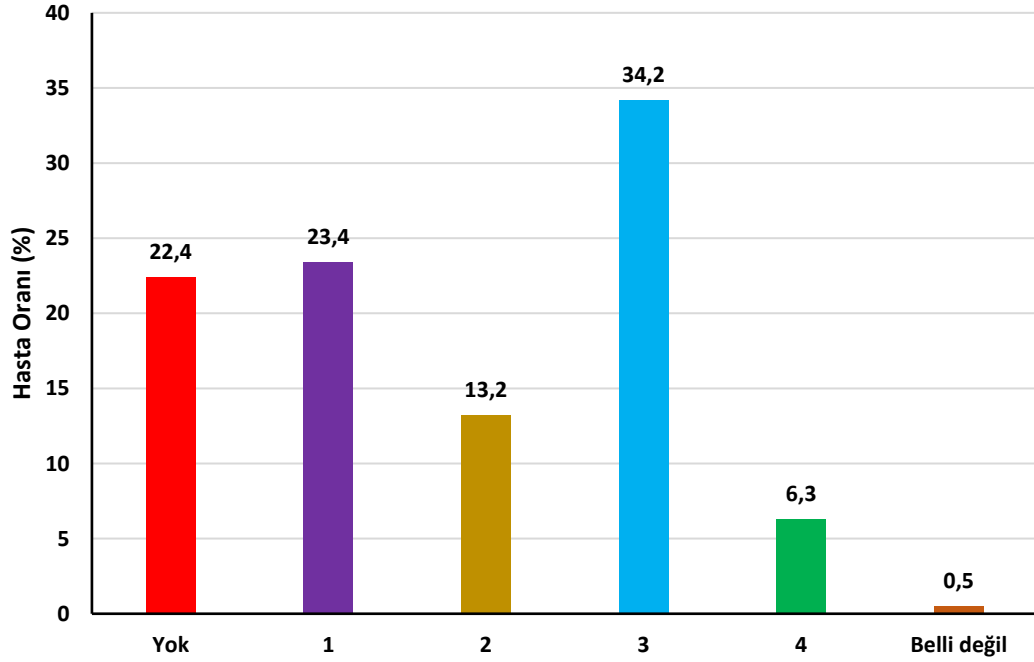
*Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortanca (min-max) olarak gösterildi.

Hastaların %46,3'ü (n=176) önceden sağlık kuruluşuna başvurduğu belirlendi, aile içinde başka bireyde öksürük yakınması olanların oranı %50,3 (n=191) olup yakınma olanların çoğunluğu kardeşti (%35,1; n=67) (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Aile içinde öksürük yakınması olan hastalarda aile bireylerinin dağılımı

Hastaların %77,1'ine (n=293) boğmaca aşısı yapıldığı belirlendi. Tüm popülasyonda 3 doz aşı yaptıranların oranı %34,2 idi (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Boğmaca aşı sayısı oranları

Tablo 4.4. Hastaların özgeçmiş bulguları

Değişkenler	Tüm Popülasyon n=380
Önceden başka sağlık kuruluşuna başvurma [†]	176 (46,3)
Aile içinde öksürük yakınması olan birey [†]	
Yok	55 (14,5)
Bilinmiyor	134 (35,2)
Var	191 (50,3)
Anne	22 (11,0)
Baba	9 (4,7)
Kardeş	67 (35,1)
Diğer kişiler	9 (4,7)
Birkaç kişi	40 (20,9)
Bilinmiyor	44 (23,0)
Boğmaca aşısı sayısı [†]	
Yok	85 (22,4)
1	89 (23,4)
2	50 (13,2)
3	130 (34,2)
4	24 (6,3)
Belli değil	2 (0,5)
[†] Kategorik değişkenler sayı (%) olarak gösterildi.	

Hastaların klinik semptom, bulgular ve görüntüleme bulguları Tablo 4.5’de detaylı olarak gösterildi. Hastaların tümünde öksürük mevcuttu, hastaların büyük çoğunluğunda (%98,7) ekspiryum uzunluğu gözlemlendi, ronküs gözlenen hasta oranı %84,2’idi. Hastaların %80’ininde akciğer grafisinde havalanma artışı gözlemlendi, hastaların %50’sinde akciğer grafisinde infiltrasyon belirlendi, %12,4’ünde ise akciğer grafisinde atelektazi gözlemlendi (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Klinik semptom, bulgular ve görüntülüne bulguları

Değişkenler	Tüm Popülasyon n=380
Öksürük [†]	380 (100)
Burun akıntısı [†]	284 (74,7)
Hırıltı [†]	273 (71,8)
Ateş [†]	188 (49,5)
Öksürük sırasında morarma [†]	34 (8,9)
Öksürük sonrası kusma [†]	32 (8,4)
Konjonktival kızarıklık [†]	2 (0,5)
Yüzde şişlik [†]	-
İç çekme [†]	-
Ekspiryum uzunluğu [†]	375 (98,7)
Ronküs [†]	320 (84,2)
Ral [†]	289 (76,1)
Takipne [†]	279 (73,4)
Retraksiyon [†]	239 (62,9)
Wheezing [†]	52 (13,7)
Apne [†]	6 (1,6)
Akciğer grafisinde havalanma artışı [†]	304 (80,0)
Akciğer grafisinde infiltrasyon [†]	190 (50,0)
Akciğer grafisinde atelektazi [†]	47 (12,4)

[†]Kategorik değişkenler sayı (%) olarak gösterildi.

Hastaların kan laboratuvar bulguları Tablo 4.6’da gösterildi. Hastaların %57,1’inde lökosit sayısı 10.000’nin üzerindeydi, 72 (%19) hastada lökosit sayısı 15.000’nin üzerindeydi, ayrıca lenfosit sayısı 9.000’nin üzerinde olan hasta sayısı %5 idi.

Tablo 4.6. Laboratuvar bulguları

Değişkenler	Tüm Popülasyon n=380
Beyaz küre (x10 ³)*	10,9 (1,3-28,6)
Lenfosit (x10 ³)*	4,5 (0,9-16,5)
Trombosit (x10 ³)*	370 (39-896)
Eozinofil*	100 (0-1300)
Eritrosit sedimentasyon hızı*	20 (0-122)
C-reaktif protein*	6 (0-117,2)

* Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortanca (min-max) olarak gösterildi.

Hastalarda PCR ile çoğunlukla *Streptococcus pneumoniae*(%66,3), *Haemophilus influenzae* (%43,9), RVS A/B (%53,7) ve *Rhinovirüs* (%25,3) saptandı. Tüm popülasyonda *Bordetella pertussis* oranı %1,3 (n=5) idi.

Tablo 4.7. Solunum yolu PCR sonuçları

Değişkenler	Tüm Popülasyon n=380
RVS A/B [†]	204 (53,7)
Rhinovirüs [†]	96 (25,3)
Adenovirüs [†]	20 (5,3)
Bocavirüs [†]	19 (5,0)
Metapneumo virüs A/B [†]	17 (4,5)
Parainfluenza 1 [†]	-
Parainfluenza 2 [†]	8 (2,1)
Parainfluenza 3 [†]	18 (4,7)
Parainfluenza 4 [†]	6 (1,6)
Coronavirüs 229E [†]	4 (1,1)
Coronavirüs NL63 [†]	2 (0,5)
Coronavirüs OC43 [†]	15 (3,9)
Coronavirüs HKU1 [†]	6 (1,6)
İnfluenza A [†]	6 (1,6)
İnfluenza B [†]	2 (0,5)
İnfluenza H1N1 [†]	1 (0,3)
Enterovirüs [†]	3 (0,8)
Parechovirüs [†]	1 (0,3)
<i>Bordetella pertussis</i> [†]	5 (1,3)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> [†]	11 (2,9)
<i>Legionella pneumophila</i> [†]	1 (0,3)
<i>Chlamydia pneumoniae</i> [†]	-
<i>Streptococcus pneumoniae</i> [†]	252 (66,3)
<i>Haemophilus influenzae</i> [†]	167 (43,9)

[†]Kategorik değişkenler sayı (%) olarak gösterildi.

Hastaların solunum yolu PCR sonuçlarına göre koenfeksiyon oranlarına bakıldığında 380 hastanın 93'ünde (%24,5) 2 ve üzerinde viral etken birlikteliği saptandı.

Tablo 4.8. Solunum yolu PCR sonuçlarına göre enfeksiyon etkenleri

Enfeksiyon etkenleri	Tüm Popülasyon n=380
RSV A/B [†]	156 (41,1)
Rhinovirüs [†]	41 (10,8)
Metapneumovirüs A/B [†]	11 (2,9)
Parainfluenza 3 [†]	9 (2,4)
Bocavirüs [†]	7 (1,8)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> [†]	3 (0,8)
Adenovirüs [†]	2 (0,5)
İnfluenza A [†]	2 (0,5)
Parechovirüs [†]	1 (0,3)
Coronavirüs HKU1 [†]	1 (0,3)
Rhinovirüs, RSV A/B [†]	17 (4,5)
Rhinovirüs, Adenovirüs [†]	9 (2,4)
Rhinovirüs, Parainfluenza 3 [†]	4 (1,1)
Rhinovirüs, Bocavirüs [†]	4 (1,1)
RSV A/B, Coronavirüs OC43 [†]	4 (1,1)
Rhinovirüs, <i>Bordetella pertussis</i> [†]	2 (0,5)
RSV A/B, Coronavirüs 229E [†]	2 (0,5)
RSV A/B, Coronavirüs HKU1 [†]	2 (0,5)
RSV A/B, Metapneumovirüs A/B [†]	2 (0,5)
RSV A/B, <i>Mycoplasma pneumoniae</i> [†]	2 (0,5)
RSV A/B, Parainfluenza 4 [†]	2 (0,5)
RSV A/B, İnfluenza A [†]	2 (0,5)
Coronavirüs OC43, Coronavirüs HKU1 [†]	1 (0,3)
Coronavirüs OC43, Bocavirüs [†]	1 (0,3)
Rhinovirüs, Coronavirüs OC43 [†]	1 (0,3)
Rhinovirüs, Enterovirüs [†]	1 (0,3)
Rhinovirüs, <i>Legionella pneumophila</i> [†]	1 (0,3)
Rhinovirüs, Coronavirüs HKU1 [†]	1 (0,3)
Rhinovirüs, Parainfluenza 4 [†]	1 (0,3)
RSV A/B, Bocavirüs [†]	1 (0,3)
RSV A/B, Parainfluenza 3 [†]	1 (0,3)
RSV A/B, Parainfluenza 2 [†]	1 (0,3)
Parainfluenza 2, Metapneumovirüs A/B [†]	1 (0,3)

[†]Kategorik değişkenler sayı (%) olarak gösterildi.**Tablo 4.8 Devamı↓**

Tablo 4.8 Devamı†	
Parainfluenza 2, <i>Mycoplasma pneumoniae</i> †	1 (0,3)
Parainfluenza 3, Bocavirüs†	1 (0,3)
Parainfluenza 3, Adenovirüs†	1 (0,3)
Parainfluenza 3, <i>Mycoplasma pneumoniae</i> †	1 (0,3)
Adenovirüs, Parainfluenza 4†	1 (0,3)
Adenovirüs, Bocavirüs†	1 (0,3)
Adenovirüs, <i>Mycoplasma pneumoniae</i> †	1 (0,3)
<i>Bordetella pertussis</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> †	1 (0,3)
<i>Bordetella pertussis</i> , Coronavirüs OC43†	1 (0,3)
Coronavirüs OC43, RSV A/B, Adenovirüs†	2 (0,5)
Coronavirüs OC43, RSV A/B, Rhinovirüs†	2 (0,5)
Adenovirüs, Rhinovirüs, <i>Mycoplasma pneumoniae</i> †	2 (0,5)
RSV A/B, İnfluenza A, <i>Bordetella pertussis</i> †	1 (0,3)
İnfluenza B, Coronavirüs OC43, RSV A/B†	1 (0,3)
İnfluenza B, Parainfluenza 2, RSV A/B†	1 (0,3)
Coronavirüs 229E, Coronavirüs NL63, Rhinovirüs†	1 (0,3)
Coronavirüs NL63, Bocavirüs, Rhinovirüs†	1 (0,3)
Coronavirüs OC43, Metapneumovirüs A/B, Bocavirüs†	1 (0,3)
Metapneumovirüs A/B, RSV A/B, Bocavirüs†	1 (0,3)
Metapneumovirüs A/B, RSV A/B, Rhinovirüs†	1 (0,3)
RSV A/B, Parainfluenza 2, Rhinovirüs†	1 (0,3)
RSV A/B, Enterovirüs, Rhinovirüs†	1 (0,3)
Enterovirüs, Rhinovirüs, Bocavirüs†	1 (0,3)
Coronavirüs OC43, Coronavirüs HKU1, Parainfluenza 2, Rhinovirüs†	1 (0,3)
İnfluenza A, İnfluenza H1N1, Rhinovirüs, Adenovirüs†	1 (0,3)
Parainfluenza 2, Parainfluenza 3, Parainfluenza 4, Rhinovirüs†	1 (0,3)
Coronavirüs 229E, RSV A/B, Parainfluenza 2, Parainfluenza 4, Rhinovirüs†	1 (0,3)
Viral ve bakteriyel PCR negatif hastalar†	54 (14,2)
Toplam	380 (100)
†Kategorik değişkenler sayı (%) olarak gösterildi.	

