

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

**BEŞ YAŞ ALTI ÇOCUKLARDA ALT SOLUNUM YOLU
ENFEKSİYONLARINA NEDEN OLAN VİRAL ETKENLERİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. İbrahim TÜRK

**ÇOCUK HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

TEZ DANIŞMANI:

Doç. Dr. Özden Türel

**İSTANBUL
2016**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

**BEŞ YAŞ ALTI ÇOCUKLARDA ALT SOLUNUM YOLU
ENFEKSİYONLARINA NEDEN OLAN VİRAL ETKENLERİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. İbrahim TÜRK

**ÇOCUK HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

TEZ DANIŞMANI:

Doç. Dr. Özden Türel

Bu Araştırma Bezmialem Vakıf Üniversitesi Bilimsel Araştırma Birimi Tarafından
Desteklenmiştir.

**İSTANBUL
2016**

KABUL VE ONAY

Kurum : Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi
Programın seviyesi : Tıpta Uzmanlık
Anabilim Dalı : Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Tez Sahibi : İbrahim TÜRK
Tez Başlığı : Beş yaş altı çocuklarda alt solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan viral etkenlerin araştırılması

Jüri Bşk. (Danışman) Doç Dr Özden Türel

Üye
.....

Üye
.....

Üye
.....

Bu tez, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarda belirtilen jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun/...../..... tarih ve/..... sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

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

İmza

TEŐEKKÖR

Uzmanlık eęitimimde emęi geęen herkese teőekkÖr ederim...



ÖZET

Amaç: Alt solunum yolu enfeksiyonları (ASYE) tüm dünyada çocuklarda mortalite nedenleri arasında önemli yer tutmaktadır. Çalışmamızda akut ASYE tanısıyla izlenen beş yaş altındaki çocuklarda viral etkenlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Bezmialem Vakıf Üniversitesi çocuk acil servisinde 1 Mart 2015-31 Ocak 2016 tarihleri arasında ASYE tanısı alan 1 ay-5 yaş arası çocuklardan nazofarengeal sürüntü örnekleri alınmıştır. Altta yatan kronik hastalığı olan olgular çalışma dışı bırakılmıştır. Alınan örneklerde gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu yöntemiyle etken varlığı araştırılmıştır. Etken tespit edilen olguların yaş gruplarına ve mevsimlere göre dağılımı incelenmiştir. Klinik ve laboratuvar bulguları ile etken ilişkisi araştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 95 hastanın 51 (%53,7) i erkek, 44 (%46,3) ü kız olup yaş ortalaması 26,3 aydır. Olguların %45'inin başvuru öncesi antibiyotik kullandığı öğrenilmiştir. Öksürük (%100) ve hırıltı (%70) en sık başvuru yakınmalarıdır. Ortalama lökosit sayısı $11,600/\text{mm}^3$, CRP 2.84 mg/dl bulunmuştur. Akciğer grafisinde en sık havalanma fazlalığı ve interstisyel infiltrasyon (%33 ve %27) saptanmıştır. Virüs varlığı 51 olguda (%53,6) gösterilmiştir. En sık saptanan virüsler, rinovirüs (%22), insan bocavirüs (HBoV) (%21) ve respiratuvar sinsiyal virüs (RSV) (%19)'tür. İlk 1 yaşta en sık HBoV (%26) tespit edilirken 13-60 aylık çocuklarda rinovirüs (%26.4) başta gelmektedir. Çoklu viral etken birlikteliği 10 hastada saptanmış olup en sık HBoV ile gözlenmiştir. Respiratuvar sinsiyal virüs daha çok kış aylarında görülürken HBoV'un yıl boyu sürdüğü gözlenmiştir. Hastaların klinik ve laboratuvar bulguları ile ajanlar arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır

Sonuçlar: Virüsler ASYE'de en sık bulunan etkenlerdir. Yaş grupları ve mevsimlere göre etkenler değişiklik göstermektedir. Klinik ve laboratuvar bulguları viral ve viral-bakteriyel birlikteliklerin ayırımında yeterli değildir.

Anahtar Kelimeler; alt solunum yolu enfeksiyonu, polimeraz zincir reaksiyonu, viral enfeksiyon

ABSTRACT

Objective: Lower respiratory tract infections (LRTI) are the leading cause of mortality among children under 5 years old all around the world. This study aimed to determine the viral agent in children under five years of age with the diagnosis of acute LRTI .

Material and Methods: Nasopharyngeal swab samples were taken from children diagnosed LRTI between the ages of 1 month and 5 years, at Bezmialem Vakif University Pediatric Emergency Department between 1st March 2015-January 31,2016. Patients with chronic diseases were excluded from the study. Agents in the samples was investigated with real-time polymerase chain reaction method. Distribution of cases is investigated according to age groups and seasons. Correlation between clinical and laboratory findings and agents is evaluated.

Results: 95 patients included in the study. 51 (53.7 %) are male and 44 (46.3 %) are female and the mean age was 26.3 months. 45% of cases have used antibiotic before application. Cough (100%) and grunting (70%) are the most common symptoms. Average leukocyte count is 11,600 / mm³, CRP is 2.84 mg / dL. The most common chest X-ray findings are hyperinflation and interstitial infiltration (33% and 27%). The presence of viral agents are shown in 51 cases (53,6 %). The most frequently detected viruses are rhinovirus (22%), human bocavirus (HBoV) (21%) and respiratory syncytial virus (RSV) (19%) respectively. The most common agent is HBoV(26%) in the first year of life and rhinovirus in 13-60 months old. Multiple viral agents are found in 10 patients and viruses are associated with HBoV most frequently. Respiratory syncytial virus are mostly seen in the winter and HBoV is found throughout the year. There is no significant correlation between clinical and laboratory findings and agents.

Conclusion: Viruses are the most common agents that found at LRTI. The agents vary according to age groups and the seasons. Clinical and laboratory findings are not sufficient to distinguish between viruses and viral-bacterial coinfections.

Key words: Lower respiratory tract infection, polymerase chain reaction, viral infections

İÇİNDEKİLER

KAPAK	
İÇ KAPAK	
KABUL VE ONAY	i
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vii
TABLolar VE ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Akut solunum yolu enfeksiyonları tanımı	3
2.2. Dünyada ve ülkemizde çocuklarda ASYE epidemiyolojisi	6
2.3. Alt Solunum Yolu Enfeksiyonlarının Nedenleri	6
2.3.1. Respiratuvar Sinsisyal Virus	8
2.3.2. İnfluenza Virüs	14
2.3.3. Parainfluenza Virüs	19
2.3.4. İnsan Metapneumovirusu	20
2.3.5. Rinovirüs	22
2.3.6. Bocavirüs	24
2.3.7. Koronavirüs	25
2.3.8 Adenovirüs	27
2.4 Tanı Yöntemleri	28
2.5 Ayırıcı tanı	30
2.6 Tedavi	31
3. GEREÇ ve YÖNTEM	33
4. BULGULAR	36
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇ	49
7. KAYNAKLAR	50

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ASYE	Alt solunum yolu enfeksiyonu
ÜSYE	Üst solunum yolu enfeksiyonu
RSV	Respiratuvar sinsisyal virüs
PİV	Parainfluenza virüs
hMPV	İnsan metapneumovirus
HRV	İnsan Rinovirüs
HBoV	İnsan Bocavirus
IFA	İndirekt floresan antikor
DFA	Direakt floresan antikor
EİA	Enzim immunoassay
PZR	Polimeraz zincir reaksiyonu
UVTK	Uluslararası Virüs Taksonomi Komitesi
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
HA	Hemaglütinin
NA	Nöraminidaz
ICAM-1	Hücrelerarası adezyon molekülü-1
ORF	Open reading frame
ARDS	Akut solunum yetmezliği sendromu

ŞEKİLLER DİZİNİ

		Sayfa
Şekil 1	Solunum yollarında virüs ve bakteri arasındaki ilişki	7
Şekil 2	RSV'nin yapısı	10
Şekil 3	İnfluenza Virüs Yapısı	16
Şekil 4	İnsan Parainfluenza Virus Yapısı	20
Şekil 5	Rinovirüs'ün şematik ve üç boyutlu yapısı	23
Şekil 6	Aylara göre olguların dağılımı	36
Şekil 7	Aylara göre viral etkenlerin dağılımı.	41

TABLolar DİZİNİ

Tablo II.1:	Modifiye Tal skorlaması	5
Tablo IV.1:	Hastaların başvuru şikayetlerinin dağılımı.	37
Tablo IV.2:	Hastaların muayene bulgularının dağılımı	37
Tablo IV.3:	Hastaların PA akciğer grafisi sonuçlarının dağılımı	38
Tablo IV.4:	Nazofaringeal sürüntü örneklerde tespit edilen viral etkenlerin dağılımı	49
Tablo IV.5:	Koinfeksiyon tespit edilen olgularda etkenlerin dağılımı	40
Tablo IV.6:	Yaş gruplarına göre viral etkenlerin dağılımı	42
Tablo IV.7:	Viral ve viral-bakteriyel ko infeksiyonlu olguların başvuru şikayetlerinin ve muayene bulgularının karşılaştırılması	43
Tablo IV.8:	Viral ve viral-bakteriyel ko-infeksiyonlu olguların laboratuvar bulgularının karşılaştırılması	43
Tablo IV.9:	Hastaların başvuru sırasında antibiyotik kullanım durumları ve PZR sonuçları	44

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Alt solunum yolu enfeksiyonları (ASYE) tüm dünyada 5 yaş altı çocuklarda mortalite nedenleri arasında önemli yer tutmaktadır. Dünyada 1990 yılına göre 2013 yılında neonatal ölüm sayısı %50,9 ve 1-5 yaş arası çocuk ölümü %59,9 düzeyinde azalmış olmasına rağmen ASYE hala önemini korumaktadır. 2013 yılı hesaplamalarına göre ASYE'ye bağlı ölüm hızı yüz binde 41,7'dir ve kaybedilen yaşam yılı nedenleri arasında ikinci sıradadır. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı verilerine göre 1 yaş altı çocuk ölümlerinin % 48,4'ünden ASYE sorumludur (1, 2).

Çocukluk çağında ASYE, bronşiolit ve pnömonili olguları kapsamaktadır. Viral ve bakteriyel pnömoni klinik olarak benzer tablolar oluşturmaktadır ve birbirinden ayrılması zordur. ASYE'ye neden olan solunum yolu virüsleri arasında en sık görülenler insan respiratuar sinsisyal virüsü (RSV), influenza A ve B, parainfluenza 1, 2, 3 (PIV-1, PIV-2 ve PIV-3) ve adenovirüstür (3,4). ASYE'li çocukların %52,6'sında etken saptanamamıştır. Etken saptanabilenler arasında RSV % 4,5, ve influenza virusları %1,7 olarak bildirilmiştir (1). Son on yılda solunum yolu enfeksiyonları ile ilişkili en az 6 yeni virüs tanımlanmıştır; insan metapneumovirus (hMPV), ağır akut solunum yolu sendromu koronavirüs, insan koronavirüs NL63 ve HKU1, parainfluenza 4 ve insan bocavirüs. Çocukluk çağında ASYE'lerin çoğundan virüsler sorumlu olmasına rağmen hastalar sıklıkla antibiyotik tedavisi almaktadır. ASYE tanısı alan hastalarda viral etiyolojinin araştırılması gereksiz antibiyotik kullanımının önlenmesi, seçilmiş vakalarda uygun antiviral tedavinin uygulanması ve aşılama stratejilerinin belirlenmesi açısından önem taşımaktadır. Hışıltılı çocuklarda ve bronşiolitis obliterans gelişiminde viral enfeksiyonların tetikleyici etkisi nedeniyle ASYE'de viral etkenlerin ortaya konması bu hastaların takibi açısından da fayda sağlayacaktır (3, 4).

Alt solunum yolu enfeksiyonu tanısı alan hastalarda viral patojenin belirlenmesinde kullanılan enzim immünoassay bazlı hızlı testlerin duyarlılığı sınırlıdır ve yalnızca influenza ve RSV'yi teşhis edebilmektedir. Direkt floresan antikor ve kültür yöntemleri ise ayrıntılı viroloji laboratuvarları gerektirmektedir. Ayrıca yeni tanımlanan bir çok virüs kültür yöntemi ile tespit edilememektedir (5). Polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) gibi

duyarlılığı yüksek tekniklerin kullanılması viral enfeksiyon prevalansının daha doğru değerlendirilmesini mümkün kılmaktadır. Dünyada bu konuda yapılmış birçok araştırma olmasına rağmen ülkemizde alt solunum enfeksiyonlarında viral enfeksiyon sıklığının polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi ile araştırıldığı çalışma sayısı sınırlıdır.

Çalışmamızda amacımız İstanbul'da tek merkezde akut ASYE tanısıyla izlenen beş yaş altındaki çocuklarda viral etkenlerin ve koinfeksiyonların insidansının belirlenmesidir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akut alt solunum yolu enfeksiyonu tanımı

Solunum sistemi enfeksiyonlarının isimlendirilmesinde lokalize oldukları anatomik bölgeler önemli bir yere sahiptir. Larenks ve trekeanın üst ucuna kadar olan bölge üst solunum yolları olarak adlandırılırken alt trekea, bronş, bronşiol ve alveoller alt solunum yolları olarak tanımlanır. Çocuklarda gözlenen enfeksiyonlar genellikle üst ve alt solunum yollarını birlikte etkileyebilmektedir (6). Akut bronşiyolit, pnömoni ya da her iki klinik tabloyu içeren tanıma ASYE denilmektedir. Özellikle küçük çocuklarda pnömoninin, akut bronşiyolitten ayırımında güçlükler yaşandığından bu iki hastalığı da kapsayan ASYE tanımlaması kullanılmaktadır (7).