Hastaların %12,1'i (n=46) yoğun bakımda izlendiği belirlendi ve yoğun bakım da izlem süresi 1-37 gün arasında değişmekte olup ortancası 3 gündü (Tablo 4.9).

Hastaların %10,5'ine (n=40) mekanik ventilasyon uygulandığı belirlendi (Tablo 4.9).

Taburculuk sonrası bir ay içinde yeniden yatış yapan hasta oranı %7,6 (n=29) idi (Tablo 4.9).

Hastaların %99,7'si oksijen tedavisi aldığı saptandı (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Yoğun bakım izlemi ve destekleyici tedavi bulguları

Değişkenler	Tüm Popülasyon n=380
YBÜ izleme [†]	
Yok	334 (87,9)
Var	46 (12,1)
YBÜ izleme süresi (gün)*	3 (1-37)
Mekanik ventilasyon [†]	40 (10,5)
Taburculuk sonrası 1 ayda yeniden yatış [†]	29 (7,6)
Oksijen tedavisi [†]	379 (99,7)

[†]Kategorik değişkenler sayı (%) olarak gösterildi.

* Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortanca (min-max) olarak gösterildi.

Hastalara verilen antiviral ve antibiyotik tedavileri Tablo 4.9'da gösterildi. Hastaların büyük çoğunluğu Salbutamol (%98,7), Steroid (%63,7), IV sıvı (%47,1) ve Ampisilin-sulbaktam (%44,7) tedavi aldığı saptandı. Ciddi nozokomiyal enfeksiyon geliştiği düşünülen az sayıdaki akut bronşiyolit vakalarında geniş spektrumlu antibiyotikler başlandı.

Tablo 4.10. Hastalara verilen tedaviler

Değişkenler	Tüm Popülasyon n=380
Oksijen [†]	379 (99,7)
Salbutamol [†]	375 (98,7)
İpratropium bromid [†]	33 (8,7)
Budesonid [†]	31 (8,2)
Steroid [†]	242 (63,7)
İnhale adrenalin [†]	19 (5,0)
Asetil sistein [†]	2 (0,5)
Oseltamivir [†]	17 (4,5)
Klaritromisin [†]	94 (24,7)
Azitromisin [†]	9 (2,4)
Ampisilin-sulbaktam [†]	170 (44,7)
Amoksisilin-klavulonik asit [†]	31 (8,2)
Ampisilin [†]	3 (0,8)
Seftriakson [†]	18 (4,7)
Sulperazon [†]	26 (6,8)
Sefotaksim [†]	2 (0,5)
Sefdinir [†]	1 (0,3)
Amikasin [†]	2 (0,5)
Gentamisin [†]	1 (0,3)
Teikoplanin [†]	2 (0,5)
Piperasilin-tazobaktam [†]	7 (1,8)
Kolistin [†]	3 (0,8)
Meropenem [†]	3 (0,8)
Vankomisin [†]	1 (0,3)
İV sıvı [†]	179 (47,1)
İnhale %3 NaCl [†]	9 (2,4)
Flukonazol [†]	2 (0,5)

[†]Kategorik değişkenler sayı (%) olarak gösterildi.

Bordetella pertussis

Viral -ve/veya bakteriyel PCR sonucu pozitif olan 326 hasta mevcuttu, bu hastaların %1,5'inde *Bordetella pertussis* pozitif saptandı. *Bordetella pertussis* pozitif ve negatif çıkan hastalarda cinsiyet ve tanı yaşı anlamlı farklılık göstermedi ($p>0.05$). *Bordetella pertussis* pozitif 5 hastanın 4'ünde yaş 5 ay ve altıydı, 1 hasta 13 aylıktı. Prematüre doğum yapan bebeklerin tümünde *Bordetella pertussis* negatif idi.

Tablo 4.11. *Bordetella pertussis* pozitifliğine göre hastaların demografik bulguları

Değişkenler	<i>Bordetella pertussis</i>		p
	Negatif n=321	Pozitif n=5	
Cinsiyet [†]			
Kız	137 (42,7)	2 (40,0)	0,904
Erkek	184 (57,3)	3 (60,0)	
Tanı yaşı (ay)*	4 (1-23)	4 (1-13)	0,765
Prematüre [†]	26 (8,1)	-	-

[†]Kategorik değişkenler sayı (%) olarak gösterildi.

* Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortanca (min-max) olarak gösterildi..

p<0,05 istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

Bordetella pertussis pozitif olan hastalarda altta yatan hastalık saptanmadı. *Bordetella pertussis* pozitif olan 5 hastanın 2'si 2013 yılında, 2'si 2014 yılında ve 1'i 2015 yılında hastaneye yattı. Yatış ayları ise Şubat, Mart, Mayıs, Ağustos ve Ekim idi. Ortanca hastaneye yatış süresi *Bordetella pertussis* pozitif olanlarda 4 gün (min=2, maks=10 gün), negatif olanlarda 5 gün (min=1, maks=43 gün) idi (p=0,778).

Bordetella pertussis pozitif olan hastalarda önceden başka sağlık kuruluşuna başvurma oranı %80 iken, negatif olanlarda %46,7 idi, fakat istatistiksel anlamlılık göstermedi (p=0,193). *Bordetella pertussis* pozitif olan hastaların %80'inde aile içinde öksürük yakınması olan birey mevcuttu, *Bordetella pertussis* negatif olanlarda ise bu oran %51,4 idi (p=0,574).

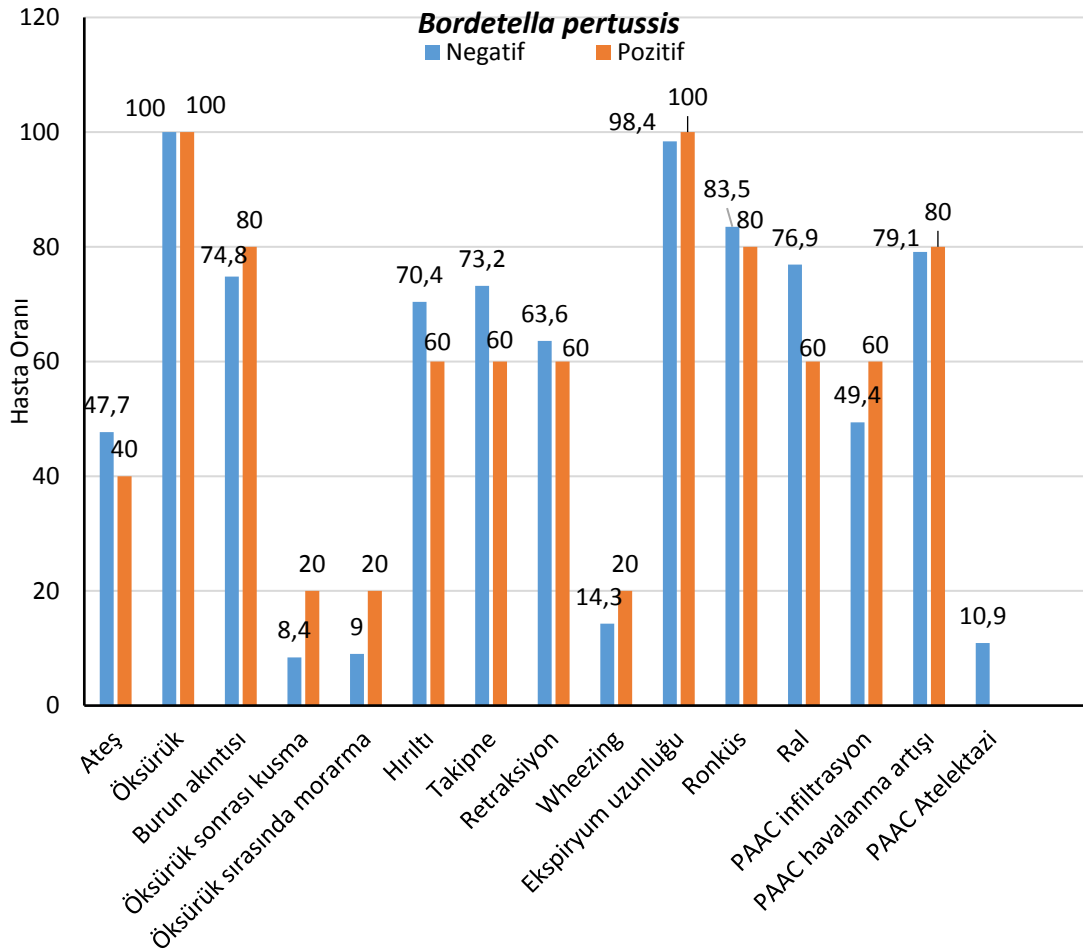
Bordetella pertussis pozitif olan hastalarda boğmaca aşısı yaptırmayan 1 hasta mevcuttu, *Bordetella pertussis* negatif olan grubun ise %23,1'i boğmaca aşısı yaptırmadığı belirlendi (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. *Bordetella pertussis* pozitifliğine göre hastaların özgeçmiş bulguları

Değişkenler	<i>Bordetella pertussis</i>		p
	Negatif n=321	Pozitif n=5	
Önceden başka sağlık kuruluşuna başvurma [†]	150 (46,7)	4 (80,0)	0,193
Aile içinde öksürük yakınması olan birey [†]			
Yok	47 (14,6)	-	0,574
Bilinmiyor	109 (34,0)	1 (20,0)	
Var	165 (51,4)	4 (80,0)	
Anne	20 (12,1)	1 (25,0)	0,934
Baba	9 (5,5)	-	
Kardeş	60 (36,4)	1 (25,0)	
Diğer kişiler	9 (5,5)	-	
Birkaç kişi	31 (18,8)	1 (25,0)	
Bilinmiyor	36 (21,8)	1 (25,0)	
Boğmaca aşısı sayısı [†]			
Yok	74 (23,1)	1 (20,0)	0,512
1	75 (23,4)	1 (20,0)	
2	40 (12,5)	2 (40,0)	
3	112 (34,9)	1 (20,0)	
4	19 (5,9)	-	
Belli değil	1 (0,3)	-	

Kategorik değişkenler sayı (%) olarak gösterildi.
p<0,05 istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

Bordetella pertussis pozitifliğine göre hastalarda klinik semptom, bulgular ve görüntüleme bulguları Şekil 4.4'de gösterildi. Buna göre *Bordetella pertussis* pozitifliği açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05) (Tablo 4.13).



Şekil 4.4. *Bordetella pertussis* pozitifliğine göre hastalarda klinik semptom, bulgular ve görüntüleme bulguları

Bordetella pertussis pozitif ve negatif hastalarda laboratuvar bulguları anlamlı farklılık göstermedi ($p>0,05$) (Tablo 4.14). *Bordetella pertussis* pozitif olan hastalarda beyaz küre sayısı 10.000'nin üzerinde olanların oranı %60, negatif olanlarda ise %54,5 idi ($p=0,807$). *Bordetella pertussis* pozitif olan hastalarda beyaz küre sayısı 15.000'nin üzerinde olanlar %20, negatif olanlarda ise %19,6 idi ($p=0,993$). *Bordetella pertussis* pozitif olan hastalarda lenfosit sayısı 9.000'nin üzerinde olan hasta saptanmadı.

Tablo 4.13. *Bordetella pertussis* pozitifliğine göre klinik semptom, bulgular ve görüntüleme bulguları

Değişkenler	<i>Bordetella pertussis</i>		p
	Negatif n=321	Pozitif n=5	
Öksürük [†]	321 (100)	5 (100)	-
Burun akıntısı [†]	240 (74,8)	4 (80,0)	0,789
Hırıltı [†]	226 (70,4)	3 (60,0)	0,636
Ateş [†]	153 (47,7)	2 (40,0)	0,733
Öksürük sonrası kusma [†]	27 (8,4)	1 (20,0)	0,364
Öksürük sırasında morarma [†]	29 (9,0)	1 (20,0)	0,385
Konjonktival kızarıklık [†]	2 (0,6)	-	0,859
Yüzde şişlik [†]	-	-	
İç çekme [†]	-	-	
Ekspiryum uzunluğu [†]	316 (98,4)	5 (100,0)	0,779
Ronküs [†]	26 (8,3)	4 (80,0)	0,836
Ral [†]	247 (76,9)	3 (60,0)	0,331
Takipne [†]	235 (73,2)	3 (60,0)	0,614
Retraksiyon [†]	204 (63,6)	3 (60,0)	0,870
Wheezing [†]	46 (14,3)	1 (20,0)	0,543
Apne [†]	6 (1,9)	-	0,758
Akciğer grafisinde havalanma artışı [†]	253 (79,1)	4 (80,0)	0,959
Akciğer grafisinde infiltrasyon [†]	158 (49,4)	3 (60,0)	0,683
Akciğer grafisinde atelektazi [†]	35 (10,9)	-	0,434

[†]Kategorik değişkenler sayı (%) olarak gösterildi.
p<0,05 istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

Tablo 4.14. *Bordetella pertussis* pozitifliğine göre laboratuvar bulguları

Değişkenler	<i>Bordetella pertussis</i>		p
	Negatif n=321	Pozitif n=5	
Beyaz küre (x10 ³)*	10,6 (1,3-28,6)	10,6 (7,3-15,3)	0,819
Lenfosit (x10 ³)*	4,5 (0,9-16,5)	6,6 (2,6-6,9)	0,686
Trombosit (x10 ³)*	369 (39-896)	342 (269-764)	0,720
Eozinofil*	100 (0-1300)	300 (0-800)	0,194
Eritrosit	20 (0-122)	16 (6-68)	0,493
sedimentasyon hızı*			
C-reaktif protein*	6,1 (0-117,2)	1 (1-45,1)	0,532

*Sayısal değişkenler ortanca (min-max) olarak gösterildi.
p<0,05 istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

PCR ile *Bordetella pertussis* pozitif olan hastalarda influenza A (n=1), coronavirüs OC43 (n=1), RSV A/B (n=1), rhinovirüs (n=2), *Mycoplasma pneumoniae* (n=1), *Streptococcus pneumoniae* (n=2) ve *Haemophilus influenzae* (n=3) saptandı.

Bordetella pertussis pozitif olan hastalarda yoğun bakım ünitesine yatış saptanmadı.

Tablo 4.15. *Bordetella pertussis* pozitif olan hastalarda solunum yolu PCR sonuçları

Değişkenler	<i>Bordetella pertussis</i>		p
	Negatif n=321	Pozitif n=5	
RSV A/B [†]	203 (63,2)	1 (20,0)	0,067
Rhinovirüs [†]	94 (29,3)	2 (40,0)	0,634
İnfluenza A [†]	5 (1,6)	1 (20,0)	0,089
İnfluenza B [†]	2 (0,6)	-	0,859
İnfluenza H1N1 [†]	1 (0,3)	-	0,901
Coronavirüs 229E [†]	4 (1,2)	-	0,802
Coronavirüs NL63 [†]	2 (0,6)	-	0,859
Coronavirüs OC43 [†]	14 (4,4)	1 (20,0)	0,211
Coronavirüs HKU1 [†]	6 (1,9)	-	0,758
Parainfluenza 1 [†]	-	-	-
Parainfluenza 2 [†]	8 (2,5)	-	0,721
Parainfluenza 3 [†]	18 (5,6)	-	0,586
Parainfluenza 4 [†]	6 (1,9)	-	0,758
Adenovirüs [†]	20 (6,2)	-	0,565
Enterovirüs [†]	3 (0,9)	-	0,828
Bocavirüs [†]	19 (5,9)	-	0,575
Parechovirüs [†]	1 (0,3)	-	0,901
Metapneumo virüs A/B [†]	17 (5,3)	-	0,597
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> [†]	10 (3,1)	1 (20,0)	0,159
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i> [†]	-	-	-
<i>Legionella pneumophila</i> [†]	1 (0,3)	-	0,901
<i>Streptococcus pneumoniae</i> [†]	231 (72,0)	2 (40,0)	0,142
<i>Haemophilus influenzae</i> [†]	147 (45,8)	3 (60,0)	0,665

[†]Kategorik değişkenler sayı (%) olarak gösterildi.

p<0,05 istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

Bordetella pertussis pozitif olan hastaların tümünde tedavi olarak oksijen, salbutamol ve klaritromisin kullanıldı. IV mayi kullanılan 1 hasta, steroid kullanılan 4 hasta, ampicilin-sulbaktam kullanan 1 hasta ve inhale adrenalin kullanan 1 hasta mevcuttu. *Bordetella pertussis* pozitif olan hastalarda klaritromisin kullananların

oranı *Bordetella pertussis* negatif olan hastalara kıyasla yüksek saptandı (*Bordetella pertussis* negatif: %24,6 karşı *Bordetella pertussis* pozitif: %100; p=0,016). Diğer tedavi bulguları *Bordetella pertussis* varlığı açısından anlamlı farklılık göstermedi.

Tablo 4.16. *Bordetella pertussis* pozitif hastalara verilen tedaviler

Değişkenler	<i>Bordetella pertussis</i>		p
	Negatif n=321	Pozitif n=5	
Oksijen [†]	320 (99,7)	5 (100,0)	0,999
Salbutamol [†]	316 (98,4)	5 (100,0)	0,779
İpratropium bromid [†]	25 (7,8)	-	0,516
Budesonid [†]	27 (8,4)	-	0,498
Steroid [†]	199 (62,0)	4 (80,0)	0,654
İnhale adrenalin [†]	14 (4,4)	1 (20,0)	0,211
Asetil sistein [†]	2 (0,6)	-	0,859
Oseltamivir [†]	14 (4,4)	-	0,633
Klaritromisin [†]	79 (24,6)	5 (100,0)	0,016
Azitromisin [†]	5 (1,6)	-	0,693
Ampisilin-sulbaktam [†]	138 (43,0)	1 (20,0)	0,398
Amoksisilin-klavulonik asit [†]	24 (7,5)	-	0,525
Ampisilin [†]	2 (0,6)	-	0,859
Seftriakson [†]	13 (4,0)	-	0,646
Sulperazon [†]	19 (5,9)	-	0,575
Sefotaksim [†]	2 (0,6)	-	0,859
Sefdinir [†]	1 (0,3)	-	0,901
Amikasin [†]	2 (0,6)	-	0,859
Gentamisin [†]	1 (0,3)	-	0,901
Teikoplanin [†]	1 (0,3)	-	0,901
Piperasilin-tazobaktam [†]	6 (1,9)	-	0,758
Kolistin [†]	2 (0,6)	-	0,859
Meropenem [†]	3 (0,9)	-	0,828
Vankomisin [†]	1 (0,3)	-	0,901
İV sıvı [†]	152 (47,4)	1 (20,0)	0,376
İnhale %3 NaCl [†]	7 (2,2)	-	0,739
Flukonazol [†]	2 (0,6)	-	0,859

[†]Kategorik değişkenler sayı (%) olarak gösterildi.
p<0,05 istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

Tablo 4.17. *Bordetella pertussis* pozitif hastaların klinik özellikleri

DEĞİŞKENLER	1. HASTA	2. HASTA	3. HASTA	4. HASTA	5. HASTA
Tanı yaşı (ay)	13	1	5	4	3
Cinsiyet	Erkek	Kız	Erkek	Kız	Erkek
Hastaneye yattığı yıl/ay	2015/Ağustos	2014/Şubat	2013/Mart	2013/Mayıs	2014/Ekim
Hastanede yatış süresi (gün)	6	3	4	10	2
Yakınmaların süresi (gün)	6	2	7	21	13
Boğmaca ası dozu	3	0	2	2	1
Klinik bulgular	Ateş, öksürük, burun akıntısı	Öksürük, burun akıntısı	Ateş, öksürük, burun akıntısı, hırıltı	Öksürük, hırıltı	Öksürük, burun akıntısı, kusma, morarma, hırıltı
Fizik muayene bulguları	Takipne, retraksiyon, ekspiryum uzunluğu, ronküs, ral	Ekspiryum uzunluğu, ronküs	Takipne, retraksiyon, ekspiryum uzunluğu, ronküs, ral	Takipne, retraksiyon, ekspiryum uzunluğu, ronküs, ral, wheezing	Takipne, ekspiryum uzunluğu
Akciğer grafisi bulguları	İnfiltrasyon	Havalanma artışı	İnfilt./Haval.artışı	İnfilt./Haval.artışı	Havalanma artışı
Beyaz küre/lenfosit sayısı	11.100/3.100	9.300/6.900	15.300/6.700	7.300/2.600	10.600/6.600
ESH/CRP değerleri	16/16,6	44/1	68/45,1	10/1	6/1
Eşlik eden virüs/bakteri	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	RSV, influenza A	Rhinovirüs, <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i>	Coronavirüs OC43, <i>H. influenzae</i>	Rhinovirüs, <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i>
Bronkodilatör /steroid tedavisi	+/+	+/-	+/+	+/+	+/+
Aldığı antibiyotik tedavisi	Klaritromisin	Klaritromisin	Klaritromisin, SAM	Klaritromisin	Klaritromisin

5. TARTIŞMA

Boğmaca, *Bordetella pertussis* adlı gram negatif kokobasilin sebep olduğu bulaşıcı bir akut solunum yolu hastalığıdır. Tüm yaş gruplarını etkilemekle birlikte özellikle aşılama tamamlanmamış bebek ve çocuklarda ağır seyir ölüm ile sonuçlanabilir [122, 123]. Aşılama programlarındaki etkin gelişmeyle birlikte insidansı ve mortalitesi ciddi oranda gerileme göstermesine karşın dünyada yıl bazında halen milyonlarca vakaya ve binlerce ölüme sebebiyet verebilmektedir. Bu durum aşılama yapılmayan ya da tamamlanmayan bebekler için ciddiyetini korumakla birlikte ergen ve yetişkinlerin enfeksiyon kaynağı hastalığın aktarılmasında önemli bir faktördür [124-126]. Respiratuar sinsityal virüsü (RSV) veya influenza gibi diğer solunum yolu patojenlerinin eşlik ettiği hastalarda boğmacanın teşhisi zor olabilir ve bu hastalarda, boğmacanın akut solunum yolu belirtileri bronşiyolit veya diğer nonspesifik akut solunum yolu enfeksiyonu belirtileri ile örtüşebilir. Araştırmamızda bu olası ilişkileri incelemek için akut bronşiyolit nedeniyle hastaneye yatırılan çocuklarda etken olarak *Bordetella pertussis* sıklığının saptanması ve *Bordetella pertussis* varlığının klinik ve laboratuvar özelliklere etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Araştırmamızda toplam 380 hastanın 54'ünde (%14,2) solunum yolu panelinde hem viral, hem de bakteriyel etken negatif saptandı. Hastalarımızın bir kısmında viral veya bakteriyel bir etken saptanmaması, hastalarda astım, gastroözefageal reflü gibi akciğer enfeksiyonunu taklit edebilen enfeksiyon dışı nedenler olabileceği gibi, düşük ihtimal de olsa, solunum yolu sekresyonunun uygun biçimde alınması, saklanması ve çalışması ile ilgili olası sorunlara veya mikrobiyolojik panelde yer almamış ya da henüz tespit edilmemiş enfeksiyon etkenlerinin varlığı ile de ilişkili olabilir.