2.1.1 Akut Bronşiyolit

Akut bronşiyolit, küçük hava yollarının inflamatuvar obstrüksiyonu ile karakterize, alt solunum yollarının en sık görülen enfeksiyonudur. Özellikle kış aylarında ve ilkbahar başlarında görülme sıklığı artmaktadır (8). Akut bronşiyolit tanımlamasında astmatik bronşiyolit, hışıltılı bronşiyolit, paraenfeksiyöz bronşial hiperreaktivite, virüse bağlı hışıltı, reversible solunum yolları hastalığı gibi çeşitli diğer terimler de kullanılmaktadır (9).

Alt solunum yollarının respiratuvar sinsisyal virüs (RSV) veya diğer patojen virüslerle karşılaşması sonrası ilk patolojiler solunum yolları nekrozu, siliyer epitelin bozulması ve submokokada ödem oluşmasıdır. Peribronşial epitel doku lökositler tarafından infiltre edilir. Böylece havayolu ödemi meydana gelir ve inflamasyona bağlı olarak solunum yolu epitelinde nekroz oluşur. Normal solunum yolunun epitelinin yerini siliyasız epitel alır. Buna bağlı olarak sekresyonların daha büyük hava yollarına, proksimale doğru hareketi azalır ve hava yolu obstrüksiyonu gelişir (10). Kollajen ve elastik dokuda hasar yoktur. Bronşiollerde hücresel artıklar ve fibrin plakları vardır. İnflamasyonlu bronşiollerin hemen yanındakiler hariç alveoller genelde normaldir. Çok nadiren alveollerin etkilendiği durumlar da olabilir

ve bazı vakalarda ödem sıvısı alveoller içerisinde toplanabilir. Histopatolojik olarak ödem, mukus ve hücre kalıntıları bronşiolin obstrüksiyonu görülür. Çocuklarda erişkinlere göre üst ve alt hava yollarının daha dar olması, bronşioler ve alveollerin sayılarının az olması, solunum mukozasının daha gevşek ve müköz bezlerin sayısının daha fazla olması, çocukların metabolizma hızlarının ve oksijen tüketimlerinin daha yüksek olması nedenleri ile solunum yolu enfeksiyonları gelişimi çocuklarda daha kolay olmaktadır (8). Küçük infant ve daha büyük çocuklarda akciğerlerin anatomik yapısındaki farklılıklar, bronşiolitin infantlarda neden daha ağır hastalık yaptığını açıklar. İnanlarda erişkinlere göre havayolu direncinin büyük kısmını periferik havayolu direnci oluşturmaktadır. Erişkinlerde ise periferik hava yolu direncinin ventilasyonun dağılımı üzerine olan etkisi çok azdır. Ayrıca aynı miktardaki hücre kalıntıları ve ödem infantların küçük hava yollarında büyük çocuklarınkine göre çok daha fazla obstrüksiyon oluşturur. İnanlarda etkili kollateral ventilasyon eksikliği yama tarzında ateletazi oluşumuna ve gaz değişimindeki bozulmalara neden olmaktadır (8, 9).

Hastalık şiddetinin değerlendirilmesi için modifiye Tal skorlaması kullanılır. kullanılır (11).

Tablo II.1: Modifiye Tal skorlaması

Skor	Dakika Solunum Sayısı		Hıslıtı	Siyanoz	Yardımcı solunum kasları kullanımı
	6 ay altı	6 ay ve üstü			
0	40	30	Yok	Yok	Yok
1	41-55	31-45	Steteskopla ekspiryum sonunda	Ağlarken perioral	+
2	56-70	46-60	Steteskopla inspiryum ve ekspiryumda	Sakinken perioral	++
3	70 üstü	60 üstü	Steteskopsuz duyulabilir	Sakinken generalize	+++
Skorlama: Hafif <5, Orta 6-7, Şiddetli 8-10, Çok şiddetli 11-12					

2.1.2 Pnömoni

Pnömoni; ateş, solunumsal belirtiler ve parankimal tutulumun fizik muayene ve/veya göğüs radyografi bulguları ile tanımlandığı klinik bir tablodur. Sıklıkla bakteriler ve virusler gibi enfeksiyöz ya da enfeksiyöz olmayan etkenlere yanıt olarak akciğer parankiminde (alveol ve interstisyum) gelişen akut bir inflamasyondur. (12).

Bakteriyel tipik pnömonilerin en önemli patolojik özelliği akciğer parankiminde polimorfonükleer hücre infiltrasyonunun varlığıdır. Hava boşlukları ödem veya eksuda ile dolar, oksijen değişimi bozularak hipoksemi gelişir. Ani başlangıç, “hasta görünüm”, $>38.5^{\circ}\text{C}$ ateşle birlikte takipne ve göğüs duvarında çekilmeler bakteriyel pnömoniler için tipiktir. Oskültasyon bulguları genellikle tutulan akciğer alanları ile sınırlıdır. Viral pnömoni gelişmeden önce soğuk algınlığı belirtileri, hafif ateş ve öksürük görülebilir. Klinik tabloya otitis media, farenjit, konjonktivit eşlik edebilir. Hastalar toksik görünmemesine karşın belirgin hipoksi bulguları saptanabilir (12).

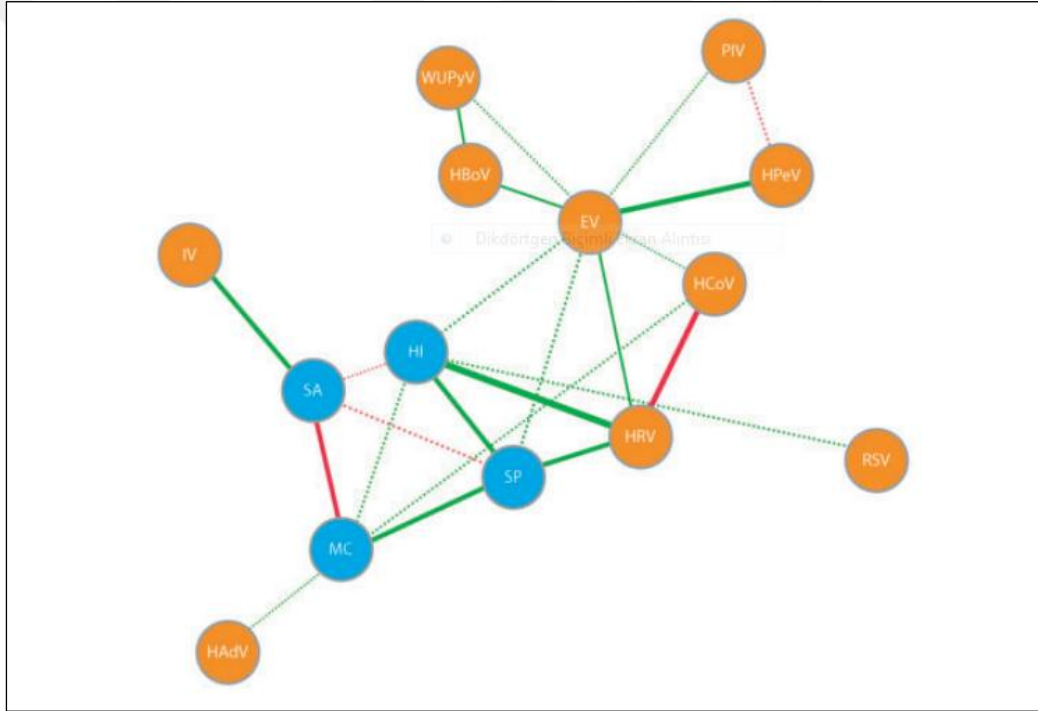
2.2 Dünyada ve ülkemizde çocuklarda ASYE epidemiyolojisi

Akut solunum yolu enfeksiyonları çocukluk çağında hastane başvuruları arasında önde gelen nedenlerdendir. Çocuklarda ASYE'nin okul devamsızlığına, sosyal ve ekonomik kayıplara neden olabileceği bildirilmiştir (13, 14). Dünya Sağlık Örgütü'nün 2005 yılı raporuna göre, 5 yaş altında, her yıl gerçekleşen 10.5 milyon çocuk ölümünün %19'undan ASYE sorumludur. Günümüzde endüstrileşmiş ülkelerde ASYE'ye bağlı ölümler nadirdir (0.1/1000/yıl). Pnömoni insidansı, Kuzey Avrupa ülkeleri ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde, 5 yaş altı çocuklarda 4 atak/100 çocuk/yıl iken 12-15 yaş grubunda insidans 0.7 atak/100 çocuk/ yıl'a düşer. Gelişmekte olan ülkelerde ise 5 yaş altı çocuklarda insidans, 21-296 atak/100 çocuk/yıl'dır(15). Ülkemizde, Sağlık Bakanlığı'nın 1998 yılı verilerine göre, bir yaşından küçük bebek ölümlerinin %48.4'ünden, 1-4 yaş grubu çocuk ölümlerinin %42.1'inden pnömoniler sorumludur (2). Sağlık Bakanlığı tarafından 2002-2004 yılları arasında gerçekleştirilen Türkiye Hastalık Yüğü Çalışması' na göre solunum yolu enfeksiyonları; 0-4 yaş grubunda %13.4, 5-14 yaş grubunda % 6.5 ile en sık ikinci ölüm nedenidir ve 0-14 yaş grubundaki tüm ölümlerin %14'ünden sorumludur (16). Sağlık Bakanlığı'nın 2007 verilerine göre ise 0-1 yaş bebek ölümlerinin %4,3'ünden ASYE sorumluyken, bu değer 2008 ve 2009 yılında %2,2 olarak saptanmıştır (17).

2.3 Alt Solunum Yolu Enfeksiyonlarının Nedenleri

Çocukluk çağı ASYE'lerinin %14-35'inden tek başına virüsler sorumludur (2 yaş altında % 80, 2-5 yaşta %58, 5 yaş ve üzerinde %37). Respiratuvar sinsisyal virüs en sık saptanan etkidir. Diğer etkenler hMPV, parainfluenza virüs 1-3 (PİV1-3), influenza virüs A ve B, adenovirüsler, rinovirüsler ve enterovirüsler olarak bildirilmektedir. Yenidoğan dönemi sonrasında görülen en sık bakteriyel etken *Streptococcus pneumoniae*'dir. (%19-50) En yüksek insidansı iki yaş altındaki bebeklerdedir. Çocukluk çağı pnömonilerinde, bakteriyel-viral (*S. pneumoniae* ve virüs), ya da bakteri-atipik bakteri (*S. pneumoniae* ve *Mycoplasma pneumoniae* ya da *S. pneumoniae* ve *Chlamydia pneumoniae*) ya da ikili viral etken (RSV-

influenza) ile oluşan karma enfeksiyonlar %16-34 oranında bildirilmektedir (18). Viral solunum yolu enfeksiyonları solunum yollarında bakteriyel florayı etkilemektedir ancak bakteriyel pnömoni oluşmasındaki etkisi tartışmalıdır. Solunum yollarında bakterileri çeşitli yollarla etkileyerek bakteriyel pnömoni oluşmasına zemin hazırlayabilirler. İnfluenza virüsü enfeksiyonu sırasında *S. pneumoniae* biofilmlerinin eriyerek bakterinin virulansının arttığı gösterilmiştir. İnfluenza ve PIV'in konakta sialik asit reseptörlerini açığa çıkartarak bakteriyel adhezyonu artırması, respiratuar viral enfeksiyonların mukosilyer aktiviteyi bozarak bakteriyel enfeksiyona zemin hazırlaması viral-bakteriyel etkileşimin alt solunum yolu enfeksiyonlarına zemin hazırlayabileceğini göstermektedir (19) (Şekil 1).



Şekil 1: Solunum yollarında virüs ve bakteri arasındaki ilişki. Yeşil çizgiler patojenler arasında sinerjistik ilişkiyi, kırmızı çizgiler antagonist ilişkiyi göstermektedir (enterovirus (EV), *H. influenzae* (HI), human adenovirus human (HAdV), Hbocavirus (HBoV), human coronavirus (HCov), human parechovirus (HPeV), human rhinovirus (HRV), influenza virus (IV), *Moraxella catarrhalis* (MC), *Staphylococcus aureus* (SA), *Streptococcus pneumoniae* (SP) ve WU polyomavirus (WUPyV))

2.3.1 Respiratuvar Sinsisyal Virus

İlk kez (1956) halsizlik, burun akıntısı ve nezle şikayetleri olan bir şempanzeden izole edilen RSV'ye, ilk olarak Şempanze Koriza Ajanı (*chimpanzee coryza agent (CCA)*) ismi verilmiştir. Takip eden kısa zamanda, bebeklerde bronkopnömoni ve krup etkeni olduğu ve gerçekleştirilen seroloji araştırmalarında da, birçok çocuğun 4 yaşına kadar bu virüs ile enfekte oldukları saptanmıştır. Bununla birlikte bu yeni ajanın hücre kültürlerinde sinsisyal sitopatik değişiklikler meydana getirdiği saptanmış ve adı "Respiratuvar Sinsisyal Virüs" olarak yeniden tanımlanmıştır (20, 21).

Uluslararası Virüs Taksonomi Komitesi (UVTK) sınıflamasına göre; İnsan RSV'si Mononegavirales takımının Paramyxoviridae ailesinin Pneumovirinae alt ailesinin Pneumovirus cinsleri arasında Bovine respiratory syncytial virus ve Murine pneumonia virus ile birlikte yer almaktadır. Paramyxoviridae virüs ailesinde RSV'nin yanı sıra kızamık, kabakulak, parainfluenza ve yakın zamanda keşfedilen Nipah ve Hendra gibi virüsler de bulunmaktadır (22).

Pleomorfik RSV virionu konak plazma zarından kaynaklanan bir viral zarf ile çevrili nükleokapsid yapısından oluşmaktadır. Viral nükleokapsidi 11 proteini kodlayan tek zincirli negatif-sense RNA genomu ve kodladığı viral proteinlerden oluşur. Bu proteinler RNA-bağımlı RNA polimeraz kompleksi (nükleoprotein (N), fosfoprotein (phosphoprotein, P), büyük polimeraz protein (large, L), iki düzenleyici protein (M2-1, M2- 2), virüs yapısında önemli olan matriks (M) proteini, üç yüzey yapışma (fusion, F) glikoproteini, glikozillenmiş (G) tutunma proteini, kısa (short) hidrofobik (SH) protein, yapısal olmayan (nonstructural, NS-1, NS-2) proteinler olarak sıralanabilir (23) (Şekil 1).

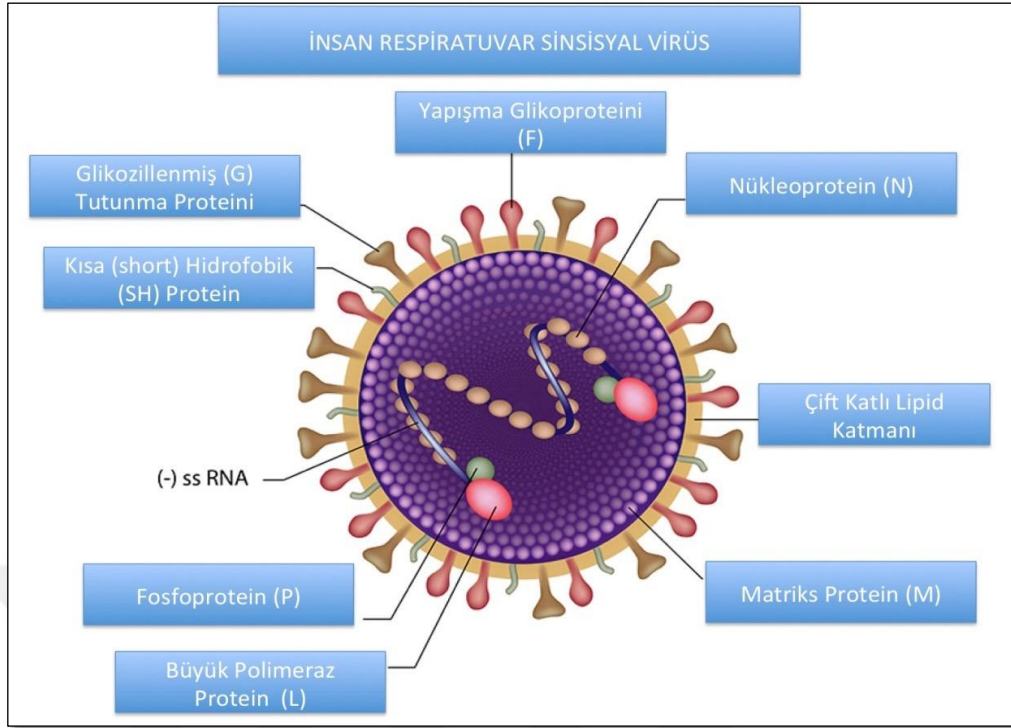
Virüsün bulaştırıcılığında ve patogeneğinde önemli rol oynayan viral yüzey F ve G glikoproteinleri, integral membran proteinleri olup konak nötralizan antikollarının hedefidirler. Antjenik olarak en değişken yapıdaki RSV proteini olan G-proteini, virüsün hedef hücreye tutunmasında rol oynamaktadır. Bunun yanında F

proteini ise virüsün konak hücrenin plazma zarı ile birleşmesinde ve içine girişinde görev almaktadır. Ayrıca, yanyana birkaç hücrenin plazma zarlarının birleşmesiyle meydana gelen ve “sinsisya” olarak isimlendirilen çok çekirdekli hücre yapılarının oluşumundan da F-proteini sorumludur (23).

Çevresel değişimlerden en çok etkilenen virüslerden biri olan RSV, 55⁰C’ye beş dakikalık maruz kalması sonrasında sadece %10’u canlı kalabilmektedir. Bunun yanında oda sıcaklığında 48 saat sonra enfektivite %10’a, +4⁰C’de 7 gün sonra ise enfektivite %1’e düşmektedir. Her dondurma-çözdürme sonrasında RSV enfektivite titresi yaklaşık olarak %90 etkilenirken, zayıf asit ortam ve optimal 7.5 pH’da dayanıklıdır (24).

Eter, kloroform ve çeşitli deterjanlar ile (%0.1’lik sodyum deoksikolat, sodyum dodesil sülfat ve triton X-100) RSV çabuk inaktive olmaktadır. RSV’nin canlılığı kısmen ortamın nemine de bağlı olmakla beraber, hastanın solunum yolu salgılarında bulunabilen bu virüs, oda sıcaklığında gözeneksiz yüzeylerde (masa, stetoskop vb.) 3-30 saat canlılığını sürdürebilirken, gözenekli yüzeylerde (giysi veya kâğıt gibi) canlı kalma süresinin 1 saatten az olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, kişiden kişiye değişebilmekle beraber bu virüsün ellerdeki enfektivitesinin genellikle 1 saatten az olduğu gösterilmiştir (25).

Dünya çapında sütçocuğu ve küçük çocuklarda bronşiyolit ve pnömoninin en yaygın nedeni olan RSV, her yıl kış ve ilkbahar başında salgınlara yol açmaktadır. Bu salgınlara “RSV mevsimi” olarak adlandırılan ve genellikle sonbahar sonu- ilkbahar başı arasındaki 4 aylık dönemde sürmektedir (26).



Şekil 2: RSV'nin yapısı

Genellikle 2 yaş altındaki çocuklarda primer enfeksiyon ile ortaya çıkan RSV, bebeklerin 2/3'ünü yaşamın ilk yılında enfekte eder, %95'i 2 yaşına kadar seropozitif hale gelir ve erişkinlerin %100'ünde seropozitiflik saptanır (27). Bunun yanında RSV için yüksek risk taşıyan gruplar şöyle sıralanabilir;

- Prematüre bebekler
- Bronkopulmoner displazililer
- Konjenital veya kazanılmış immün yetmezliği olanlar
- Hematolojik maligniteli olan çocuklar
- Kemik iliği ve organ transplantasyonu yapılanlar
- Kistik fibrozisli çocuklar
- Evde oksijen tedavisi alan hastalar
- Nörolojik ve metabolik problemi olan çocuklar (28).

Bilinen tek rezervuarının insan olduğu saptanan RSV'nin bulaşı sıkı temas koşulları altında meydana gelmektedir. Bu noktada kontamine sekresyonlar yoluyla

direk yayılımın, hava ile taşınan damlacıklar yoluyla bulaşmaya göre daha önemli olduğu saptanmıştır. Her ne kadar labil bir virüs olsada, ellerde 30 dakika ve bazı çevresel yüzeylerin üzerinde birkaç saat yaşayabilmektedir. RSV'nin viral bulaş süresi 3-8 gün olarak belirtilmektedir, ancak küçük bebekler ve immün sistemi baskılanmış olgularda 3-4 haftaya kadar uzayabildiği bildirilmiştir. İnkübasyon periyodu 2-8 gün arasında değişmekle beraber, sıklıkla 4-6 gün olarak belirtilmektedir. Bunun yanında bir çalışmada yaklaşık 2,500 metrelik rakımın RSV'ye bağlı hastaneye yatış için orta düzeyde risk artırıcı bir faktör olduğu gösterilmiştir (29).

Nazofarenks epitelinde hızla çoğalan RSV, solunum salgılarıyla alt hava yollarına yayılır ve immunitesi sağlam olan olgularda solunum yolunda sınırlı kalır (30). Bunun yanında baskılanmış konakta hastalığın yayılımından enfekte olmuş monosit ve makrofajlar sorumlu olabilirler. RSV bronşiyolitinde peribronşiyal lenfosit infiltrasyonu, ödem, bronşiyol epitelinde çoğalma ve nekroza gidış görülür. Dökülen epitel ve mukus bebeklerin küçük bronşiyol lümenini tıkar ve ortaya çıkan pulmoner hava akımındaki direnç, toraks basınçlarının en yüksek olduğu ekspiryumda en fazla olur. Kısmi hava yolu tıkanıklığı, ekspiryumda artmış direnç nedeniyle hava hapsi ve aşırı havalanma ile sonuçlanır. RSV bronşiyal siliyer yapıya önemli derecede zarar verir ve böylece debrisin temizlenmesi bozular. Buna rağmen bronşiyolitli hastaların akciğer doku örneklerinde immün-floresan yöntemle bakılan RSV antijen testinde az sayıda epitel hücresi pozitif saptanmıştır. Sağlam konakta viral saçılım hastaneye başvurunun ardından azalma gösterir. İmmün baskılanmış bireylerde ise RSV atılımı aylarca devam edebilir. Patolojik değişiklikler hem viral sitopatik etkiye, hem de konağın immün yanıtına bağlıdır. Konağın RSV'nin respiratuvar sistemde replikasyonunu sınırlama ve elimine etme kapasitesi, hastalığın şiddetini düzenler. Bronşiolit meydana geldiğine burun kanadı solunumu, subkostal çekilmeler ve ekspiryumda uzama meydana gelebilir. Dinlemekle hışıltı ve kreptasyon duyulabilir. Akciğer görüntülemesinde ise aşırı havalanma, peribronşiyal kalınlaşma ve atelektazi görülebilir. (31).

RSV enfeksiyonunun tanısı için boğaz, burun, nazofarenksten sürüntü, aspirasyon ve yıkama yöntemleriyle alınan solunum yolu epitel örnekleri

kullanılabilir. Hücre kültüründe izolasyon, viral enfeksiyonların tanısında "altın standart" olarak tanımlanan en duyarlı ve en özgül yöntemdir. Ancak hücre kültüründe virüsün üretilmesi 3-7 gün almaktadır ve duyarlılığı RSV'nin labilesinden etkilenmekte, yanlış negatif sonuçlar verebilmektedir. Bu nedenle virüsün canlılığına bağlı olmayan ve hızlı sonuçlar veren yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemler, nazofaringeal sekresyonlarda canlı ya da canlılığını kaybetmiş virüsün antijenini saptayan Direkt Floresan Antikor (DFA) ve Enzim Immünoassay (EIA) yöntemleridir. Direkt floresan antikor (DFA) testleri respiratuar sekresyon örneklerinin bir lama yayılıp tespit edildikten sonra indirekt veya direkt floresan antikor boya ile boyanıp floresan mikroskopla değerlendirilmesine dayanır. EIA yönteminde respiratuar sekresyon örneğinde virüs antijeni var ise renk değişikliği olur ve pozitif sonuç olarak değerlendirilir(32). Viral antijen tayininin duyarlılığı %81, özgüllüğü ise %93.2 olarak belirtilmektedir. Hastalığın sık görüldüğü mevsimlerde pozitif prediktif değeri yüksek iken nadir görülen aylarda yalancı pozitiflik oranı yüksektir(33-34). Son yıllarda kullanılmaya başlanan gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu ise nazofaringeal sekresyonda viral RNA saptanması yöntemine dayanır ve %97.5 sensitivitesi vardır(35). RSV tanısında polimeraz zincir reaksiyonu ile hızlı tanı konulmasının hastane enfeksiyonlarının önlenmesi, spesifik antiviral tedavi kullanımına rehberlik etmesi, gereksiz antibiyotik kullanımını önlemesi gibi önemli yararları vardır ve maliyet etkin olduğu söylenebilir (36). Toplum kökenli RSV enfeksiyonu tanısında hızlı antijen testlerinin ve PZR'nin maliyetinin karşılaştırıldığı bir çalışmada kaliteye ayarlanmış yaşam yılı (QALY) benzer bulunmakla birlikte PZR en maliyet etkin yöntem olarak (£20,000/QALY) bulunmuştur (37). PZR ile birden çok virus tespit edildiği durumlarda sonuçlar dikkatle yorumlanmalıdır çünkü hastalık geçirildikten sonra bir müddet daha solunum yollarında viral genom saptanması mümkündür(38).

RSV ile oluşan ASYE'lerin tedavisinde destekleyici tedavi çok önemlidir ve hastaların çoğunda tek başına yeterlidir. Hipoksik olan bebeklere nemli oksijen verilmesi gerekir. Beslenme güçlüğü ve takipne nedeniyle olan kayıplar dikkate alınarak intravenöz yolla hidrasyonun sağlanması önemlidir. Bebeğin başının 10-30 derece destekli olacak şekilde yatırılması daha rahat soluk alıp vermesini sağlar (39).

İnhale bronkodilatörlerin rutin olarak kullanımı önerilmemekle birlikte ağır hastalık durumunda (persistan solunum eforunu gösteren taşipne, burun kanadı solunumu, yardımcı solunum kaslarının kullanımı, iç çekme, hipoksi, apne) düşünülebilir. Nebülize albüterol ve salbütamol (β - adrenerjik reseptör agonistleri), nebülize ipatropium bromide (antikolinergik aerosol) tedavide kullanılacak çeşitli bronkodilatörlerdir(40). Bronşiolit tedavisinde steroidler önerilmemektedir (41). Nebulize ribavirin tedavisi RSV ilişkili ASYE de rutin olarak önerilmemektedir. . Amerikan Pediatri Akademisi ribavirin tedavisinin yalnızca şiddetli RSV enfeksiyonu olan immünyetmezlikli olgularda kullanımını önermektedir(38) Aerosolize ribavirin dozu ve uygulanması; 20mg/ml konsantrasyonda hazırlandıktan sonra günde 12-22 saat süreyle, küçük partikül jeneratör ile, 3-6 gün süreyle verilmesi şeklindedir(42).