Akut bronşiyolit genellikle 0-24 yaş aralığında ve erkek çocuklarında daha sık gözlenmektedir. Solunum yollarının çapının akciğer hacmine oranının erkeklerde kızlara kıyasla daha küçük olması erkek çocuklarda görülme sıklığının fazla olmasını açıklayabilir [127, 128]. Çalışmamızda tüm popülasyonun yaş aralığı 1-23 ay olup

hastaların %57,6'sı erkektir. Fakat PCR sonucunda *Bordetella pertussis* pozitif ve negatif saptanan hastalarda cinsiyet ve yaş ile ilişki anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Araştırmamızda yaş aralığı 1-23 ay olup *Bordetella pertussis* insidansı %1,5 olarak belirlendi ve *Bordetella pertussis* saptanan hastaların %80'inin yaşı 5 ay ve altındaydı. *Bordetella pertussis* pozitif olan hastalarda boğmaca aşısı yaptırmayan 1 hasta mevcuttu, *Bordetella pertussis* negatif olan grubun ise %23,1'i boğmaca aşısı yaptırmadığı belirlendi. Hastaların tümünde öksürük mevcuttu. Öksürük sonrası kusma (%8,4) ve öksürük anında morarma olan hasta (%8,9) oranları çalışmamızda düşüktü. Aşısı tamamlanmış bireylerde uzun süreli öksürük, öksürük sonrası kusma gibi tipik bulgular olmaksızın atipik veya subklinik/aseptomatik seyredebilen boğmaca enfeksiyonunda insidansın belirlenmesi zordur. Yapılan çalışmalarda uzun süreli öksürük şikayeti ile başvuran hastalarda *Bordetella pertussis* enfeksiyonu %13-20 oranında saptanmıştır [8, 129, 130]. Peru'da Ocak 2009-Eylül 2010 tarihleri arasında akut solunum yolu enfeksiyonu ile yatırılan 5 yaş altında olan 596 hastanın 114'ünde (%19,2) *Bordetella pertussis* saptanmıştır. Bu araştırmada RSV bronşioliti nedeniyle yatırılan hastaların %2'sinde *Bordetella pertussis* ile eşzamanlı enfeksiyon olduğu gösterilmiştir [8, 129, 130]. Türkiye'de 0-16 yaş grubunda yapılan bir çalışmada, iki haftadan uzun öksürük şikayeti olan hastaların %16,9'unda *Bordetella pertussis* saptanmıştır [75]. Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada da 6-14 yaş aralığında uzun öksürüğü olan hastaların %16,6'sında *Bordetella pertussis* saptanmıştır [130]. Sağlık Bakanlığı Ulusal Veri Tabanı kayıtlarına göre 1986-2005 tarihleri baz alınarak yapılan bir çalışmada boğmaca vakalarında artış gözlenmiş, adölesan ve erişkinlerde 2005 yılında bu oran %16,9'a yükselmiştir [131]. İnsidanslardaki bu artışın temelinde boğmacaya karşı oluşan immüitenin uzun ömürlü olmaması olabilir. Araştırmalarda doğal enfeksiyon sonrasında 7-20 yıl, aşılama sonrasında 4-12 yılda (ortalama 5 yıl) immüitenin azaldığını ve hatta kaybolduğu gösterilmiştir [132]. Son aşıdan sonra azalan koruyuculuk nedeniyle özellikle 4-6 yaş grubu çocuklar boğmacaya duyarlı hale gelmektedirler [132-137]. Ayrıca insidanslardaki artışların diğer nedenleri olarak daha gelişmiş tanı yöntemleri (PCR gibi), daha iyi sürveyans ve bakteri mutasyonu sayılabilir. Kurugöl ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada bebeklikte yapılan primer boğmaca aşılmasının tek başına, yeterli ve uzun süreli koruyuculuk

sağlamadığı gösterilmiştir [138]. Araştırmamızda bu bulguyu destekler nitelikte sonuçlar gösterilmiştir. Çalışmamızda *Bordetella pertussis* saptanan ve boğmaca aşısı yaptırmayan, yaşı 1 aylık, 1 hasta olup geriye kalan *Bordetella pertussis* saptanan hastaların tümü aşı yaşı gelmiş ve yaşına uygun aşı yaptırmış hastalardı.

Boğmaca insidansın belirlenmesinde diğer bir etkende laboratuvar tanısında da güçlüklerin olmasıdır. Nazofarengeal kültür, altın standart yöntemdir. Ancak enfeksiyonun geç döneminde, aşıli bireylerde ve antibiyotik tedavisi alanlarda yanlış negatif olarak sonuçlanmaktadır. Araştırmamızda hastalarımız akut bronşiolit ön tanılı olduğu için *Bordetella pertussis* saptanan hastaların hiçbirinden *Bordetella pertussis* için nazofarengeal kültür alınmadığı belirlenmiştir. Son yıllarda uygulanmaya başlanan polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve seroloji yaygın olarak kolay ulaşılabilir tanı yöntemleri değildir. Klinik olarak şüphelenilen vakalarda bu nedenle laboratuvar tanı konulmasında sorunlar yaşanmaktadır.

Yaygın kullanılan akut faz reaktanları (eritrositlerin sedimentasyon hızı, C-reaktif protein) pnömoni tanısında ve bakteri ile virüs pnömonisi ayırımında yetersiz kaldığından mutlaka çalışılması önerilmez [139]. Boğmaca tanısında periferik yaymada lökositozla beraber lenfosit hakimiyetinin olması da tanıyı destekler niteliktedir. Lökosit sayısındaki artma ve lenfositoz derecesi öksürüğün şiddeti paralellik gösterir. Fakat başka enfeksiyonlarda da bu bulgular gelişebileceği için boğmacaya özgün değildir [140]. Literatürde lökositoz bulgularının boğmaca enfeksiyonunda sık görüldüğü belirtilmiştir [141-143]. Araştırmamızda *Bordetella pertussis* negatif hastaların %54,5'inde lökosit sayısı 10.000'nin, 69 (%21,5) hastada lökosit sayısı 15.000'nin üzerindeydi, ayrıca lenfosit sayısı 9000'nin üzerinde olan hasta sayısı %5 idi. *Bordetella pertussis* pozitif olan hastalarda beyaz küre sayısı 10.000'nin üzerinde olanların oranı %60, 15.000'nin üzerinde olanlar ise %20 idi. Çalışmamızda PCR sonucu *Bordetella pertussis* pozitif saptanan hastalarda negatif saptanan hastalara kıyasla laboratuvar bulguları anlamlı farklılık göstermedi. Bu durum yukarıda da bahsedildiği gibi lökositoz ve lenfositozun boğmacaya özgün olmadığını kanıtlar niteliktedir.

Çocuklarda pnömoni tanısı için radyolojik inceleme kuralı değildir, ancak arka-ön akciğer grafisinde infiltrasyon görülmesi pnömoni tanısını destekler. Öte

yandan, pnömonili hastada akciğer filmi normal olabilir, sağlıklı çocuklarda da akciğer filminde infiltrasyon görülebilir. Ayrıca, radyolojik bulguların hiçbir bakteri, atipik bakteri ve virüs pnömonisi ayırımında güvenilir değildir [139]. Araştırmamızda arka-ön akciğer grafisinde hastaların %49,4'ünde infiltrasyon ve %79,1'inde havalanma artışı gözlenmesine karşın, *Bordetella pertussis* negatif ve pozitif olan gruplarda bu oranlar birbirine yakın olup istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. Yapılan bir çalışmada influenza pnömonisi olan 1-4 yaş aralığındaki çocuklarda alveoler infiltrasyon saptanmıştır [144]. Araştırmamızda influenza saptanan 9 hasta olup bunların 6'sı influenza A, 2'si influenza B ve 1'i influenza H1N1 idi. Bunlardan influenza A saptanan hastaların yarısında arka-ön akciğer grafisinde viral pnömoni ile uyumlu infiltrasyon saptanırken, diğer influenza gruplarında saptanmadı. Ayrıca influenza A saptanan 1 hastada *Bordetella pertussis* eşlik ediyordu. Akut bronşiyolit birden fazla odaklı atelektazi ve hava hapsi alanları ile karakterizedir ve atelektazi alanı vücuttan tamamen temizleninceye kadar pnömoni riski yüksektir. Çünkü kapalı olan alveollerde biriken salgılar bakteriler için uygun zemin hazırlar [145]. Çalışmamızda tüm popülasyonun %10,9'unda arka-ön akciğer grafisinde atelektazi saptanmasına karşın *Bordetella pertussis* pozitif hastalarda gözlenmemiştir.

Araştırmamızda hastaların %99,7'ne oksijen tedavisi verilmiştir, mekanik ventilasyon oranı az olmakla birlikte *Bordetella pertussis* saptanan hastalarda yoğun bakım yatışı olmadığından mekanik ventilasyon yapılmamıştır. Akut bronşiyolit veya viral pnömoni olan hastalara oksijen ve ventilatör desteği gerekebilir. Solunum sıkıntısı ya da morarması olan çocuklara oksijen verilmelidir. Hastanın oksijen gereksinimi, kandaki oksijen doygunluğu (SO₂) oksijenölçerle (oksime) izlenerek ya da atardamar oksijen basıncı (PaO₂) ölçülerek değerlendirilebilir. Ağır hastalarda, yalnızca pulse oximetre (oksijenölçer) değerlerine güvenmek risklidir. Atardamar karbondioksit basıncı (PaCO₂) yüksekliği (hiperkarbi), O₂ sağlamayı sürdürebilen, ama yorulan hastada, yakın bir solunum yetmezliğinin haberci ve önemli bir ön bulgusudur [146, 147].

Çocuk pnömonilerinin %15-35'inden yalnızca virüsler sorumludur. Üç ay-5 yaş arasında pnömoni etkeni çoğunlukla virüslerdir; en sık respiratuvar sinsityal

virüs (RSV) ve bakteriyel etken olarak *Streptococcus pneumoniae* ile karşılaşılır [139, 148]. Beş yaşından büyük çocuklarda önde gelen pnömoni etkeni *Mycoplasma pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, kimi zaman da *Chlamydomphila pneumoniae*'dir. Yenidoğan dönemi sonrasında pnömoniye en sık yol açan bakteri pnömokoktur [149]. Araştırmamızda *Chlamydomphila pneumoniae* hiç gözlenmemiş, *Mycoplasma pneumoniae* oranı nadir gözlenmiştir. Çalışmamızda *Streptococcus pneumoniae* PCR ile en sık saptanan bakteri idi. *Streptococcus pneumoniae* nazofaringeal kolonizasyonu iki yaş altında sıktır. Bu durum hastalarda saptanan alt solunum yolu enfeksiyununun *Streptococcus pneumoniae* olduğu konusunda bir kanıt olarak gösterilemez. *Streptococcus pneumoniae* saptanan hastalarda *Bordetella pertussis* eşlik eden 2 hasta mevcuttu ve bu hastaların yaşı 5 ay ve altıydı.

Araştırmamızda PCR sonuçlarına göre ikinci en yüksek sıklık RSV enfeksiyonuna ait olup bronşiyolit etiyolojisinde majör patojenlerden biridir. Boğmacada da sıklıkla solunum yolu patojenleri ile birlikte enfeksiyonlar görülür. Koenfeksiyon olgularında hangi patojenin hastalığa en çok katkıda bulunduğu belirsiz olup halen tartışma konusudur. Ayrıca koenfeksiyon durumunda viral enfeksiyona bağlı öksürük boğmacayı tetikleyebilir. Boğmacanın klinik görünümü ile RSV'nin klinik görünümü örtüşebilir. RSV ile *Bordetella pertussis* eşliğinde morbidite ve mortalite riski yüksektir [150]. Araştırmamızda RSV ile beraber *Bordetella pertussis* saptanan 5 aylık 1 erkek hasta mevcuttu. Brezilya'da yapılan bir çalışmada RSV enfeksiyonu olan 57 bebek hasta üzerinden yapılan analizde RSV ve *Bordetella pertussis* beraber izlenen 3 hasta saptanmıştır [146]. Literatürde akut bronşiyolitli hastalarda *Bordetella pertussis*-RSV birlikteliğini değerlendiren sınırlı sayıda yayın mevcuttur ve kofenfeksiyon %0-78 arasında değişmektedir [8, 151-164]. Bu araştırmaların üç tanesi büyük popülasyonludur. Jolien ve ark. tarafından 18 yaş üstü 3074 hastada yapılan çalışmada *Bordetella pertussis* oranı %3 olup RSV birlikteliği saptanmamıştır [163]. Pedro ve ark. tarafından 24 ay yaş altı 2207 çocuk üzerinden yapılan çalışmada *Bordetella pertussis* saptanan hasta oranı %0,2 (n=4) olup, bu hastaların yarısında RSV birlikteliği (n=2) saptanmıştır [162]. Moore ve ark. tarafından 9 yaş altı 1669 çocuk üzerinden yapılan çalışmada *Bordetella pertussis* oranı %21,2 olup RSV birlikteliği saptanmamıştır [154]. Fransa'da yapılan bir çalışmada da 126 bebek hastada *Bordetella pertussis* enfeksiyon oranı %15 olup bu

hastaların %73'ünde (n=14) RSV-*Bordetella pertussis* koenfeksiyonu saptanmıştır [147]. Finlandiya'da yapılan bir çalışmada akut bronşiyolit tanısıyla yatırılan yaşı <6 ay olan 205 bebek çalışmaya dâhil edilmiştir. Bu araştırmada 12 (%8,5) vakada *Bordetella pertussis* saptanmıştır, bu hastaların 8'inde (%67) RSV enfeksiyonu eşlik ettiği bildirilmiştir. Ayrıca 1 hastada (%8) rhinovirüsün, 1 hastada (%8) influenza A virüsünün *Bordetella pertussis* ile birlikteliği saptanmıştır [155].