Hastanede olası bir RSV yayılımını önleyebilmek için el hijyeni, hastalara damlacık izolasyonu yapılması, eldiven, önlük, maske ve gözlük kullanılması gibi belli başlı temas izolasyonu önlemleri alınmalıdır. Hastalar tek odada yatırılmalı ya da kohortlama yapılmalıdır. RSV için halen etkili bir aşı mevcut değildir. Palivizumab rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen RSV'nin F proteininin A epitopuna karşı geliştirilmiş monoklonal bir antikordur. Ağır RSV enfeksiyonu için risk grubundaki çocuklara (Örneğin gestasyonel yaşı 29 haftadan küçük tüm prematürel, 32 haftadan küçük ve kronik akciğer hastalığı olan prematürel, konjestif kalp yetmezliğine veya pulmoner hipertansiyona neden olan konjenital kalp hastalığı gibi) önerilmektedir(43).

2.3.2. İnfluenza Virüs

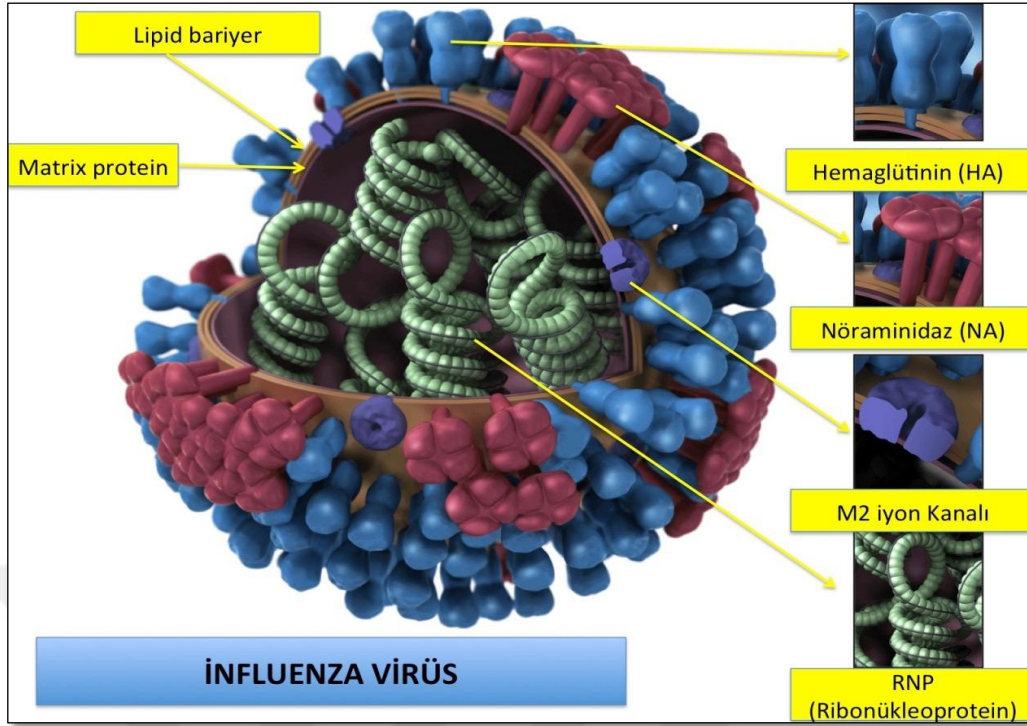
En sık gözlenen viral enfeksiyonlardan biri olan ve “Mevsimsel İnfluenza” olarak da isimlendirilen İnfluenza virüs enfeksiyonlarının, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)’nün tahminlerine göre yıllık atak hızı yetişkinlerde %5-10 arasındayken çocuklarda %20-30 düzeyindedir. Ayrıca yıllık olarak 2-3 milyon kişi ağır hastalığa yakalanırken, 250,000-500,000 arasında da ölüme yol açmaktadır (44). Bu enfeksiyon özellikle çocuklarda (<2 yaş) ve yaşlılarda (>65 yaş) ve altta yatan bir kronik hastalığı olan olgularda yüksek oranda atak hızına, ciddi komplikasyonların görülmesine ve yüksek mortaliteye neden olmaktadır. Bunun yanında her yıl üç yaş altı çocukların binde 179’u influenza enfeksiyonuna yakalanmakta, binde 95’i poliklinik kontrolüne, binde 27’si ise acil polikliniğe başvurduğunu gösteren çalışmalar bildirilmiştir. Bununla birlikte bu olgulara gelişmiş ülkelerde bile %6-9 arasında antibiyotik reçete edildiği bildirilmiş, %40’ının ise influenzaya bağlı akut otitis media komplikasyonu meydana geldiği rapor edilmiştir. Her ne kadar grip döneminde %10-30 oranında artmış antibiyotik kullanımı gözlenirse de, bu çocukların ebeveynlerinin ülke ekonomisine etkileri düşünüldüğünde ortalama 3.2 iş günü kaybına yol açtığıda belirlenmiştir (45-47).

İnfluenza UVTK sınıflamasına göre; Orthomyxoviridae ailesinde İnfluenzavirus A, B, C olarak İsavirus, Quaranjavirus ve Thogotovirus ile birlikte yer almaktadır (22). İnfluenza virüsleri, Orthomyxoviridae ailesinden, 80-100 nm çapında, sferik, filamentöz yapıda, negatif polariteli tek sarmallı RNA virüsüdür. Nükleokapsid ve matriks proteinlerine göre üç antijenik tipi vardır. İnfluenza A ve B sekiz segmentli, influenza C yedi segmentli genoma sahiptir. Segmentli genom yapısı rekombinasyon ve yeni influenza alt tipleri sentezine yol açar. İnfluenza A ve B epidemilere neden olabilmektedir (48). Bunun yanında İnfluenza A, influenza B ve C’ye göre çok daha ağır tablolara neden olmaktadır. Her ne kadar İnfluenza B’nin neden olduğu klinik tablo A kadar ağır olmasa da, aşının içerisinde yer almasına neden olacak kadar ciddi olabilmektedir.

Elektron mikroskopisinde; virüsün dış yüzeyini çevreleyen glikoprotein yapıda çıkıntılar bulunmaktadır. Çubuk şeklindeki çıkıntılar hemaglütinin (HA) olarak bilinmekte ve konak hücreye bağlanma ve füzyondan sorumludur. İnfluenza A virüsü için 15 ayrı hemaglütinin tanımlanmıştır. Hemaglütinin inhibisyon antikoları, viral infektiviteyi nötralize eder, influenzaya karşı bağışıklığı sağlar. Dış yüzeyde mantar şeklinde bulunan glikoprotein yapı olan nöraminidaz (NA), solunum yollarındaki mucus tabakayı uzaklaştırır, hemaglütinin konak hücreye bağlanmasını kolaylaştırır. İnfluenza A virüsü için 9 ayrı nöraminidaz tanımlanmıştır (48,49). Üç hemaglütinin alt grubu (H1,H2,H3) ve iki nöraminidaz (N1 ve N2) alt grubu insanlarda epidemiyeye neden olur. Bu antijenlere karşı antikor oluşması sonucu immünite gelişir.

İnfluenza A virüsü, HA ve NA'dan oluşan iki yüzey antijenine göre alt gruplara ayrılmakta ve bu proteinlerini değiştirerek antijenik yapısını değiştirebilmektedir (49) (Şekil 2). Antijenik yapısını sık ve kolay değiştirmesi nedeniyle İnfluenza virüsleri endemik ve epidemilere neden olmaktadır. Küresel influenza sürveyansına göre, her ay dünyanın herhangi bir yerinde influenza virüsünün izole edilebildiği gözlenmiştir. Virüsün yayılımı toplu yaşam koşulları, düşük sıcaklık ve kuru hava ile arttığından dolayı mevsimsel dağılım göstermektedir. Hastalık, tropikal ülkelerde bütün yıl görülürken kuzey yarımkürede Aralık-Mart, güney yarımkürede ise Mayıs-Eylül ayları arasında ortaya çıkmaktadır (50).

İnfluenza virüsünün antijenik farklılıkları, HA ve NA yüzey glikoproteinlerindeki aminoasit dizilimindeki değişime bağlıdır. Antijenik shift ve antijenik drift bu değişimler sonucunda ortaya çıkan iki önemli kavramdır (48).



Şekil 3: İnfluenza Virus Yapısı

Antijenik Drift

Antijenik “drift”, antijenik yapıda oluşan küçük değişikliklerdir. İnfluenza A ve B virüste oluşur. HA'nın antikor bağlanma bölgesinde veya NA'da, bir dizi nokta mutasyonunun oluşması ve bunların birikimi sonucu aminoasit değişiklikleri meydana gelir. Sonuçta, influenza virüse karşı geçirilmiş enfeksiyonlarla oluşan antikorların nötralizan etkisinden kaçan mutant virüs, konağı infekte eder. Bu nedenle, kişiler influenza virüs ile birçok kez infekte olabilmektedir. İnfluenza virüs aşısında yer alan suşların her sene yeniden gözden geçirilmesi gerekmektedir (48,51-53).

Antijenik Shift

Antijenik “shift”, virüsün antijenik yapısında oluşan büyük değişimlerdir ve yeni alt tiplerin oluşumuyla sonuçlanır. Sadece influenza A virusta oluşur. İnfluenza B ve C virüsleri hayvanları infekte etmediğinden bu virüslerde antijenik “shift” oluşmaz. Antijenik “shift”, genetik “reassortment” sonucu oluşur. Genetik

“reassortment”, viral RNA’nın segmentli yapıda olmasından dolayı farklı alt-tipler arasında segmentlerin karşılıklı olarak değişimidir. Gelişebilmesi için iki farklı influenza virüs alt-tipinin bir hücreyi aynı anda enfekte etmesi gereklidir. Bunlardan birisi insan, diğeri avian influenza virüsü olabileceği gibi, ikisi de insan influenza virüsü olabilir. Alt-tipler arasında, genom segment değişiminin olması sonucu virüsün antijenik yapısında major ve ani bir değişim oluşur (antijenik “shift”). Oluşan bu yeni alt-tipe karşı toplumda immun yanıt bulunmadığı veya çok az olduğu için pandemi gelişmektedir. İnfluenzanın türler arasında geçişi kuşlar ve domuzlar arasında; yakın zamanda atlardan köpeklere ve sporadik olarak da domuzdan insana geçişi olarak bildirilmiştir (48,51-54).

İnfluenza virüsünün kuluçka süresi 1 - 3 gündür. İnfluenza virüslerinin persistan veya latent infeksiyonlara neden olduğunu gösteren herhangi bir bulgu mevcut değildir. İnsandan insana bulaş, infeksiyonun akut döneminde, solunum yolları salgıları ve aerosoller yolu ile olur. Özellikle öksürme, aksırma, hapşırma gibi eylemler sırasında etrafa saçılan ve ortalama 2 mikrometre çapındaki damlacıklar virusun bulaşmasında rol oynarlar. Bu yoldan etkeni alan duyarlı kişinin trakeobronşial epitel hücrelerinde çok süratle ve yoğun biçimde virus replikasyonu gerçekleşir; sonuçta solunum yollarındaki çok sayıda hücre kısa sürede enfekte olur ve bulaştırıcılık dönemi başlar. Hastalık belirtilerinden ortalama 24 saat öncesinden başlayan virüsü yayma özelliği, zaman içinde azalarak 15 gün kadar sürer. Hayvanlarda insanlara bulaş çok sınırlıdır. Konjonktivit şikayeti olan kişilerin göz sürüntülerinden H7N7 subtipinin izole edilmesi, ördeklerden insana direkt bulaşın olabileceğinin kanıtı olarak değerlendirilir. 1997 yılında, H5N1 suşlarına insanda rastlanması, başka bir ara konak olmaksızın, bu tür bir direkt bulaşın söz konusu olabileceğinin kanıtıdır. Ancak, Çin’de belirlenen bu gelişme sürecinde tavuklar arasında % 70-100 oranında mortalite gözlenirken, aynı suş ile enfekte olan sadece 18 insan olgusu saptanmıştır. Bu örnekten de anlaşılacağı gibi, diğer canlılardan insana direkt bulaş söz konusu olduğunda ancak sporadik olgulara rastlanmakta; hayvanlara özgü bu subtipler ile enfekte olan bir kişinin, virüsü başka insanlara kolaylıkla bulaştıramadığı anlaşılmaktadır(55)

Titreme ile yükselen ateş, baş ağrısı, miyalji, halsizlik, iştahsızlık, fotofobi ve balgamsız öksürük sık saptanan semptomlardır. Göz hareketleriyle ağrı saptanması

tipik bir bulgudur. Ayrıca gözlerde yanma ve yaşarma da görülebilir. Ateş 38°C üzerinde olup genellikle 2 - 5 gün sürer. Ayrıca boğaz ağrısı ve boğazda yanma, burun akıntısı ve tıkanıklığı, ses kalınlaşması ve kuru öksürük saptanabilir. Öksürük 4 - 7 gün devam edebilir. Fizik muayenede hastalar septik görünümde, yüz kırmızı, cilt sıcak ve nemlidir. Konjunktivalar, burun ve boğaz hiperemiktir(56).

İnflüzanın kesin tanısı, hastalığın ilk üç günü içinde ateşli dönemde alınan boğaz-burun çalkantısı ya da sürüntüsünden virüs izolasyonu ile olur. İnflüenza etkeni, hastaların solunum yolu örneklerinde hücre kültürü, nükleik asit temelli testler veya antijen arama testleriyle saptanabilir. Virüsün gösterilmesinde hücre kültürü ve nükleik asit temelli testler 'altın standart' olarak kabul edilmektedir. Bir diğer ifade ile klinik örneklerden influenza virüsünün izolasyonu veya viral nükleik asidin varlığının RT-PCR ile gösterilmesi "kesin tanı" kriteridir. İnflüenza A izole edilen örneklerde alt tiplendirme de yapılmalıdır. Mevsimsel influenza için klinik örneklerde DFA testi ile influenza virüs antijeninin gösterilmesi veya influenza özgül antikor yanıtının gösterilmesi "kesin tanı" koydurur(57). Viral kültür yönteminin sonuçlanmasının uzun sürmesi nedeniyle kliniğe etkisi sınırlıdır. Hızlı influenza antijen testlerinin dakikalar içinde sonuç vermeleri önemli bir avantajdır. Ancak bu testler influenza A ve influenza B arasında ayırım yapabilirken influenza A'nın alt tipleri hakkında bir fikir vermezler. Hızlı influenza antijen testlerinin doğruluğu hücre kültürü ve polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) gibi altın standart testlere göre düşüktür. Hızlı antijen testlerinin duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla % 27-70 ve % 95-100 iken(58) PZR yönteminin ise sırasıyla % 95-100 ve % 97 olarak belirtilmektedir(59). Hızlı antijen testlerinin özgüllüğünün yüksek olması acil durumlarda kullanılabilceğini göstermektedir. Ancak özellikle viral yükün düşük olduğu durumlarda yalancı negatiflik nedeniyle duyarlılığın düşmesinden dolayı negatif sonuçlar alındığında tanıyı kesinleştirmek için real time PZR veya hücre kültürü gibi altın standart yöntemler kullanılabilir. Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu yönteminin, inflüzanın tanısında yüksek duyarlılık ve özgüllük avantajının yanında, çalışmalarda oldukça maliyet-etkin olduğu belirtilmektedir(60).

Tedavide ateş ve ağrı için parasetamol verilebilir, salisilat Reye sendromu riski (özellikle tip B influenza yol açar) nedeniyle verilmez. Antiviral ilaçlar M2 protein inhibitörleri (amantadin ve rimantadin) veya nöraminidaz inhibitörleri

(zanamivir ve oseltamivir) olmak üzere dört tanedir. Amantadin ve rimantadin influenza B'ye etkili değildir. Hem A hem B tipi için etkili olabilen nöraminidaz inhibitörleri zanamivir ve oseltamivir verilebilir. Bu ilaçlar infekte hücrelerde virus salınımını engelleyerek etki ederler. Zanamivir ve oseltamivir semptomların başlamasından sonra ilk 2 gün içinde endikedir, komplike olgularda süre ikinci planda kalır. Zanamivir 7 yaş ve üzerinde verilir, 5 gün süreyle günde iki kez ve inhale olarak kendi özel cihazı içinde uygulanır. Oseltamivir günde iki kez oral ve beş gün süreyle verilir, tablet ve süspansiyonu vardır(61).

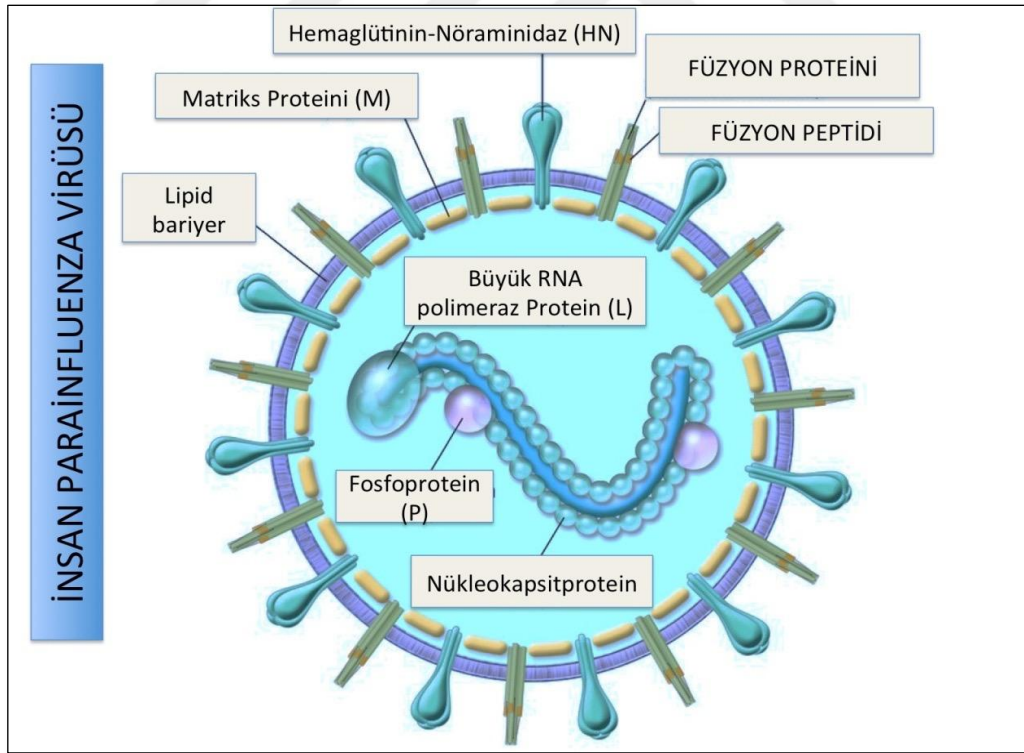
2.3.3. Parainfluenza Virüs

Parainfluenza virüsleri UVTK sınıflamasına göre; Mononegavirales takımının Paramyxoviridae ailesinin Pneumovirinae alt ailesinde yer almaktadır. İnsan PİV'leri serotip 1 ve 3 Respirovirus cinsleri arasında Bovine parainfluenza virus 3, Sendai virus ve Simian virus 10 ile birlikte yer almakta iken, PİV 2 ve 4 ise Rubulavirus cinsleri arasında Mapuera virus, Kabakulak Virüsü, Simian virus 41, Porcine rubulavirus ve Parainfluenza virus 5 ile aynı kategoride yer almaktadır (22). Bu virüsler, pleomorfik zarflı bir RNA virüsüdür ve dört serotip (tip 1-4) PİV (tip 4'ün iki alt tipi PİV- 4A ve PİV-4B ve PİV-1 ve PİV-3'ün altgrup/genotipleri) tanımlanmıştır. Bu serotip ve alt tipler önemli derecede serolojik çapraz reaktiftir. PİV'e ait tek zincirli negatif-sens nonsegmente genomu nükleokapsid protein kılıfıyla kaplıdır. Bu nükleokapsid protein ve beraberinde fosfoprotein ve büyük (large, L) proteinleri virüsün polimeraz aktivitesinden sorumludur. Viral zarf glikoproteinleri hemaglütinin-nöraminidaz (HN) ve füzyon (F) proteinleridir. Hücreye yapışmadan HN sorumlu iken, virionun hücre içine girmesini F proteini sağlar. Hidrofobik matriks proteini ise glikoproteinler ve nükleokapsid arasındaki bağlantıları düzenler (62) (Şekil 3).

Mevsimsel dağılım gösteren PİV enfeksiyonları, daha çok kış aylarında olmak üzere tüm dünyada görülmektedir. İlk PİV enfeksiyonu genellikle yaşamın erken döneminde geçirilmekle beraber, özellikle PİV-3 enfeksiyonları her yaş grubu bireyden izole edilebilmektedir (63). Bununla birlikte, Amerika'da 5 yaşın altındaki

çocukların ASYE'lerinin üçte birinden PİV sorumludur ve viral ASYE nedeniyle hastaneye yatırılan çocuklarda RSV'den sonra ikinci sıklıktadır (64). Parainfluenza virüs bir takım solunum yolu hastalıklarına yol açmaktadır. Birbirinden farklı araştırmalara göre; tüm ÜSYE'nin %18-45'ine, ASYE'nin %22'sine, hastaneye yatan pnömonilerin %16-37'sine, trakeobronşitlerin %26'sına, larenjitlerin %49'una ve krupların %65'ine PİV serotipleri neden olmaktadır (65). Krup tablosuna yol açan PİV-1 dışında, diğer PİV serotipleri ile meydana gelen hastalıklar benzer özellik göstermektedir.

Yenidoğan ve çocuk servislerinde PİV-3 serotipinin neden olduğu ve değişik morbiditeye yol açan salgınlar tespit edilmiştir. Ayrıca immün yetmezliği olan çocuklarda, kemik iliği transplantasyonu (KİT) yapılan olgularda %50, hematolojik malignitesi olan olgularda %24, solid organ transplantasyonu yapılan olgularda %19'dan fazla solunum yolu enfeksiyonuna ve ciddi mortalite/morbidite nedeni olduğu belirtilmiştir (66).



Şekil 4: İnsan Parainfluenza Virus Yapısı

Parainfluenza virüslerinden PİV-1 ve PİV-2 serotiplerinin atak hızları sırasıyla %65 ve %79 olduğu rapor edilmiştir (60). PİV için kuluçka dönemi 2-4 gündür. Enfekte kişiler virüsü 4-7 gün süreyle etrafa saçabilir. . Ancak PİV-3 için bu süre 3-4 haftaya kadar uzayabilmektedir. Kuruması engellenirse, PİV delikli yüzeylerde 4 saat, düz yüzeylerde ise 10 saate kadar canlılığını koruyabilmektedir. Enfeksiyon virüs içeren salgılarıyla kontamine eller vasıtasıyla bulaşabilmektedir(64).

2.3.4. İnsan Metapneumovirusu

İnsan metapnömovirüs çok önceden tanımlanmış olmasına rağmen ilk kez 2001 yılında Hollanda'da üst ve alt solunum yolu enfeksiyonu etkeni olarak 28 olguda izole edilmiştir (67). Takiben birçok ülkede solunum yolu enfeksiyonlu hastalar saptanmaya başlamıştır (68). hMPV ilk olarak rastgele seçilen PZR primerleri kullanılarak, bu yeni patojenin benzersiz genetik sekansı tespit edilerek bulunmuştur (67). Daha sonraki yıllarda tüm genomik sekans belirlenmiştir (69).

Ilıman iklimlerde kış sonu ve ilkbahar başında hMPV enfeksiyon salgınları ortaya çıkabilmektedir. hMPV sezonu, RSV ve influenza virüs salgınları ile yakın dönemlerde seyretmekle beraber, hMPV'nin pik yaptığı dönem RSV'ninkinden 1-2 ay daha sonra olmaktadır. Bunun yanında aynı kış mevsimi içinde hMPV'nin farklı suşları aynı anda dolaşımında gözlenebilmekte ve bu suşlar ağır alt solunum yolu hastalığına yol açabilmektedir (70). ASYE etkenleri arasında hMPV sıklığının %6-15 arasında olduğu bildirilmiştir. hMPV enfeksiyonu genellikle semptomatik olup, asemptomatik kişilerde burun sürüntüsünde virüsün tesadüfen saptanması nadir bir durumdur (71). Farklı ülkelerdeki çalışmalar ayaktan izlenen ve hastaneye yatırılan çocukların akut solunum yolu enfeksiyonu hMPV'nin sıklığını %6-40 arasında değiştiğini göstermektedir (72). Çocukların tümü 5 yaşından önce hMPV ile enfekte olurlar. İlk kez geçirilen enfeksiyonlar genelde ASYE'ye neden olurken tekrarlayan enfeksiyonlar ÜSYE şeklinde görülür. Klinik belirti ve bulgular RSV'ye benzer. hMPV'ye bağlı ASYE'lerin çoğu bronşiolittir. Daha az sıklıkta krup, astım alevlenmesi ve pnömoni görülebilir(73). Çocuklarda belli gruplarda (prematürite hikayesi olanlar, konjenital kalp hastalığı, pulmoner hastalığı ve immünyetmezliği

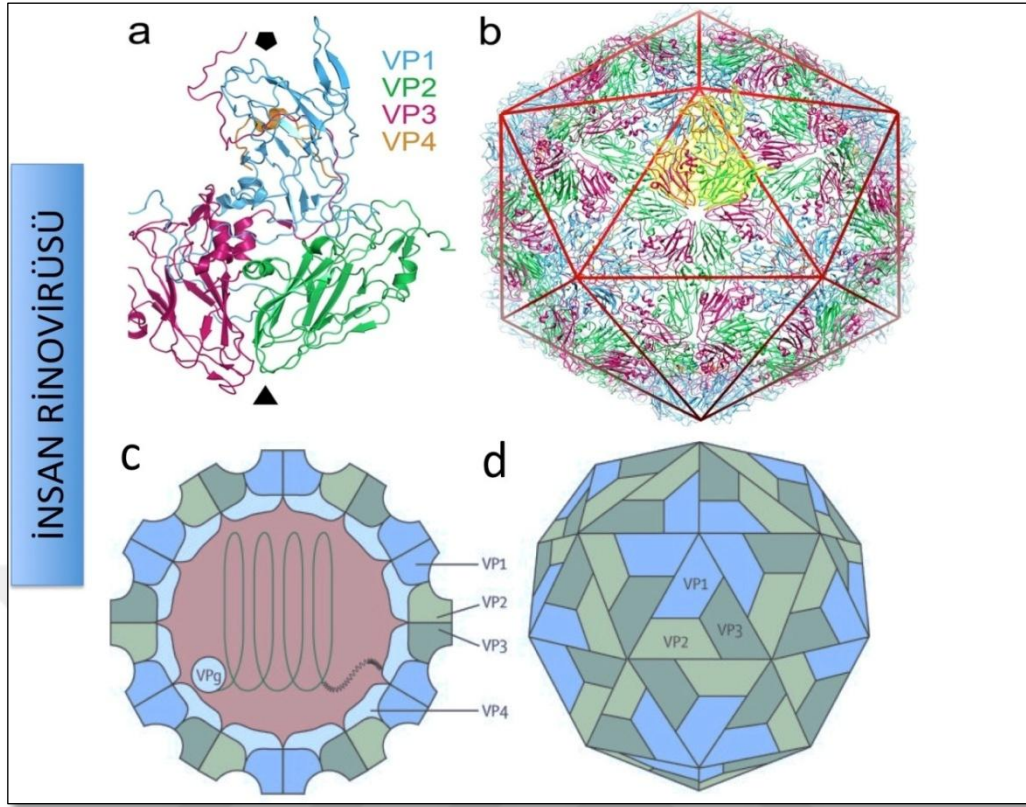
olanlarda) infeksiyonun daha ağır seyrettiği belirtilmektedir(74). RSV-hMPV koenfeksiyonu olanlarda hastalık ağırlığının, yoğun bakım ve mekanik ventilator ihtiyacının arttığı belirtilmektedir(75). hMPV enfeksiyonlarında nadir olarak ensefalit komplikasyonu gelişebilir(76).

hMPV, PZR yöntemiyle solunum yolundan sürüntü alınması yoluyla gösterilebilir. Diğer bir yöntem ise serolojik test yapılmasıdır. Test sonucunun pozitif olarak yorumlanması için antikor titresinde dört kat artış saptanmalıdır, ancak serolojik testlerin klinik kullanımı daha kısıtlıdır. hMPV için hızlı tanı testleri (direkt monoklonal floresan antikorlar) de geliştirilmiştir ancak henüz duyarlılıkları düşük olduğu için fazla tercih edilmemektedir. Virüs daha çok solunum yolu sekresyonlarından büyük partiküllerin alınması ile bulaşmaktadır. Nozokomiyal geçiş de görülebilmektedir, bu yüzden temas izolasyonu ve sağlık personeli tarafından hijyen koşullarına uymak ve el yıkama korunma ve bulaşmasının engellenmesi yönünden önemlidir. hMPV için henüz özgün bir antiviral tedavi bulunmamaktadır.(77,78).