Tablo 5.1. Akut bronşiyolit tanılı hastalarda *Bordetella pertussis* ve RSV koenfeksiyon oranları

Yazar	Çalışma Yılı	Hasta Sayısı	Hasta Yaşı	<i>B. pertussis</i> n (%)	BP-RSV Koenfeksiyonu	<i>Bordetella pertussis</i> Klinik Bulguları
Frühwirth	1995-1998	183	< 18 yaş	71 (%38,8)	-	-
Greenberg	1998-2001	74	< 12 ay	11 (%15)	6 (%54)	Hayır
Crowcroft	1999-2000	142	< 5 ay	33 (%23)	11 (%33)	Hayır
Moore HC	2000-2005	1669	< 9 yaş	354 (%21,2)	-	-
Nuolivirta K	2001-2004	205	< 6 ay	12 (%8,5)	8 (%67)	Hayır
Guinto-Ocampo	2001-2005	141	< 12 ay	18 (%13)	-	Hayır
Cosnes –Lambe	2005-2006	126	< 4 ay	19 (%15)	14 (%73)	Hayır
Korppi M	2005-2006	117	< 6 ay	9 (%8)	7 (%78)	Hayır
Raya BA	2005-2006	309	< 24 ay	24 (%7,7)	16 (%67)	%43 uzamış öksürük
Miron D	2005-2006	465	< 24 ay	29 (%6,2)	-	-
Walsh PF	2005-2006	204	< 18 ay	0	0	Hayır
Pedro A	2007-2010	2207	< 24 ay	4 (%0,2)	2 (%50)	%2,4 uzamış öksürük
Jolien T	2007-2010	3074	> 18 yaş	93 (%3)	-	%37 uzamış öksürük
Korppi M	2008-2010	408	< 24 ay	0	0	Hayır
İvana PE	2009-2010	596	< 5 yaş	114 (%19,2)	15 (%13,1)	Hayır

Klinik izlemde hasta görünüm, uzamış ya da yüksek ateş, yoğun öksürük, beyaz küre artımı ve lobar tutulum daha çok bakteri pnömonisini düşündürmelidir.

Akut hasta çocuklarda, özellikle akciğer filminde apse ya da pnömatosel varsa, *Staphylococcus aureus* enfeksiyonu olasıdır. *Staphylococcus aureus* enfeksiyonu iki yaşından büyüklerde seyrek [148]. Araştırma popülasyonumuz 2 yaşın altında olmasına rağmen çalışmamızda *Staphylococcus aureus* enfeksiyonu saptanmamıştır. Aşısı uygulanmamış çocuklarda, *Haemophilus influenzae* tip b de, özellikle yaşamın ilk yılında, diğer bir olası pnömoni etkenidir. Araştırmamızda *Bordetella pertussis* saptanan hastalarda *Haemophilus influenzae* oranı %60 olmakla birlikte bunların tiplendirilemeyen suşların kolonizasyonu olduğu düşünülmüştür [165].

Aile bireylerinde boğmaca olması durumunda duyarlı bebeklere bulaş riski yüksektir. Özellikle yenidoğanlarda hastaneden çıktıktan sonra gelişen pnömonide, kaynak çoğu kez aile bireyleri, özellikle kardeşlerdir ve solunum yolu virüsleri en önemli etkindir [166]. Hollanda'da boğmaca nedeni ile hastaneye yatırılarak takip edilen altı aydan küçük süt çocuklarında indeks vakanın araştırıldığı bir çalışmada ev halkı temaslılarının %53'ünde laboratuvar olarak kanıtlanmış boğmaca saptanmıştır. Bu olguların %53'ünde boğmaca ile uyumlu tipik semptomların olduğu, %14'ünde ise semptom olmadığı bildirilmiştir [167]. Bizim çalışmamızda aile üyelerinde boğmacaya yönelik tetkik yapılamadı, ancak olguların %51,4'ünde ailede öksürük yakınması olan birey vardı ve bunların çoğunluğunu kardeş oluşturuyordu. Asemptomatik olgular da olabileceği göz önüne alınırsa küçük bebeklerde boğmaca gelişiminin önlenmesinde yakın temaslılarının bağışıklık durumunun önemi anlaşılar.

Boğmaca hastalığının mevsimselliği konusunda bilgiler net değildir. Epidemilerin çoğunun kış ve ilkbahar aylarında görüldüğü gözlenmiştir [162]. Genellikle hastalık Temmuz-Ekim aylarında endemiktir [124, 168, 169]. Akut bronşiyolit ise kış ve ilkbahar aylarında pik yapar [170, 171]. Araştırmamızda akut bronşiyolitli hastaların çoğunluğu Aralık-Mayıs aylarında hastaneye yatış yaptığı belirlendi, ayrıca *Bordetella pertussis* saptanan hastaların çoğunluğu da Şubat-Mayıs arasında yatış yaptığı gözlemlendi. Bu bulgular *Bordetella pertussis* eşlik ettiği akut bronşiyolit nedeni yatışlarda kış-ilkbahar aylarında artışa neden olduğunu düşündürmektedir. Bu hipotez literatürle uyumluluk göstermesine karşın daha büyük örneklemli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Boğmaca tedavisinde destekleyici bakım en önemlisidir. Öksürük nöbetlerinin sıklığını azaltmak, yeterli hidrasyon ve beslenmeyi sağlamak önemlidir. Antibiyotik tedavisi semptomları ancak kısmen azaltabilir ve organizmanın nazofarinksden eliminasyonunu sağlayarak bulaştırmacılığı önler. Antibiyotik tedavisinin boğmaca hastalığının seyri üzerine etkisi azdır. Bununla birlikte hastalığın erken evresinde verildiği zaman semptomları azaltan ve organizmanın nazofarenksten eliminasyonunu sağlayarak bulaştırmacılığı önleyen eritromisin (50 mg/kg/gün, 6 saatte bir) 14 gün süreyle kullanılmalıdır. Yeni makrolitlerden klaritromisin (15 mg/kg/gün, 2 doz, 7 gün) veya azitromisin (10 mg/kg/gün, tek doz, 5 gün) de eşit derecede etkili bulunmuştur [172]. Araştırmamızda *Bordetella pertussis* pozitif saptanan hastaların tamamında klaritromisin kullanılmış olup, *Bordetella pertussis* negatif gruba kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Gelişmiş ülkelerde zamanda aşılama politikalarının revize edilmesi ile hastalığın epidemiyolojisi erişkin yaş grubuna doğru kayma göstermiştir. Böylelikle ergen yaş grubunun aşılama ile hem çocuklar hem de ergenler boğmacaya karşı korunmuş olacaktırlar. Ancak bu aşının da koruyuculuğu doğal enfeksiyon gibi ortalama 10 yıldır. Aşılanan ergenlerde anne baba olma yaşlarına geldiklerinde boğmacaya karşı tekrar duyarlı hale gelecek ve doğacak çocuklarına hastalığı aktarma yönünden kaynak olacaktırlar. Bu nedenle erişkin yaş grupları da aşılama programları içine alınmalıdır. Erişkin tip aselüler boğmaca-difteri-tetanoz aşısı, bebekler için kullanılan aselüler boğmaca aşısının 1/3 ya da 1/4'ü oranında pertussis toksin içerir. DSÖ boğmaca kontrolü için erişkin tip aselüler aşısında aynı derecede etkin olduğunu belirtmektedir [173]. Bu pekiştirme dozlarının gerekliliği halen bazı ülkelerde tartışılmaktadır. Bizim ülkemizde de ek pekiştirme boğmaca aşısı yapılmamakta ve bu konu tartışılmaktadır. Bu nedenle bu bebekleri korumak için onlarla aynı evde yaşayan kişilerin ve sıkı temasta olanların (sağlık çalışanları, çocuk bakımevlerinde çalışanlar) aşılama gereklidir. Bu özelliği kozaya benzediği için bu stratejiye “koza stratejisi” denmektedir. Yapılan bir çalışmada “koza stratejisi”nin yetişkin olgularda sadece %9-17 oranında azalmaya sebep olmasına karşın risk grubu bebekler üzerinde dolaylı bir etkisi olduğunu ve boğmaca insidansını %65-70 oranında azalttığını göstermiştir [174-177].

Yüksek aşılama oranlarına rağmen boğmaca halen dünya genelinde önemli bir sorundur. Ancak biz çalışmamızda 24 ay altında olan akut bronşiolit nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda az oranda (%1,5) *Bordetella pertussis* pozitifliği saptadık. Özetle, *Bordetella pertussis* bronşiolit nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda nadir patojendir. Kısmen aşılama bebeklerde boğmaca'nın klinik bulguları atipik olabilir ve bir solunum virüsü ile birlikte bulaşma, boğmaca tanısı koymada ilave bir zorluk oluşturabilir. Yine de bronşiolit ile hastaneye yatırılan çocuklarda, konservatif tedavi ile iyileşmeyen ve beyaz küre sayısı yükselmiş bebeklerde *Bordetella pertussis* düşünülmelidir. Bu bebeklerde doğru teşhis koymak önemlidir.



ÖZET

Amaç: Boğmaca, gram negatif kokobasil olan *Bordetella pertussis*'in neden olduğu küçük bebeklerde yüksek morbidite ve mortalite ile seyir eden aşı ile önlenabilir endemik bir hastalıktır. Son yıllarda yüksek aşılama programı uygulanan ülkelerde bile boğmaca vakalarında artış bildirilmiştir. Respiratuar sinsityal virüs veya influenza gibi diğer solunum yolu patojenlerinin eşlik ettiği hastalarda boğmacanın teşhisi zor olabilir. Bu hastalarda, boğmacanın akut solunum yolu belirtileri bronşiyolit veya diğer nonspesifik akut solunum yolu enfeksiyonu belirtileri ile örtüşebilir. Bu çalışmada akut bronşiyolit nedeniyle hastaneye yatırılan çocuklarda etken olarak *Bordetella pertussis* sıklığının saptanması, varlığının klinik ve laboratuvar özelliklere etkisinin araştırılması hedeflenmiştir.

Materyal ve metod: Bu çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Servisine, Ocak 2012 ile Aralık 2015 arasında, akut bronşiyolit tanısıyla yatırılan hastalardan, yaşı 24 ay ve altında olan ve solunum yolu sekresyonunda PCR incelemesi ile hem virüsler hem de bakterilerin araştırıldığı hastalar dahil edildi. Hastaların dosyalarından geriye yönelik demografik veriler, klinik belirti ve bulgular, laboratuvar bulguları ve klinik izlem bulgularına ait veriler alındı.

Bulgular: Araştırma döneminde akut bronşiyolit tanısıyla yatırılan 847 hastadan solunum yolu sekresyonunda PCR incelemesi ile hem virüs hem de bakteri araştırılması yapılmış 380 hasta saptandı. Bu hastaların 326'sında (%85.8) solunum yolu PCR panelinde en az bir viral ve/veya bakteriyel solunum yolu etkeni pozitif olarak saptandı. Respiratuar sinsityal virüs A/B, rhinovirüs, parainfluenza virüs, adenovirüs, bocavirüs ve metapneumo virüs A/B, sırasıyla, en sık saptanan viral etkenlerdi. *Bordetella pertussis* pozitifliği yalnızca 5 hastada (%1,5) saptadı. *Bordetella pertussis* pozitif olan hastaların hepsinde, rhinovirüs (n=2), influenza A (n=1), coronavirüs OC43 (n=1), RSV A/B (n=1) gibi bir virüsün eşlik ettiği saptandı. *Bordetella pertussis* pozitifliğinin hastalarda anlamlı bir klinik veya laboratuvar farklılığına neden olmadığı görüldü.

Sonuç: *Bordetella pertussis* bronşiyolit nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda nadir bir patojendir. Kısmen aşılamanın bebeklerde boğmacanın klinik

bulguları atipik olabilir ve bir solunum virüsü ile birlikte eşzamanlı bulaşma, boğmaca tanısı koymada ilave bir zorluk oluşturabilir. *Bordetella pertussis* saptanması hastaların karantina altına alınması ve etkene uygun antibiyotik tedavi verilmesi açısından önemlidir.

Anahtar kelimeler: *Bordetella pertussis*, akut bronşiyolit



ABSTRACT

Objective: Whooping cough is an endemic disease with high morbidity and mortality that is caused by gram-negative coccobacilli *Bordetella pertussis* which can be prevented by vaccination in infants. Increases in pertussis cases have been reported even in countries with high vaccination programs in recent years. It may be difficult to diagnose whooping cough in patients with respiratory-tract infections including respiratory syncytial virus or influenza. In these patients, acute respiratory symptoms of whooping cough may overlap with bronchiolitis or other nonspecific acute respiratory tract infections. In this study, we aimed to determine the frequency of *Bordetella pertussis* as an etiologic factor in children hospitalized for acute bronchiolitis and to investigate the effect of its presence on clinical and laboratory characteristics.

Materials and methods: This study included patients who were admitted to Ankara University Faculty of Medicine, Pediatric Infectious Diseases Service with acute bronchiolitis diagnosis, with age of 24 months and under, in whom both viruses and bacteria were investigated in respiratory secretion with PCR between January 2012 and December 2015. Demographic data, clinical symptoms and findings, laboratory findings and clinical follow-up data were collected retrospectively from the patients' files.

Findings: In the study period; total 380 patients, in whom both viruses and bacteria were investigated in respiratory secretion with PCR, were detected among 847 patients admitted with acute bronchiolitis diagnosis. In 326 (85.8%) of these patients, at least one viral and/or bacterial respiratory tract pathogen was detected as positive in the respiratory tract PCR panel. Respiratory syncytial virus A/B, rhinovirus, parainfluenza virus, adenovirus, bocavirus and metapneumo virus A/B were the most frequent viral agents. *Bordetella pertussis* positivity was detected in only 5 patients (1.5%). It was found that all patients with positive *Bordetella pertussis* were accompanied by a virus such as rhinovirus (n = 2), influenzae (n = 1), coronavirus OC43 (n = 1), RSV A/B (n=1). *Bordetella pertussis* positivity did not cause significant clinical or laboratory differences in the patients.