2.3.5. Rinovirüs

UVTK sınıflamasına göre; İnsan Rinovirüs'leri (HRV A, B ve C) Picornavirales takımının Picornaviridae ailesinin Enterovirus cinsleri arasında Enteroviruslar (A-J) ile birlikte yer almaktadır (22).

Günümüzde 100'den fazla serotipi tanımlanan rinovirüs'ün bazı grupları arasında çapraz reaksiyon görülse de grup antijeni yoktur ve bağlandıkları reseptöre göre iki gruba ayrılmaktadırlar (79,80). Bilinen HRV serotiplerinin neredeyse %90'ının bulunduğu majör grubun bağlandığı reseptör hücrelerarası adezyon molekülü-1 (ICAM-1)'dir. HRV virionunun nükleokapsidi zarfsız ve ikozahedral bir yapıya sahip olup, dört protein alt ünitesi (VP1-VP4) olan 60 protometrik üniteden meydana gelmektedir (Şekil 4). Bu polipeptidlerin oluşmasında görevli olan 3C proteaz antiviral ilaçların hedefidir (81).



Şekil 5: Rinovirüs'ün şematik ve üç boyutlu yapısı

Ilıman bölgelerde yıl boyunca görülen HRV enfeksiyonları, eylül ayında ve baharın sonunda zirveye ulaşmaktadır. Bununla birlikte HRV'lerin yaşaması ve yayılmasını kolaylaştırıcı faktörler olarak; mevsimsel değişiklikler, yaşam alanlarında artan nemlilik ve sonbaharda okulların açılmasıyla birlikte çocukların bir araya gelmesi sayılabilir (82). Bu virüs için enfeksiyonun başlamasında en etkili yolun burun veya konjunktivaya inokülasyon olduğunu çeşitli çalışmalarda göstermiştir (83). Gözardı edilmemesi gereken bir diğer husus ise enfekte personelin burnunda yüksek titrede virüs bulunabilmesidir. Hasta kişiler virüsü genellikle elleri aracılığıyla bulaştırmaktadır. Buna ek olarak kontamine eşyalar ile de bulaştırıcılık olabilmektedir. Enfekte kişiler semptomların başlamasından 1 gün öncesinden 6 gün sonrasına kadar bulaştırıcı olabilirler. Ancak en yüksek konsantrasyonda atılma hastalığın birinci veya ikinci gününde olmaktadır.

Kendi kendini sınırlayan bir hastalık olmasına rağmen soğuk algınlığı işgücü kaybı, analjeziklerin aşırı kullanımı ve gereksiz antibiyotik kullanımı gibi

nedenlerle ekonomik yük getirmektedir. Soğuk algınlığına yol açan etkenlerin üçte ikisinden HRV sorumludur (84). Rinovirüsün 5 yaş altı çocuklarda toplumdan kazanılmış pnömonilerin en sık etmenlerinden birisi olduğu belirtilmektedir. 1 yaş altında rinovirüsün ASYE'lerde en sık viral etken olduğuna dair yayınlar bulunmaktadır(85) Ayrıca HRV'nin astım alevlenmelerinin ana viral nedeni olduğu ve kronik akciğer hastalığının dekompanseasyonu ile ilişkili olduğu saptanmıştır (86, 87).

Günümüzde tanı yöntemlerindeki teknolojik ilerleme ile birlikte HRV'nin özellikle çocukluk çağında, kronik hastalıkları olan, maligniteli, immünsüpresif hastalıklarda ya da pulmoner hastalık zemininde görülen ASYE'lerin etiolojisinde de önemli bir rolü olduğu belirtilmektedir (87-90). HRV kültürle nadiren üretilmesine rağmen son yıllarda hassas moleküler yöntemlerin geliştirilmesiyle HRV RNA'sı saptanabilmektedir. Hastaların % 25'i HRV ilişkili astım alevlenmesi olan gençlerde moleküler yöntemle kanda % 11.4 pozitiflik bulunmuştur (91).

2.3.6. İnsan Bocavirüs

Bocaparvovirus cinsinde daha önceki yıllarda hayvanlarda hastalık etkeni olduğu bilinen "Bovine Parvovirus" ile "Canine minute virus" adı verilen iki virus bulunmaktaydı. Bununla birlikte 2005 yılında İsveç'te yapılan çalışmalarda, özellikle ASYE semptomları gösteren çocuklardan alınan solunum yolu örneklerinde yeni bir virus saptandı. Bu keşfedilen yeni virüs tipi için yapılan ileri genomik araştırmalarda Bovine Parvovirus ve Canine minute viruse çok yakın benzerlik göstermesinden dolayı bu viruslerin bulunduğu Bocaparvovirus cinsine alınarak human Bocavirus (HBoV) olarak adlandırıldı (92). Günümüzdeki güncel UVTK sınıflamasına göre; HBoV Parvoviridae ailesinin Parvovirinae alt ailesinin Bocaparvovirus cinsleri arasında yer almaktadır (22).

İnsanlarda hastalık yapabildiği gösterilebilen ve parvovirüsler arasında yer alan Parvovirüs B19'a (çocuklarda 5. hastalığa yol açan) ek olarak, yakın dönemde bu cinse benzer özellikler gösteren ve HBoV olarak adlandırılan yeni bir virüs daha

saptanmıştır. Bu virüsler arasında bazı farklılıklarda bulunmaktadır. Bocavirüslerin genomu 5.5 kb uzunluğundayken, parvovirüslerin genomu 5.6 kb uzunluğundadır. Parvovirüs genomunda aynı sarmal üzerinde bulunan 2 büyük open reading frame (ORF) bölgesinin biri yapısal olmayan protein, diğer ikisi iki farklı kapsid proteini olmak üzere 3 proteini kodlarken, bocavirüs genomunda yine aynı sarmal üzerinde bulunan 3 büyük ORF bölgesinin yapısal olmayan bir protein ile 3 farklı kapsid proteininden oluşan toplam 4 büyük proteini kodlar (92).

Henüz HBoV'nin bulaş yolu tam aydınlatılamamasına rağmen, aerosol ve yakın temasla bulaştığı tahmin edilmektedir. Ayrıca virüsün dışkıda da saptanması fekal oral yolla da bulaşın mümkün olabileceğini düşündürmektedir (93). Bununla birlikte bazı araştırmalarda, akut gastroenteritli olgularda viral DNA'nın %0.8-9.1 düzeyinde saptandığı bildirilmektedir (94).

2.3.7. Koronavirüs

UVTK sınıflamasına göre; Koronavirüsler Nidovirales sınıfında Coronaviridae ailesinin Coronavirinae alt ailesinin Alpacoronavirus, Betacoronavirus, Deltacoronavirus ve Gammacoronavirus cinsleri arasında yer almaktadır. Bu cinsler içerisinde Human coronavirus 229E ve Human coronavirus NL63 Alpacoronavirus cinsleri içerisindeyken, Human coronavirus HKU1 Betacoronavirus'lar arasında yer almaktadır (22).

Koronavirüslerin sınıflandırılmasında; genom organizasyonları, genom dizilimindeki benzerlikler, viral proteinlerinin antijenik özellikleri, replikasyon stratejileri, virionlarının yapısal özellikleri, etkiledikleri konaklar, yönelindikleri hücre ve dokular, patojenik ve sitopatojenik özellikleri, yayılma biçimi ve fizikokimyasal özellikleri göz önünde bulundurulmuştur (95). Nidovirales takımındaki virüsler arasında yapısal olan genlerin aralarında benzerlikler varken, gen dizileri, proteinlerin ve virionların yapıları farklılık göstermekte ve bu da Nidovirales takımında geniş bir virüs yelpazesinin ortaya çıkmasına yol açmaktadır (96).

Bilinen en büyük RNA virüsleri olan Coronaviridae ailesinin genom büyüklükleri 26 ile 32 kb arasındadır (97). Koronavirüsler farklı büyüklüklerde (80-120 nm) ve şekillerde küreye benzer şekilde pleomorfik (farklı morfolojik biçimlerde) partiküllerden oluşmaktadır (98-101).

Zarfları lipitlerden oluşan koronavirüslerin, 3 farklı grubu arasında virüslerin yapısında kayda değer farklılıklar bulunmaktadır. Koronavirüsler genomlarında genellikle 4 tane yapısal protein (spike (S), zarf (E), membran (M) glikoproteinleri ve nükleokapsid (N) kodlamaktadır. Ayrıca koronavirüs zarfları konak hücrelerin hücre içi zarlarının lipit tabakasından ve 3 tane viral glikoproteinden oluşmaktadır (97, 98). Virüs partiküllerinde glikoproteinlerden en çok bulunan M proteini olup, en az miktarda bulunan protein ise E proteindir. Bütün zarflı proteinler ve N proteini virionların tamamında bulunmaktadır (104). Ayrıca, bu proteinlerin aralarındaki etkileşim sayesinde virüs partiküllerinin bir araya toplandığı düşünülmektedir (98, 101).

Koronavirüsler geniş bir yelpazedeki canlıları (kuşlar, memeliler ve hatta insanlar) enfekte edebilmektedir (105, 106). Bu virüsler, özellikle üst solunum yolu ve gastrointestinal sistem epitel hücrelerini enfekte etmektedirler. İnsan koronavirüsü (HCoV- OC43 ve HCoV-339E) yenidoğanlarda ve immun bağışıklık sorunu olan bireylerde ÜSYE'ye yol açmaktadır (107). Son dönemde yeni tanımlanan insan koronavirüsü olan HCoV-NL63 ve HCoV-HKU-1 de insanlarda ÜSYE'ye sebep olmaktadır (108-110). ÜSYE ve gastrointestinal enfeksiyonların dışında koronavirüsler; hepatit, nörolojik hastalık, peritoneal enfeksiyon, nefrit, adenit, pankreas inflamasyonları ve runting sendromuna yol açabilmektedir (111, 112).

2003 yılı bahar aylarında Güney Asya'dan Kanada'ya kadar geniş bir alana yayılan yeni bir insan koronavirüs salgını yaşanmış, yapmış olduğu hastalıktan dolayı adına SARS-CoV denmiştir. Buna karşın SARS-CoV bilinen diğer koronavirüsler ile pek benzerlik göstermemektedir. Bu salgından dolayı dünya çapında 8000 kişi etkilenmiş ve yaklaşık 800 birey SARS-CoV enfeksiyonu nedeniyle hayatını kaybetmiştir (113).

Yenidoğanlarda daha şiddetli seyrettiği bildirilen koronavirüs enfeksiyonlarında etken dışkıda, üst solunum yolundan alınan örneklerde ve hasta

serumlarında tanımlanabilmektedir. virüslerin solunum veya fekal kontaminasyonla bulaştığı düşünülmektedir (114-116).

2.3.8 Adenovirüs

İnsan adenovirüsleri, Adenoviridae ailesinde Mastadenovirus cinsinde yer alan zarfsız, çift zincirli DNA virüsleridir(22). Adenovirüsler konak hücrenin nukleusunda çoğalır ve konak türüne özgüdürler. Virionda yer alan yapısal proteinlerin büyüklüklerine ve viral genomun DNA homologisine göre bilinen tüm insan adenovirusları A'dan G'ye kadar 7 alt cinse ayrılmıştır(117). Alt cins A'da tip 12, 18 ve 31 yer alır. Tümü sağlıklı kişilerin dışkılarında izole edilebilir. Tip 31 bağışıklık yetersizliği olan kişilerden ve diyareli çocuklardan izole edilebilir. Alt cins B'de iki farklı grup bulunur. 3, 7, 16, 21 ve 51 tiplerinden oluşan gruptakiler özellikle solunum yolu enfeksiyonu salgınlarından sorumludur. Bu tipler diyare de dahil sistemik enfeksiyona yol açabilirler. Dünya Sağlık Örgütü'ne bildirilen tüm izolatlardan 1/3'ü bu tiplerdendir. İkinci grup tip 11, 14, 34 ve 3'den oluşur. Üriner sistemin persistan enfeksiyonlarına yol açarlar. Tip 14 ve 11 solunum yolu enfeksiyonu salgınlarına yol açabilir. Alt cins C'de tip 5 ve 6 yer alır. Lenfoid dokuda yıllarca kalıp intermitan olarak dışkıyla atılırlar. Alt cins D göze tropizmi ile karakterizedir ve bu alt cinsde 30 serotip yer alır. Serotip 8, 19 ve 37 akciğer enfeksiyonları ve sporadik keratokonjunktivit etkenidirler(118). Tip 40 ve 41 enterik adenovirüslerdir ve uzun süren infantil diyareden sorumludur(119). Adenovirüs replikasyonu sırasında çok miktarda antijenik yapı oluşur. Hekzon ve fiberler tipe özgü antijenik determinantlardır ve virionun yüzeyinde bulunur. Serumda nötralizan antikorların oluşumuna yol açar. Fiber güçlü bir hemaglutinindir ve hemaglutinasyon inhibisyon antikorlarının oluşumuna yol açar. Cinse özgü antijen hekzonlar kapsidin internal kısmında yer alır ve protektif antikor oluşumuna yol açmaz(118).

Tanıda birçok yöntem mevcuttur. Hücre kültüründe sitopatik etki araştırılır. Klasik yöntem uzun zaman alsa da Shell vial yöntemi ile 2 günde sonuç elde edilebilir. Tip 40 ve 41 özel şartlarda belirli hücre dizilerinde çok düşük titrelerde ürerler. İnfekte hücreler yuvarlaklaşır ve kümeler oluştururlar; adenovirus için özgül sitopatik etkiyi geliştirirler. Adenovirus antijeni, immünofloresan antikor (IFA) ve enzim immünoassay (EIA) yöntemleri ile klinik örnekte gösterilebilir(120). PZR yöntemi kullanılarak duyarlılık bir viral DNA kopyasına kadar indirilebilmektedir.

Duyarlılığın artırılmasının yanı sıra bu yöntemle tip tayini de yapılabilmektedir. Adenovirüsler için optimal bir izolasyon sistemi olmaması ve PZR'nin izolasyona ihtiyaç göstermemesi daha önce fark edilmemiş adenovirüslerin saptanmasına da olanak sağlamıştır(121).

Adenovirüs enfeksiyonları tüm yıl boyunca endemik olup her yaşta görülür. En sık okul çağı çocuklarında enfeksiyona yol açar, bu enfeksiyonların % 50'si asemptomatiktir. Adenovirüsler kış ve bahar aylarında lokalize solunum yolu enfeksiyonu salgınlarına, yazın yüzme havuzlarından kaynaklanan faringokonjunktival ateş, yılın herhangi bir ayında oftalmolojik işlemler ya da göz travmaları ile ilişkili epidemik keratokonjunktivite yol açarlar. Adenovirüsler bebeklerde ve okul öncesi çocuklarda gastroenterit olgularının % 5-15'inden sorumludurlar. Adenovirüslerin yol açtığı üst solunum yolu enfeksiyonları soğuk algınlığı, farenjit veya tonsillit şeklinde olup genellikle bebek ve küçük çocuklarda görülmektedir. Klinik tabloya genellikle tip 1'den 7'ye kadar olan adenovirüsler yol açar. Tip 1, 2, 5 ve 6'ya ait önemli bir özellik virüsün yaklaşık %50 çocukta adenoid ve tonsil dokusunda latent olarak yerleşmesidir. Bir diğer epidemiyolojik özellik ise virüsün semptomsuz olarak aylarca dışkı ile atılmasıdır. Bronşiyolit ve pnömoni gibi alt solunum yolu enfeksiyonları, sıklıkla adenovirüs enfeksiyonlarında komplikasyon olarak görülür. Ölümcül olabilen ağır pnömoni bebek ve çocuklarda görülür ve tip 3, 4, 7 ve 21 tarafından oluşturulur. Hastaneye yatan çocuklardaki pnomonilerin % 10'undan adenovirüsler sorumludur. Dışkıyla uzun süre atılırlar.Tedavide spesifik bir antiviral ilaç yoktur, semptomlara yönelik tedavi uygulanmaktadır. Bulaşma solunum yolundan saçılan damlacıklar ile ya da kontamine eşyalarla olur. Virüs solunum yolunu ve gözü enfekte edebilir. Hastane çalışanları enfekte olabilir(122).

2.4 Tanı Yöntemleri

Alt solunum yolu enfeksiyonlarında etiyolojiyi belirlemek için birçok yöntem mevcuttur. Bakteriyel ve viral kültür, mikrobiyolojik tanıda altın standarttır. Bakteriyel kültür için klinik örnekler balgam, bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvısı, akciğer aspiratıdır. Hastaneye yatırılan pnömonili hastadan kan kültürü mutlaka alınmalıdır. Bakteriyel pnömonide kan kültürü ile etkenin saptanma olasılığı % 10-

33'dür. Plevral efüzyon olan hastalarda plevra sıvısı kültürü ve gram boyaması faydalıdır (123). Viral tanıda kullanılan hücre kültürü için örneğin uygun bölgeden ve erken dönemde, özellikle ilk 3 günde, alınması gerekir. Bakteri ve mantar enfeksiyonundan farklı olarak viral ASYE tanısında alt solunum yolu örneklerine gereksinim yoktur. En uygun örnek, nazofarenksten sonda kullanılarak aspirasyonla alınmış örnektir (124, 125). Viral kültürde uzun inkübasyon süresine gereksinim duyulmasından ve her merkezde yapılamamasından dolayı farklı tanı yöntemleri geliştirilmiştir. Bunlardan biri viral antijen tayinidir. Viral antijen testlerinin avantajı sonuçların 30 dakika ile 3 saat gibi kısa bir sürede alınabilmesidir. Bu testler genellikle iyi standartize edilmiştir. Uygulayan teknisyen için ek bir deneyim gerekli değildir. Çoğu klinik laboratuvarında mevcut cihaz yöntemin uygulanması için yeterlidir. Özel donanıma ihtiyaç yoktur. Yöntem, virüsün çoğaltılmasına gerek duymadığından örneğin transportu ve işlemi virüs izolasyonu kadar kritik değildir. Virüs inaktive olduğu dönemde bile viral antijenler halen tayin edilebilirler. Ayrıca standart hücre kültürlerinde üremeyen virüsler de viral antijen tayini yöntemleriyle saptanabilir (126,127) Viral antijen tayini için kullanılan testler; indirekt-direkt floresan antikor, enzim immün assay ve immünokromatografik yöntemleridir. Indirekt floresan antikor (IFA) ve direkt floresan antikor (DFA) testleri respiratuar sekresyon örneklerinin bir lama yayılıp tespit edildikten sonra indirekt veya direkt floresan antikor bovalarıyla boyanıp floresan mikroskopla değerlendirilmesine dayanır. Duyarlılığı ve özgünlüğü kültürden yüksektir ancak kullanılan antiserum veya monoklonal antikorun kalitesine ve sonuçları değerlendiren kişinin floresan mikroskopi deneyimine bağlıdır (128,129). Bir başka yöntem olan enzim immünosay (EİA) teknikleri için kantitatif solid faz ya da kalitatif membran EİA kitleri kullanılır. Solid faz EİA, anti-virüs antikoruna ile kaplı solid bir desteğin virüs antijenini yakalaması esasına dayanır ve sonuçlar spektrofotometre ile kantitatif olarak okunur. Membran EİA ise hasta başı test olarak geliştirilen daha basit ve spektrofotometri gerektirmeyen bir yöntemdir. Respiratuar sekresyon örneği bir membrandan geçirildikten sonra üzerine anti-virüs antikoruna eklenir. Örnekte virüs antijeni var ise renk değişikliği olur ve pozitif sonuç olarak değerlendirilir. Enzim immünoassay yöntemleri ile çok sayıda örnek aynı zamanda değerlendirilebilir. Otomasyona uygundur (128,129). Hızlı ve güvenilir tanı için son yıllarda gerçek

zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (real-time polimerase chain reaction) olarak adlandırılan yeni bir yöntem geliştirilmiş ve yaygın kullanım alanı bulmuştur. Gerçek zamanlı PZR, ışıma özelliğine sahip moleküller kullanarak polimeraz zincir reaksiyonunu oluşturken izleme ve miktar belirleme yöntemidir. Gerçek zamanlı PZR’de ürünlerin analizi reaksiyon sırasında yapılmaktadır. Bu nedenle klasik PZR yönteminde yapılan agaroz jel elektroforezi, DNA bantlarının mor ötesi ışık altında görüntülenmesi gibi işlemlerin uygulanmasına gerek kalmamaktadır. PZR ürünlerinin kalitatif ve kantitatif analizlerinde, diziyeye özgün olmayan floresan boyalardan ya da diziyeye özgün problemlerden yararlanılmaktadır. Güvenilir bir şekilde kullanılan üç adet floresan ışıma yapabilen işaretli prob vardır. Bunlar “TaqMan ® probe” veya hidroliz prob, moleküler boncuk yöntemi ve hibridizasyon problemlerini içeren problemlerdir. Günümüzde klinik olarak önemli virüsler için ticari PZR kiti mevcuttur(130). Gerçek zamanlı PZR’nin kullanımında birçok avantajlar vardır. Duyarlılığın, özgüllüğün ve tekrarlanabilirliğin yüksek olması, virüsün hızlı tespiti ve miktarının ölçümü, viral yük belirleme, tedaviye cevabın takibi ve latent-aktif enfeksiyon ayrımı, spesifik erime eğrisi analizleri ile spesifik amplifikasyonların tanımlanması önemli avantajlarıdır(131).

2.5 Ayırıcı Tanı

Bakteriyel pnömoni ile viral pnömoninin kesin ayrımı etkenin gösterilmesine dayanır. Ancak viral enfeksiyonların mevsimsel dağılımı, yaşa özgü enfeksiyon oranları, klinik, radyolojik bulgular ve akut faz reaktanlarının birlikte değerlendirilmesi ayırıcı tanıya yardımcı olabilir. Klinik olarak bakteriyel pnömoni genellikle ani başlar, ancak birkaç günlük bir viral üst solunum yolu enfeksiyonunu izleyebilir. Hasta daha toksik görünür. Viral pnömoni daha tedrici başlar, hasta daha az toksik görünür. Wheezing varlığı viral enfeksiyonu düşündürür. Radyolojik olarak, bakteriyel enfeksiyonlar lobar ve daha çok orta ve periferik akciğer alanlarında yerleşen infiltrasyonlar oluştururlar. Plevral efüzyon, apse, pnömosel oluşumu bakteriyel enfeksiyonlarda görülür. Viral enfeksiyonlardaki infiltrasyonlar interstitiel ya da peribronşialdır, sıklıkla perihiler yerleşimlidir. Dağınık atelektazi alanları viral enfeksiyon düşündürür. Hem alveolar hem interstisiyel paternler daha çok viral pnömoniyeye özgüdür. Total lökosit sayısının $> 20.000/mm^3$, PMNL

sayısının $> 10.000/mm^3$, immatür nötrofil sayısının $> 500/mm^3$ olması, eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif Protein (CRP) düzeylerinin belirgin yüksek olması bakteriyel enfeksiyonu düşündürür. Pnömoni ayırıcı tanısında atipik pnömoniler, tuberküloz ve pnömoniyi taklit eden ya da pnömoniyeye zemin hazırlayan enfeksiyon dışı nedenler de (kronik pulmoner hastalıklar, rekürren aspirasyon, pulmoner ödem, respiratuvar distres sendromu, alerjik alveolitis, mukus tıkaçlar ya da yabancı cisime bağlı atelektaziler, ilaçlar, radyasyona bağlı pnömoni, sıvı yüklenmesi, pulmoner infarkt, embolik pnömoni, sistemik lupus eritamatozus, sarkoidoz, histiositoz, neoplazmalar, bronkojenik kist, sekestrasyon, konjenital lobar amfizem) düşünülmelidir. (123)

2.6 Tedavi

Akut bronşiolit tedavisinde iyi bir izlem ve destek tedavi ana unsurlardır. Hasta apne, hipoksi ve solunum stresi açısından yakın takibe alınmalıdır. Destek tedavisinde amaç hipoksinin tedavisi, solunum yetmezliğinin, apnenin sıkı monitörizasyonu, ısı değişikliklerinin kaydı ve uygun sıvı replasmanıdır. Hafif vakalar evde tedavi edilebilir. Orta ve ağır solunum sıkıntısı olan hastalar hastaneye yatırılmalıdır (132). Oral alım parenteral sıvılarla desteklenmelidir. Elektrolit dengesi ve pH uygun intravenöz solüsyonlar ile düzeltilmelidir. Bronkodilatörler bronşiolit tedavisinde 1950'lerden beri çok sık kullanılmasına rağmen tedavideki yararları konusunda çelişkili veriler bulunmaktadır. Tedavideki yeri varolan bronkospazmın derecesine bağlıdır. Farklı etki mekanizmalarına sahip bronkodilatörler kullanılmaktadır. Bunlar beta 2-adrenerjikler ve antikolinergik bronkodilatörlerdir (133-135). Sekonder enfeksiyon ile pnömoni gelişmediği sürece tedavide antibiyotik kullanımının yeri yoktur. Zaten düşük olan bakteriyel komplikasyon insidansı antibiyotik tedavisi ile daha da azalmaz. Süt çocuklarının ve küçük çocukların RSV enfeksiyonuna bağlı alt solunum yolu enfeksiyonlarında tek kullanılabilecek ilaç ribavirindir fakat etkisinin tartışmalı olduğu bilinmektedir (136).

Pnömonide tedavinin temel hedefleri oksijenlenmenin sağlanması, yaşamsal fonksiyonların desteklenmesi, etken mikroorganizmanın temizlenmesi ve klinik

hastalığın iyileşmesi olarak özetlenebilir. Daha güvenilir ve hızlı tanısal testler geliştirilene kadar, çocuk hastaların büyük bir bölümünde antibiyotik tedavisi ampiriktir. Ampirik tedavi, yaşa göre en sık görülen olası patojenler ve yerel mikrobiyolojik veriler temel alınarak düzenlenir. Tedavinin seçimi; hastanın yaşı, klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguları, farklı patojenlerin bölgesel ve mevsimsel prevalansı, bölgesel antibiyotik direnci bilgileri ve direnç gelişimini kolaylaştıran kişisel risk faktörlerine dayandırılmalıdır. Bu verilerin dikkate alınarak hazırlandığı pnömoni tanı ve tedavi rehberlerine uyulması morbidite ve mortaliteyi azaltır. Çocuklarda toplum kökenli pnömoni tedavisinde kullanılacak antibiyotikler, pnömokokların penisilin direncini indüklemeye potansiyeli düşük, basit ve dar spektrumlu antibiyotikler olmalıdır. (136-140)

3. GEREÇ YÖNTEM

Bu araştırma gözlemsel, tanımlayıcı, kesitsel prospektif bir çalışmadır.