Conclusion: *Bordetella pertussis* is a rare pathogen in patients hospitalized for bronchiolitis. In partially vaccinated infants, the clinical manifestations of whooping cough can be atypical and simultaneous transmission with a respiratory virus can create additional difficulty in setting up pertussis diagnosis. Detection of *Bordetella pertussis* is important in terms of quarantining patients and providing appropriate antibiotic treatment.

Keywords: *Bordetella pertussis*, acute bronchiolitis



KAYNAKLAR

1. Bonhoeffer, J., et al., The role of Bordetella infections in patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. *Infection*, 2005. 33(1): p. 13-7.
2. Ralston, S.L., et al., Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics*, 2014. 134(5): p. e1474-502.
3. Roggeri, D.P., et al., Impact of hospitalizations for bronchiolitis in preterm infants on long-term health care costs in Italy: a retrospective case-control study. *Clinicoecon Outcomes Res*, 2016. 8: p. 407-12.
4. Worrall, G., Bronchiolitis. *Can Fam Physician*, 2008. 54(5): p. 742-3.
5. Davison, C., et al., Efficacy of interventions for bronchiolitis in critically ill infants: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Crit Care Med*, 2004. 5(5): p. 482-9.
6. Allen, D., Bronchiolitis. *Nurs Child Young People*, 2016. 28(8): p. 11.
7. Dayan P, Roskind C, Levine D, Kuppermann N. Controversies in the management of children with bronchiolitis. *Clin Ped Emerg Med* 2004; 5: 41-53.
8. Pavic-Espinoza, I., et al., High prevalence of Bordetella pertussis in children under 5 years old hospitalized with acute respiratory infections in Lima, Peru. *BMC Infect Dis*, 2015. 15: p. 554.
9. Hall, C.B., et al., The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N Engl J Med*, 2009. 360(6): p. 588-98.
10. Türk Toraks Derneği Akut bronşiyolit tanı ve tedavi uzlaşısı raporu. *Türk Toraks Dergisi* 2009; 10: Ek 1.
11. Goodman D. Bronchiolitis. *Nelson Textbook of Pediatrics*, t.e.E.B.R., Kliegman RM, Jenson HB. 2009; 1415-17.
12. Fitzgerald, D.A. and H.A. Kilham, Bronchiolitis: assessment and evidence-based management. *Med J Aust*, 2004. 180(8): p. 399-404.
13. Hayes, D., Jr., et al., Influence of human leukocyte antigen mismatching on bronchiolitis obliterans syndrome in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*, 2016. 35(2): p. 186-94.

14. Kahn, J., Human bocavirus: clinical significance and implications. *Curr Opin Pediatr*, 2008. 20(1): p. 62-6.
15. Jiang, W., et al., Impact of bacteria in nasal aspirates on disease severity of bronchiolitis. *Infect Dis (Lond)*, 2016. 48(1): p. 82-6.
16. Green, C.A., et al., Admission to hospital for bronchiolitis in England: trends over five decades, geographical variation and association with perinatal characteristics and subsequent asthma. *Arch Dis Child*, 2016. 101(2): p. 140-6.
17. Shein, S.L., H. Li, and B. Gaston, Blood eosinophilia is associated with unfavorable hospitalization outcomes in children with bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol*, 2016. 51(1): p. 77-83.
18. Brownback, K.R., et al., Effect of extracorporeal photopheresis on lung function decline for severe bronchiolitis obliterans syndrome following allogeneic stem cell transplantation. *J Clin Apher*, 2016. 31(4): p. 347-52.
19. Corne, J.M. and S.T. Holgate, Mechanisms of virus induced exacerbations of asthma. *Thorax*, 1997. 52(4): p. 380-9.
20. Hall, C.B. and R.G. Douglas, Jr., Modes of transmission of respiratory syncytial virus. *J Pediatr*, 1981. 99(1): p. 100-3.
21. Fischer, G.B., A. Teper, and A.J. Colom, Acute viral bronchiolitis and its sequelae in developing countries. *Paediatr Respir Rev*, 2002. 3(4): p. 298-302.
22. Wright, P.F., et al., Illness severity, viral shedding, and antibody responses in infants hospitalized with bronchiolitis caused by respiratory syncytial virus. *J Infect Dis*, 2002. 185(8): p. 1011-8.
23. Bradley, J.P., et al., Severity of respiratory syncytial virus bronchiolitis is affected by cigarette smoke exposure and atopy. *Pediatrics*, 2005. 115(1): p. e7-14.
24. Goetghebuer, T., et al., Genetic predisposition to wheeze following respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Clin Exp Allergy*, 2004. 34(5): p. 801-3.

25. Psarras, S., N.G. Papadopoulos, and S.L. Johnston, Pathogenesis of respiratory syncytial virus bronchiolitis-related wheezing. *Paediatr Respir Rev*, 2004. 5 Suppl A: p. S179-84.
26. Navas, L., et al., Improved outcome of respiratory syncytial virus infection in a high-risk hospitalized population of Canadian children. *Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada. J Pediatr*, 1992. 121(3): p. 348-54.
27. Welliver, R.C., Review of epidemiology and clinical risk factors for severe respiratory syncytial virus (RSV) infection. *J Pediatr*, 2003. 143(5 Suppl): p. S112-7.
28. King, J.C., Jr., et al., Respiratory syncytial virus illnesses in human immunodeficiency virus- and noninfected children. *Pediatr Infect Dis J*, 1993. 12(9): p. 733-9.
29. Hall, C.B., et al., Respiratory syncytial viral infection in children with compromised immune function. *N Engl J Med*, 1986. 315(2): p. 77-81.
30. Meissner, H.C., Selected populations at increased risk from respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Infect Dis J*, 2003. 22(2 Suppl): p. S40-4; discussion S44-5.
31. Wang, E.E., et al., Association of respiratory viral infections with pulmonary deterioration in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*, 1984. 311(26): p. 1653-8.
32. McConnochie, K.M., et al., Variation in severity of respiratory syncytial virus infections with subtype. *J Pediatr*, 1990. 117(1 Pt 1): p. 52-62.
33. McConnochie, K.M., Bronchiolitis. What's in the name? *Am J Dis Child*, 1983. 137(1): p. 11-3.
34. Panitch, H.B., C.W. Callahan, Jr., and D.V. Schidlow, Bronchiolitis in children. *Clin Chest Med*, 1993. 14(4): p. 715-31.
35. Dayani, P.N., et al., Desferoxamine (DFO)--mediated iron chelation: rationale for a novel approach to therapy for brain cancer. *J Neurooncol*, 2004. 67(3): p. 367-77.

36. Williams, K.M., et al., Fluticasone, Azithromycin, and Montelukast Treatment for New-Onset Bronchiolitis Obliterans Syndrome after Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2016. 22(4): p. 710-6.
37. Hall, C.B., Serious bacterial infections is uncommon in infants with bronchiolitis. *J Pediatr*, 2009. 154(5): p. 774-5.
38. Muyltermans, G., et al., External quality assessment for molecular detection of *Bordetella pertussis* in European laboratories. *J Clin Microbiol*, 2005. 43(1): p. 30-5.
39. Abreu e Silva, F.A., V. Brezinova, and H. Simpson, Sleep apnoea in acute bronchiolitis. *Arch Dis Child*, 1982. 57(6): p. 467-72.
40. Bastien, N., et al., Detection of human bocavirus in Canadian children in a 1-year study. *J Clin Microbiol*, 2007. 45(2): p. 610-3.
41. Chuang, C.Y., et al., Human bocavirus as an important cause of respiratory tract infection in Taiwanese children. *J Microbiol Immunol Infect*, 2011. 44(5): p. 323-7.
42. Yan, H.J., et al., [Clinical characteristics of human bocavirus infection in 90 children]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*, 2011. 13(4): p. 300-2.
43. Cusi, M.G., et al., RSV and HMPV seroprevalence in Tuscany (Italy) and North-Rhine Westfalia (Germany) in the winter season 2009/2010. *Influenza Other Respir Viruses*, 2011. 5(6): p. 380-1.
44. Bordley, W.C., et al., Diagnosis and testing in bronchiolitis: a systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2004. 158(2): p. 119-26.
45. Hodge, D. and P.A. Chetcuti, RSV: Management of the acute episode. *Paediatr Respir Rev*, 2000. 1(3): p. 215-20.
46. Crowe, J.E., Jr. and J.V. Williams, Immunology of viral respiratory tract infection in infancy. *Paediatr Respir Rev*, 2003. 4(2): p. 112-9.
47. Hellwig, S.M., et al., Immunoglobulin A-mediated protection against *Bordetella pertussis* infection. *Infect Immun*, 2001. 69(8): p. 4846-50.
48. Farah, M.M., et al., First-time wheezing in infants during respiratory syncytial virus season: chest radiograph findings. *Pediatr Emerg Care*, 2002. 18(5): p. 333-6.

49. Swingler, G.H., G.D. Hussey, and M. Zwarenstein, Randomised controlled trial of clinical outcome after chest radiograph in ambulatory acute lower-respiratory infection in children. *Lancet*, 1998. 351(9100): p. 404-8.
50. Dennis MM. Bronchiolitis. *Arch Dis Child Educ Pract*. 2005;90:81–6.
51. Welliver, J.R. and R.C. Welliver, Bronchiolitis. *Pediatr Rev*, 1993. 14(4): p. 134-9.
52. Antonow, J.A. and C.L. Byington, Use of respiratory syncytial virus testing could safely eliminate many sepsis evaluations. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 1999. 153(12): p. 1310-1.
53. Lozano, J.M. and E. Wang, Bronchiolitis. *Clin Evid*, 2002(7): p. 272-82.
54. Mulholland, E.K., A. Olinsky, and F.A. Shann, Clinical findings and severity of acute bronchiolitis. *Lancet*, 1990. 335(8700): p. 1259-61.
55. Skoner, D. and L. Caliguiri, The wheezing infant. *Pediatr Clin North Am*, 1988. 35(5): p. 1011-30.
56. Öneş Ü. Hışiltılı Çocuk. Eds. Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatrici* 2002; 1: 630–631.
57. Okutan Ö, Çeltik C. Akut bronşiolitlerde güncel bilgiler. *Sted* 2005; 14: 5–7.
58. Yanney, M. and H. Vyas, The treatment of bronchiolitis. *Arch Dis Child*, 2008. 93(9): p. 793-8.
59. Ngai, P. and M.R. Bye, Bronchiolitis. *Pediatr Ann*, 2002. 31(2): p. 90-7.
60. Frogel, M., et al., Improved outcomes with home-based administration of palivizumab: results from the 2000-2004 Palivizumab Outcomes Registry. *Pediatr Infect Dis J*, 2008. 27(10): p. 870-3.
61. Black, C.P., Systematic review of the biology and medical management of respiratory syncytial virus infection. *Respir Care*, 2003. 48(3): p. 209-31; discussion 231-3.
62. Garrison, M.M., et al., Systemic corticosteroids in infant bronchiolitis: A meta-analysis. *Pediatrics*, 2000. 105(4): p. E44.
63. Wright, M., C.J. Mullett, and G. Piedimonte, Pharmacological management of acute bronchiolitis. *Ther Clin Risk Manag*, 2008. 4(5): p. 895-903.
64. Randolph AG, Wang EEL. Ribavirin for RSV infection of the lower respiratory tract. In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2003. Chichester, UK: John Wiley and Sons Ltd.

65. King, V.J., et al., Pharmacologic treatment of bronchiolitis in infants and children: a systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2004. 158(2): p. 127-37.
66. Henrickson, K.J., et al., National disease burden of respiratory viruses detected in children by polymerase chain reaction. *Pediatr Infect Dis J*, 2004. 23(1 Suppl): p. S11-8.
67. Patel, R.R., J.H. Ryu, and R. Vassallo, Cigarette smoking and diffuse lung disease. *Drugs*, 2008. 68(11): p. 1511-27.
68. Kattan, M., Epidemiologic evidence of increased airway reactivity in children with a history of bronchiolitis. *J Pediatr*, 1999. 135(2 Pt 2): p. 8-13.
69. Welliver, R.C. and L. Duffy, The relationship of RSV-specific immunoglobulin E antibody responses in infancy, recurrent wheezing, and pulmonary function at age 7-8 years. *Pediatr Pulmonol*, 1993. 15(1): p. 19-27.
70. Mattoo, S. and J.D. Cherry, Molecular pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestations of respiratory infections due to *Bordetella pertussis* and other *Bordetella* subspecies. *Clin Microbiol Rev*, 2005. 18(2): p. 326-82.
71. Ufuk Beyazova, Figen Şahin. Boğmaca. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. (ed) *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 3. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008; 784-788.
72. Hevlett ER. *Bordetella Species*. In: Mandell, Bennet and Dolin (eds). *Principles and Practise of Infectious Diseases*. 6th ed. Philedelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2005; 2702-2708.
73. Long SS. Boğmaca (*Bordetella pertussis* ve *B. parapertussis*). In: Behrman RE Kliegman RM Jenson HB. (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics (Nelson Pediatri)* (Akçay T, Çeviri editörü) 17. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Yayıncılık, 2008; 908-912.
74. Loeffelholz MJ, Sanden GN. (Çeviren: Birinci A) *Bordetella*. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Jorgensen JH, Landry ML (eds) *Manual of Clinical Microbiology (Klinik Mikrobiyoloji)*. (Başustaoğlu A, Çeviri editörü) 9. baskı. Ankara: Atlas Kitapçılık, 2009; 803-813.
75. Yildirim, I., et al., Frequency of pertussis in children with prolonged cough. *Scand J Infect Dis*, 2008. 40(4): p. 314-9.

76. Esen, B., et al., Prevalence of high antibody titers of pertussis in Turkey: reflection of circulating microorganism and a threat to infants. *J Clin Lab Anal*, 2007. 21(3): p. 154-61.
77. von Wintzingerode, F., et al., *Bordetella petrii* sp. nov., isolated from an anaerobic bioreactor, and emended description of the genus *Bordetella*. *Int J Syst Evol Microbiol*, 2001. 51(Pt 4): p. 1257-65.
78. Gerlach, G., et al., Evolutionary trends in the genus *Bordetella*. *Microbes Infect*, 2001. 3(1): p. 61-72.
79. Shrivastava, R. and J.F. Miller, Virulence factor secretion and translocation by *Bordetella* species. *Curr Opin Microbiol*, 2009. 12(1): p. 88-93.
80. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA (eds). *Medical Microbiology*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Mosby, 2005; 377-382.
81. Winn, WC, Allen SD, Janda WM, Koneman EW, Procop GW, Schreckenberger PC, Woods GL. *Bordetella* species. In: Winn WC, Allen SD, Janda WM, Koneman EW, Procop GW, Schreckenberger PC, Woods GL. (eds) *Koneman's Color Atlas and Diagnostic Microbiology*. 6th ed. Philadelphia Lippincott Williams&Wilkins, 2006; 510-523.
82. Gedikoğlu S. *Pastuerella*, *Francisella* ve, *Bordetella* türleri. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (ed). *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Kitabı'nda*. 3. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008; 2249-2260.
83. von Konig, C.H., et al., Pertussis of adults and infants. *Lancet Infect Dis*, 2002. 2(12): p. 744-50.
84. Cortese, M.M., et al., Pertussis hospitalizations among infants in the United States, 1993 to 2004. *Pediatrics*, 2008. 121(3): p. 484-92.
85. Halperin, S.A., et al., Epidemiological features of pertussis in hospitalized patients in Canada, 1991-1997: report of the Immunization Monitoring Program--Active (IMPACT). *Clin Infect Dis*, 1999. 28(6): p. 1238-43.
86. Wendelboe, A.M. and A. Van Rie, Diagnosis of pertussis: a historical review and recent developments. *Expert Rev Mol Diagn*, 2006. 6(6): p. 857-64.

87. Tilley, P.A., et al., Detection of *Bordetella pertussis* in a clinical laboratory by culture, polymerase chain reaction, and direct fluorescent antibody staining; accuracy, and cost. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2000. 37(1): p. 17-23.
88. Halperin, S.A., R. Bortolussi, and A.J. Wort, Evaluation of culture, immunofluorescence, and serology for the diagnosis of pertussis. *J Clin Microbiol*, 1989. 27(4): p. 752-7.
89. Loeffelholz, M.J., et al., Comparison of PCR, culture, and direct fluorescent-antibody testing for detection of *Bordetella pertussis*. *J Clin Microbiol*, 1999. 37(9): p. 2872-6.
90. Ewanowich, C.A., et al., Major outbreak of pertussis in northern Alberta, Canada: analysis of discrepant direct fluorescent-antibody and culture results by using polymerase chain reaction methodology. *J Clin Microbiol*, 1993. 31(7): p. 1715-25.
91. Kristjansson, S., et al., U-EPX levels and wheezing in infants and young children with and without RSV bronchiolitis. *Respir Med*, 2006. 100(5): p. 878-83.
92. Meade, B.D. and A. Bollen, Recommendations for use of the polymerase chain reaction in the diagnosis of *Bordetella pertussis* infections. *J Med Microbiol*, 1994. 41(1): p. 51-5.
93. Riffelmann, M., et al., Nucleic Acid amplification tests for diagnosis of *Bordetella* infections. *J Clin Microbiol*, 2005. 43(10): p. 4925-9.
94. Grimprel, E., et al., Comparison of polymerase chain reaction, culture, and western immunoblot serology for diagnosis of *Bordetella pertussis* infection. *J Clin Microbiol*, 1993. 31(10): p. 2745-50.
95. Mastrantonio, P., P. Stefanelli, and M. Giuliano, Polymerase chain reaction for the detection of *Bordetella pertussis* in clinical nasopharyngeal aspirates. *J Med Microbiol*, 1996. 44(4): p. 261-6.
96. Farrell, D.J., et al., Rapid-cycle PCR method to detect *Bordetella pertussis* that fulfills all consensus recommendations for use of PCR in diagnosis of pertussis. *J Clin Microbiol*, 2000. 38(12): p. 4499-502.

97. Glare, E.M., et al., Analysis of a repetitive DNA sequence from *Bordetella pertussis* and its application to the diagnosis of pertussis using the polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol*, 1990. 28(9): p. 1982-7.
98. van der Zee, A., et al., Polymerase chain reaction assay for pertussis: simultaneous detection and discrimination of *Bordetella pertussis* and *Bordetella parapertussis*. *J Clin Microbiol*, 1993. 31(8): p. 2134-40.
99. Douglas, E., et al., Identification of *Bordetella pertussis* in nasopharyngeal swabs by PCR amplification of a region of the adenylate cyclase gene. *J Med Microbiol*, 1993. 38(2): p. 140-4.
100. Cloud, J.L., W. Hymas, and K.C. Carroll, Impact of nasopharyngeal swab types on detection of *Bordetella pertussis* by PCR and culture. *J Clin Microbiol*, 2002. 40(10): p. 3838-40.
101. Dragsted, D.M., et al., Comparison of culture and PCR for detection of *Bordetella pertussis* and *Bordetella parapertussis* under routine laboratory conditions. *J Med Microbiol*, 2004. 53(Pt 8): p. 749-54.
102. Packard, E.R., et al., Sequence variation and conservation in virulence-related genes of *Bordetella pertussis* isolates from the UK. *J Med Microbiol*, 2004. 53(Pt 5): p. 355-65.
103. Wadowsky, R.M., et al., Multiplex PCR-based assay for detection of *Bordetella pertussis* in nasopharyngeal swab specimens. *J Clin Microbiol*, 1996. 34(11): p. 2645-9.
104. Muller, F.M., J.E. Hoppe, and C.H. Wirsing von Konig, Laboratory diagnosis of pertussis: state of the art in 1997. *J Clin Microbiol*, 1997. 35(10): p. 2435-43.
105. Pirret, A.M., et al., Local experience with the use of nasal bubble CPAP in infants with bronchiolitis admitted to a combined adult/paediatric intensive care unit. *Intensive Crit Care Nurs*, 2005. 21(5): p. 314-9.
106. Vincent, J.M., et al., Prolonged afebrile nonproductive cough illnesses in American soldiers in Korea: a serological search for causation. *Clin Infect Dis*, 2000. 30(3): p. 534-9.

107. Fullmer, J.J., et al., Successful treatment of bronchiolitis obliterans in a bone marrow transplant patient with tumor necrosis factor- α blockade. *Pediatrics*, 2005. 116(3): p. 767-70.
108. Simondon, F., et al., Evaluation of an immunoglobulin G enzyme-linked immunosorbent assay for pertussis toxin and filamentous hemagglutinin in diagnosis of pertussis in Senegal. *Clin Diagn Lab Immunol*, 1998. 5(2): p. 130-4.
109. Bentur, L., et al., Dexamethasone inhalations in RSV bronchiolitis: a double-blind, placebo-controlled study. *Acta Paediatr*, 2005. 94(7): p. 866-71.
110. Mooi, F.R., et al., Epidemiological typing of *Bordetella pertussis* isolates: recommendations for a standard methodology. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2000. 19(3): p. 174-81.
111. Sacco, R.E., K.B. Register, and G.E. Nordholm, Restriction endonuclease analysis discriminates *Bordetella bronchiseptica* isolates. *J Clin Microbiol*, 2000. 38(12): p. 4387-93.
112. Moissenet, D., et al., Comparative DNA analysis of *Bordetella pertussis* clinical isolates by pulsed-field gel electrophoresis, randomly amplified polymorphism DNA, and ERIC polymerase chain reaction. *FEMS Microbiol Lett*, 1996. 143(2-3): p. 127-32.
113. Register, K.B., A. Boisvert, and M.R. Ackermann, Use of ribotyping to distinguish *Bordetella bronchiseptica* isolates. *Int J Syst Bacteriol*, 1997. 47(3): p. 678-83.
114. Schouls, L.M., et al., Multiple-locus variable-number tandem repeat analysis of Dutch *Bordetella pertussis* strains reveals rapid genetic changes with clonal expansion during the late 1990s. *J Bacteriol*, 2004. 186(16): p. 5496-505.
115. Veitenhansl, M., et al., 40th EASD Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes : Munich, Germany, 5-9 September 2004. *Diabetologia*, 2004. 47(Suppl 1): p. A1-A464.
116. Hill, B.C., C.N. Baker, and F.C. Tenover, A simplified method for testing *Bordetella pertussis* for resistance to erythromycin and other antimicrobial agents. *J Clin Microbiol*, 2000. 38(3): p. 1151-5.

117. Korgenski, E.K. and J.A. Daly, Surveillance and detection of erythromycin resistance in *Bordetella pertussis* isolates recovered from a pediatric population in the Intermountain West region of the United States. *J Clin Microbiol*, 1997. 35(11): p. 2989-91.
118. Halperin, S.A., et al., Seven days of erythromycin estolate is as effective as fourteen days for the treatment of *Bordetella pertussis* infections. *Pediatrics*, 1997. 100(1): p. 65-71.
119. Luo, C.S., L.Y. He, and Z.G. Mai, [Observation of the effect of poly-IC combined with budesonade inhalation on treating infants with bronchiolitis]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*, 2005. 43(9): p. 700-1.
120. Plotkin, S., Aims, scope and findings of the global pertussis initiative. *Pediatr Infect Dis J*, 2005. 24(5 Suppl): p. S5-6.
121. Broder, K.R., et al., Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adolescents: use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccines recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*, 2006. 55(RR-3): p. 1-34.
122. Legg, J.P., Does RSV bronchiolitis cause asthma and atopy. *Pediatr Allergy Immunol*, 2005. 16(6): p. 459-61.
123. Santo Tomas, L.H., et al., Risk factors for bronchiolitis obliterans in allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for leukemia. *Chest*, 2005. 128(1): p. 153-61.
124. Medoff, B.D., et al., BLT1-mediated T cell trafficking is critical for rejection and obliterative bronchiolitis after lung transplantation. *J Exp Med*, 2005. 202(1): p. 97-110.
125. Van der Wielen, M., et al., Seroprevalence of *Bordetella pertussis* antibodies in Flanders (Belgium). *Vaccine*, 2003. 21(19-20): p. 2412-7.
126. Bamberger, E.S. and I. Srugo, What is new in pertussis? *Eur J Pediatr*, 2008. 167(2): p. 133-9.
127. Payne CB. *Bronchiolitis, Pediatric Respiratory Disease: Diagnosis and treatment*. WB Saunders Company, Philadelphia 1993; 205-18.

128. McIntosh K. Respiratory syncytial virus. Behrman RE, Kliegmen RM, Arvin AM. Nelson Textbook of Pediatrics. W.B. Saunders Company, Philadelphia 1996; 904– 906.
129. Cherry, J.D., The epidemiology of pertussis: a comparison of the epidemiology of the disease pertussis with the epidemiology of Bordetella pertussis infection. Pediatrics, 2005. 115(5): p. 1422-7.
130. Aksakal, F.N., et al., High incidence of Pertussis among schoolchildren with prolonged cough in Turkey. Tohoku J Exp Med, 2007. 211(4): p. 353-8.
131. Dilli, D., et al., Recent findings on pertussis epidemiology in Turkey. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2008. 27(5): p. 335-41.
132. Wendelboe, A.M., et al., Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination. Pediatr Infect Dis J, 2005. 24(5 Suppl): p. S58-61.
133. Gonik, B., et al., Seroprevalence of Bordetella pertussis antibodies in mothers and their newborn infants. Infect Dis Obstet Gynecol, 2005. 13(2): p. 59-61.
134. Salmaso, S., et al., Sustained efficacy during the first 6 years of life of 3-component acellular pertussis vaccines administered in infancy: the Italian experience. Pediatrics, 2001. 108(5): p. E81.
135. Mossong, J., et al., Seroepidemiology of diphtheria and pertussis in Luxembourg in 2000. Epidemiol Infect, 2006. 134(3): p. 573-8.
136. Torvaldsen, S. and P.B. McIntyre, Effect of the preschool pertussis booster on national notifications of disease in Australia. Pediatr Infect Dis J, 2003. 22(11): p. 956-9.
137. Ozkan, S., et al., Bordetella pertussis seroprevalence among vaccinated school children in Ankara, Turkey. Infection, 2007. 35(5): p. 387-9.
138. Wong, J.Y., A. Rutman, and C. O'Callaghan, Recovery of the ciliated epithelium following acute bronchiolitis in infancy. Thorax, 2005. 60(7): p. 582-7.
139. Yates, B., et al., Azithromycin reverses airflow obstruction in established bronchiolitis obliterans syndrome. Am J Respir Crit Care Med, 2005. 172(6): p. 772-5.
140. American Academy of Pediatrics. Red Book 30th Edition. 2015. Pertussis.

141. Cherry, J.D., Pertussis in Young Infants Throughout the World. *Clin Infect Dis*, 2016. 63(suppl 4): p. S119-S122.
142. Carbonetti, N.H., Pertussis leukocytosis: mechanisms, clinical relevance and treatment. *Pathog Dis*, 2016. 74(7).
143. Gentile, A., et al., Epidemiology of Bordetella pertussis in a children's hospital. *Arch Argent Pediatr*, 2014. 112(1): p. 26-32.
144. Lahti, E., et al., Influenza pneumonia. *Pediatr Infect Dis J*, 2006. 25(2): p. 160-4.
145. Korppi, M., et al., Comparison of radiological findings and microbial aetiology of childhood pneumonia. *Acta Paediatr*, 1993. 82(4): p. 360-3.
146. Ferronato, A.E., A.E. Gilio, and S.E. Vieira, Respiratory viral infections in infants with clinically suspected pertussis. *J Pediatr (Rio J)*, 2013. 89(6): p. 549-53.
147. Cosnes-Lambe, C., et al., Pertussis and respiratory syncytial virus infections. *Eur J Pediatr*, 2008. 167(9): p. 1017-9.
148. Rosenberg, J., Isolation and bronchiolitis. *J Pediatr*, 2005. 146(6): p. 846; author reply 846.
149. Antus, B., et al., [Bronchiolitis obliterans syndrome in lung transplant recipients]. *Orv Hetil*, 2005. 146(19): p. 953-8.
150. Walsh, P., et al., Prevalence of Bordetella pertussis and Bordetella parapertussis in Samples Submitted for RSV Screening. *West J Emerg Med*, 2008. 9(3): p. 135-40.
151. Fruhwirth, M., et al., Bordetella pertussis and Bordetella parapertussis infection in an Austrian pediatric outpatient clinic. *Wien Klin Wochenschr*, 2002. 114(10-11): p. 377-82.
152. Greenberg, D., et al., Pertussis is under diagnosed in infants hospitalized with lower respiratory tract infection in the pediatric intensive care unit. *Med Sci Monit*, 2007. 13(11): p. CR475-480.
153. Crowcroft, N.S., F. Cutts, and M.C. Zambon, Respiratory syncytial virus: an underestimated cause of respiratory infection, with prospects for a vaccine. *Commun Dis Public Health*, 1999. 2(4): p. 234-41.

154. Moore, H.C., et al., Use of data linkage to investigate the aetiology of acute lower respiratory infection hospitalisations in children. *J Paediatr Child Health*, 2012. 48(6): p. 520-8.
155. Nuolivirta, K., et al., Bordetella pertussis infection is common in nonvaccinated infants admitted for bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J*, 2010. 29(11): p. 1013-5.
156. Cosnes-Lambe, C., et al., [PCR testing for Bordetella pertussis in household contacts as a diagnostic tool for atypical whooping cough in unvaccinated young infants]. *Presse Med*, 2008. 37(10): p. 1371-6.
157. Guinto-Ocampo, H., J.E. Bennett, and M.W. Attia, Predicting pertussis in infants. *Pediatr Emerg Care*, 2008. 24(1): p. 16-20.
158. Korppi, M. and J. Hiltunen, Pertussis is common in nonvaccinated infants hospitalized for respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Infect Dis J*, 2007. 26(4): p. 316-8.
159. Abu Raya, B., et al., Bordetella pertussis infection attenuates clinical course of acute bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J*, 2013. 32(6): p. 619-21.
160. Miron, D., et al., Sole pathogen in acute bronchiolitis: is there a role for other organisms apart from respiratory syncytial virus? *Pediatr Infect Dis J*, 2010. 29(1): p. e7-e10.
161. Walsh, P.F., et al., Prevalence of Bordetella pertussis and Bordetella parapertussis in infants presenting to the emergency department with bronchiolitis. *J Emerg Med*, 2011. 40(3): p. 256-61.
162. Piedra, P.A., et al., Bordetella pertussis is an uncommon pathogen in children hospitalized with bronchiolitis during the winter season. *Pediatr Infect Dis J*, 2015. 34(6): p. 566-70.
163. Teepe, J., et al., Prevalence, diagnosis, and disease course of pertussis in adults with acute cough: a prospective, observational study in primary care. *Br J Gen Pract*, 2015. 65(639): p. e662-7.
164. Korppi, M., et al., Absence of Bordetella pertussis Among Infants Hospitalized for Bronchiolitis in Finland, 2008-2010. *Pediatr Infect Dis J*, 2016. 35(2): p. 219-21.

165. Foca MD. Pneumonia. Burg FD, Ingelfinger JR, Polin RA, Gershon AA (ed). Gellis & Kagan's Current Pediatric Therapy, 18. basım. Philadelphia: Saunders, 2006: 659-62).
166. Oymak, F.S., et al., Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. Clinical and roentgenological features in 26 cases. *Respiration*, 2005. 72(3): p. 254-62.
167. de Greeff, S.C., et al., Pertussis disease burden in the household: how to protect young infants. *Clin Infect Dis*, 2010. 50(10): p. 1339-45.
168. Mattsson, J., et al., Decreased serum levels of clara cell secretory protein (CC16) are associated with bronchiolitis obliterans and may permit early diagnosis in patients after allogeneic stem-cell transplantation. *Transplantation*, 2005. 79(10): p. 1411-6.
169. Ratjen, F., O. Rjabko, and B. Kremens, High-dose corticosteroid therapy for bronchiolitis obliterans after bone marrow transplantation in children. *Bone Marrow Transplant*, 2005. 36(2): p. 135-8.
170. Lozano, J.M., Bronchiolitis. *Clin Evid*, 2005(14): p. 285-97.
171. Pisanti, A., et al., [Respiratory viral diseases and bronchiolitis in the first month of life]. *Pediatr Med Chir*, 2005. 27(6): p. 23-8.
172. Munoz, F.M., Pertussis in infants, children, and adolescents: diagnosis, treatment, and prevention. *Semin Pediatr Infect Dis*, 2006. 17(1): p. 14-9.
173. Who, Pertussis vaccines--WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec*, 2005. 80(4): p. 31-9.
174. Bisgard, K.M., et al., Infant pertussis: who was the source? *Pediatr Infect Dis J*, 2004. 23(11): p. 985-9.
175. Kowalzik, F., et al., Prospective multinational study of pertussis infection in hospitalized infants and their household contacts. *Pediatr Infect Dis J*, 2007. 26(3): p. 238-42.
176. Wendelboe, A.M., et al., Transmission of *Bordetella pertussis* to young infants. *Pediatr Infect Dis J*, 2007. 26(4): p. 293-9.
177. Gonzalez de Dios, J. and C. Ochoa Sangrador, [Palivizumab and bronchiolitis: need to apply the efficiency in order to join clinical practice to scientific studies]. *Med Clin (Barc)*, 2005. 124(12): p. 478-9.

EK 1. Hasta Kayıt Formu

Adı-Soyadı: Cinsiyet: Dosya No:
DT:/...../..... Yatış Tarihi:/...../..... Tanı Yaşı: Hastanede yatış süresi:
TANI:

Altta yatan başka bir hastalık	
Yakınmaların süresi	
Önceden başka sağlık kuruluşuna başvurusu	
Aile içinde öksürük yakınması olan başka birey	
Boğmaca aşı dozu sayısı	
Boğmaca aşı dozu eksikse yapılmama nedeni	

KLİNİK SEMPTOM VE BULGULAR

Ateş		Hayatı tehdit eden akut durum (nöbet/ apne)	
Öksürük		Hırıltı	
Burun akıntısı		Takipne	
Konjunktival kızarıklık		Retraksiyon	
Yüzde şişlik		Wheezing	
İççekme		Ekspiryum uzunluğu	
Öksürük sonrası kusma		Ral	
Öksürük sırasında morarma		Ronküs	

İZLEMDE LABORATUVAR DEĞERLERİ VE GÖRÜNTÜLEME

	Lökosit	Lenfosit	Trombosit	Eozinofil	ESH	CRP	Ac Grafisi İnfiltrasyon	Ac Grafisi Havalanma artışı	Ac Grafisi Atektazi
1.									
2.									
3.									
4.									
5.									

SOLUNUM YOLLARI ETKENLER PANELİ

VİRAL ETKEN	PCR	VİRAL ETKEN	PCR	BAKTERİYEL ETKEN	PCR
İnfluenza A		Parainfluenza 1		Mycoplasma pneumoniae	
İnfluenza B		Parainfluenza 2		Chlamydia pneumoniae	
İnfluenza H1N1		Parainfluenza 3		Legionella pneumophila	
Coronavirüs 229 E		Parainfluenza 4		Bordetella pertussis	
Coronavirüs NL63		Adenovirüs		Streptococcus pneumoniae	
Coronavirüs OC43		Enterovirüs		Haemophilus influenzae	
Coronavirüs HKU1		Bocavirüs			
Metapneumovirüs A ve B		Parechovirüs			
RSV A/B		Rhinovirüs			

KLİNİK İZLEM BULGULARI

Yoğun bakımda izlem gerektirme:		Aldığı antibiyotik:	
Mekanik ventilasyon gerektirme:		Salbutamol tedavisi:	
Öksürük nedeniyle 1 ay içinde yeniden hastaneye yatış:		Diğer tedaviler:	

EK 2. Etik Kurul Karar Formu

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Akut Bronşiyolit nedeniyle hastaneye yatırılan çocuklarda Bordetella pertussis sıklığı ve klinik tabloya etkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dil
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Açıklama
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
	DİĞER:	☐		

KARAR BİLGİLERİ	Karar No 12-560-16 Tarih: 27 Haziran 2016 Yukarıda bilgileri verilen başvuruya dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekeceği, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.
------------------------	--

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof.Dr Mehmet MELLİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile İlişki	Katılım *	İmza
Prof.Dr.Mehmet MELLİ	Farmakoloji	A.Ü.Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>M. Mellî</i>
Prof.Dr.İrfan SOYKAN	Gastroenteroloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>M. Soykan</i>
Prof.Dr.Serdar ÖZTÜRK	Tıbbi Biyokimya	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>S. Öztürk</i>
Prof.Dr.Seher DEMİRER	Genel Cerrahi	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>S. Demirer</i>
Prof.Dr.Şule ŞENGÜL	Nefroloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>S. Şengül</i>
Prof.Dr.İnci İLHAN	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>I. İlhan</i>
Prof.Dr.Serap SIVRI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	H.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>S. Sivri</i>
Prof.Dr.Zarife ŞENOCAK	Hukuk	A.Ü.Hukuk Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>Z. Şenocak</i>
Prof.Dr.Banu ÇAKIR	Halk Sağlığı	H.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>B. Çakır</i>
Doç.Dr.Süha YAĞCIOĞLU	Biyofizik	H.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>S. Yağcıoğlu</i>
Doç.Dr.Derya ÖZTUNA	Biyostatistik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>D. Öztuna</i>
Doç.Dr.Selami Koçak TOPRAK	Hematoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>S. Toprak</i>
Yrd.Doç.Dr.Nüket KUTLAY	Tıbbi Genetik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>N. Kutlay</i>
Uz.Dr.Önder İLGİLİ	Tıp Tarihi ve Etik	A.Ü.Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>O. İlgili</i>
Mühürbe SUTAY	İşletme	-	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>M. SUTAY</i>

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof.Dr.Mehmet MELLİ
İmza: *M. Mellî*

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.