Çalışma popülasyonu

1 Mart 2015 – 31 Ocak 2016 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi çocuk acil servisinde çalışma kriterlerine uyan olgular alınmıştır. Olguların çalışmaya alınma ve dışlanma kriterleri şunlardır:

1. 1 ay-5 yaş arasında akut ASYE (bronşiolit ve pnömoni) tanısı almış olmak.
2. Semptomların başlangıcından 1 haftadan fazla süre geçenler, altta yatan kronik hastalığı olan olgular (bronkopulmoner displazi, serebral palsi, kistik fibrozis, astım, immun yetmezlikler, primer siliyer diskinezi vb.) ve başvurudan 14 gün öncesine kadar hastanede yatış öyküsü olanlar çalışma dışında bırakılmıştır.

Alt solunum yolu enfeksiyonu vaka tanımlaması DSÖ kriterlerine göre yapılmıştır (141).

i) Öksürük

ii) Takipne (solunum sayısı 1 yaş altı çocuklarda >50/dk, 1-5 yaş çocuklarda >40/dk)

iii) Solunum güçlüğü (göğüste çekilme)

kriterlerinden bir veya birkaçı ile birlikte,

iv) Parankimal tutulumun fizik muayene ve/veya göğüs radyografi bulguları ile tanımlanması bulgularının olması

ASYE'li hastalar ağırlık düzeyine göre 3 kategoriye ayrıldı (142).

Hafif: Öksürük var, takipne yok, göğüste çekilme yok

Orta: Öksürük ve takipne var , göğüste çekilme yok

Ağır: Öksürük ve göğüste çekilme veya öksürük ve beslenememe veya dinlenme anında stridor

Örnek alma

Olgular çalışmayı sürdüren bir araştırmacı tarafından değerlendirildi. Çalışma kriterlerine uygun olanlar ve hastanın ailesinden onay alınabilenler çalışmaya alındı.

Başvuruda semptomların başlangıcının ilk 1 haftasında olanlardan nazofarengeal sürüntü örnekleri alınarak 21 solunum etkeni gerçek zamanlı PZR (real time PCR) yöntemiyle araştırılmıştır. Hastanın nazofarengeal svabla burnundan girilip en az 2-3 rotasyon yaptıktan sonra alınan örnekler en geç yarım saat içinde mikrobiyoloji laboratuvarında olacak şekilde gönderilmiştir. Klinik örneklerden ekstraksiyon yapıldıktan sonra, solunum etmenlerinin DNA ve RNA'larını saptamak amacıyla ticari bir RT-PCR kiti (FTD respiratory 21 (Fast Track)) kullanılmıştır. Kit bu virüslerden her birini saptayabilen birinciller ve TaqMan problemleri içeren kullanıma hazır bir set içermektedir. Viral nükleik asit RNA olduğunda cDNA oluşturmak için bir reverz transkripsiyon aşaması yapılmıştır. Sonrasında cDNA, virüse özgül birincil/prob uyumu kullanılarak gerçek zamanlı PZR ile çoğaltılmıştır. Polimeraz zincir reaksiyonu sırasında floresan ışımının ölçülmesi ile amplikonlar saptanmıştır.

Hastaların başvuru sırasındaki fizik muayene bulguları, tıbbi gereklilik durumunda bakılan akciğer grafisi, beyaz küre sayısı ve CRP değerleri kaydedilmiştir. Hastaların verileri SPSS programında istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

İstatistiksel Analiz

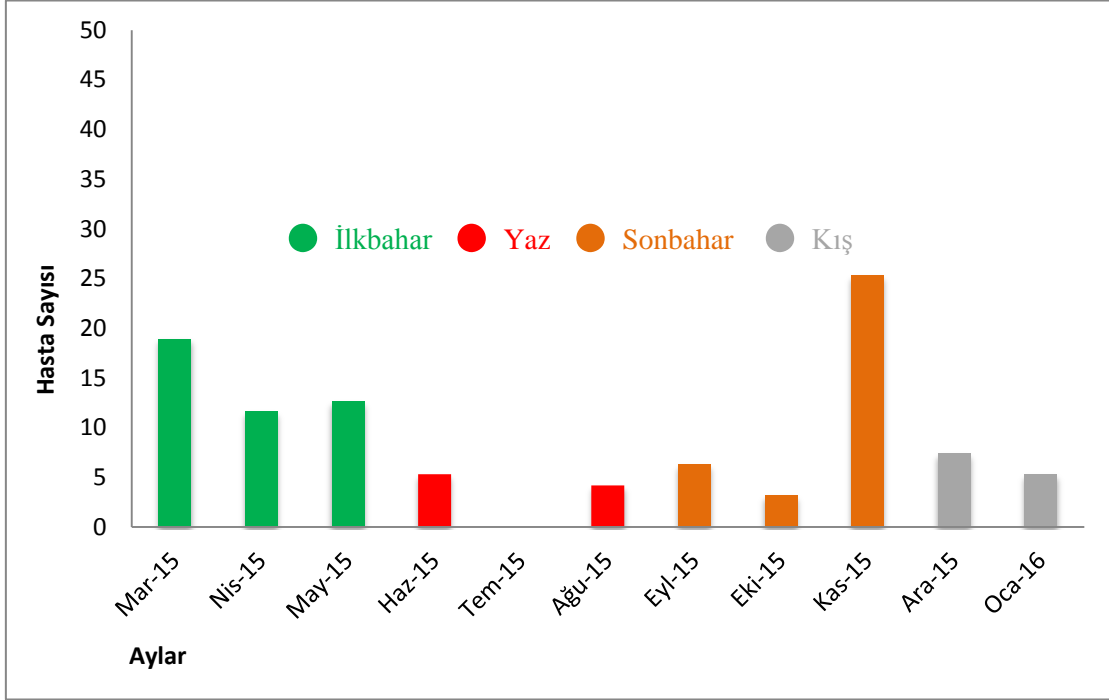
Araştırmanın verileri SPSS 15.0 istatistik paket programı kullanılarak analiz edilmiştir. Analizlerde tanımlayıcı istatistikler yüzde, ortalama, ortanca, standart sapma olarak belirtilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorow Smirnow ve Shapiro Wilks testleri ile kontrol edilmiştir. Gruplar arasındaki kategorik değişkenler için Ki kare testi kullanılmıştır. Normal dağılıma uyan bağımsız iki gruplu sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Student t testi, normal dağılıma uymayan bağımsız iki gruplu sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Buna ek olarak normal dağılıma uyan ikiden fazla bağımsız grubun karşılaştırılmasında ANOVA, normal dağılıma uymayanlarda ise Kruskal Wallis Testi kullanılmıştır. İki sürekli değişken arasındaki korelasyon incelenirken normal dağılıma uyan değişkenler için

Pearson Korelasyonu, normal dağılıma uymayan değişkenler için Spearman korelasyonu kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için tip 1 hata değeri %5'in altında olan durumlar anlamlı kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

Çalışmaya 95 olgu dahil edilmiştir. Olguların tümü hafif ve orta ağırlıkta ASYE tanılı hastalardan oluşmaktadır. Hiçbiri hastaneye yatırılmamıştır. Hastaların 51 (%53,7) i erkek, 44 (%46,3) ü kızdır. Yaş ortalaması 26,3 aydır (1 ay- 60 ay). Olguların %43,2'si ilkbahar, %34,7'si sonbahar, %12,6'sı kış ve %9,5'i yaz aylarında alınmıştır (Şekil 6).



Şekil 6: Aylara göre olguların dağılımı

Hastaların başvuru şikayetleri arasında öksürük (%100), hırıltı (%70.3) ve ateş (%60) başta gelmektedir (Tablo IV.1).

Tablo IV.1: Hastaların başvuru şikayetlerinin dağılımı.

Özellik (n=95)	Sayı	Yüzde
Öksürük	95	100,0
Hırıltı	67	70,3
Ateş	57	60,0
Burun akıntısı	40	42,1
Solunum güçlüğü	19	20,0
Burun tıkanıklığı	6	6,3
Morarma	5	5,3
Balgam	5	5,3
Hızlı nefes alma	3	3,2
Siyanoz	2	2,1
Kusma	1	1,1

Hastaların muayene bulguları arasında en sık ral (%63,3), ekspiryum uzunluğu (%57.9) ve ronküs (%40) saptanmıştır (Tablo IV.2).

Tablo IV.2: Hastaların muayene bulgularının dağılımı

Özellik (n=95)	Sayı	Yüzde
Ral	63	66,3
Ekspiryum uzunluğu	55	57,9
Ronküs	38	40,0
Subkostal çekilme	27	28,4

Olguların ortalama beyaz küre sayısı 11.990/ mm³, C-reaktif protein (CRP) düzeyi 1.9 mg/dl bulunmuştur. Seksen sekiz olguda (%92) akciğer grafisi istenmiş olup yorumları Tablo IV.3'de özetlenmiştir.

Tablo IV.3: Hastaların PA akciğer grafisi sonuçlarının dağılımı

Özellik	Sayı	Yüzde
Havalanma fazlalığı	29	33
İnterstisyel infiltrasyon	24	27
Lober konsolidasyon	10	12
Lineer atelektazi	10	12
Peribronşial kalınlaşma	10	12
Lober atelektazi	5	5

Elli bir olguda (%53.6) virüs varlığı gösterilmiştir (Tablo IV.4). Rinovirüs (%22), İnsan Bocavirüs (HBoV) (%21) ve RSV (%19) en sık tespit edilen virüslerdir. Otuz beş (% 36) olguda bakteri saptanmıştır. 28 hastada *Streptococcus pneumoniae*, 8 hastada *Staphylococcus aureus*, 7 hastada *Haemophilus influenzae* ve 5 hastada *Mycoplasma pneumoniae* tespit edilmiştir.

31 olguda (%32) birden çok ajan tespit edilmiştir. On hastada çoklu virüs(%10,5), 22 olguda (% 23) virüs-bakteri birlikteliği görülmüştür. Çoklu virüs birlikteliği en sık HBoV saptanan olgularda (8 hasta) gözlenmiştir ve en sık HBoV + HMPVA/B birlikteliği tespit edilmiştir. Viral-bakteriyel birliktelik ise en sık *S. pneumoniae* ve RSV ile görülmüştür (Tablo IV.5)

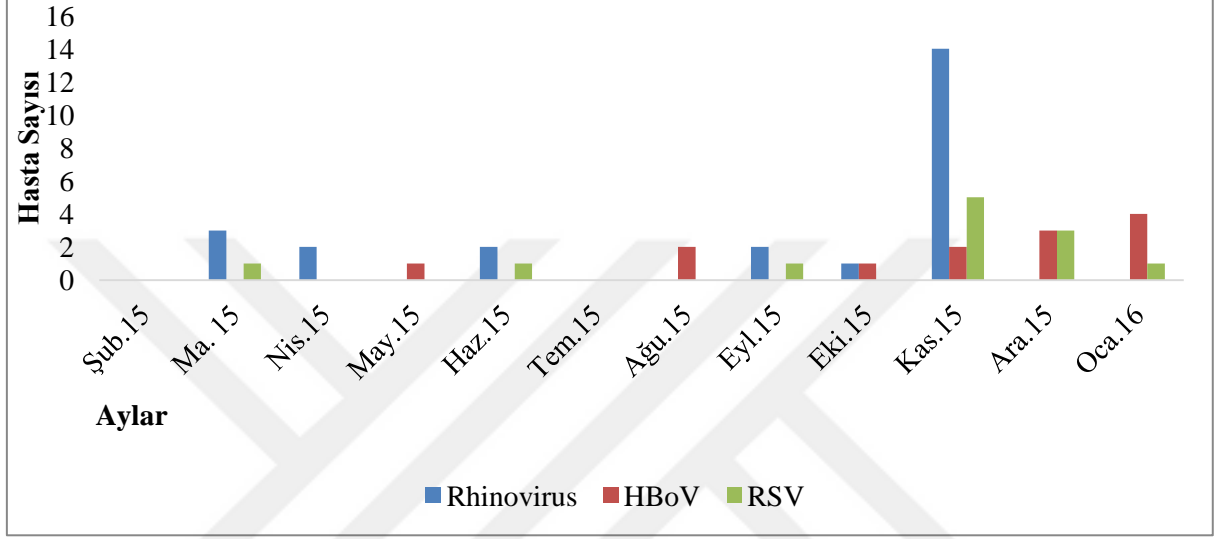
Tablo IV.4: Nazofaringeal sürüntü örneklerde tespit edilen virüslerin dağılımı

Etken	n	%
Rinovirus	14	%22
HBoV	13	%21
Respiratuar sinsisyal virüs	12	%19
Parainfluenza 3	5	%8
Human metapneumovirus A/B	4	%6
Adenovirus	3	%4
Parechovirus	3	%4
Coronavirus OC43	2	%3
Parainfluenza 4	2	%3
Enterovirus	2	%3
Coronavirus NL63	1	%1
Parainfluenza 1	1	%1
Toplam	62	100

Tablo IV. 5 Çoklu ajan tespit edilen olgularda etkenlerin dağılımı

Viral + bakteriyel	n
RSV + <i>Streptococcus pneumoniae</i>	3
Rhinovirus + <i>S. pneumoniae</i>	2
HBoV+ <i>S. pneumoniae</i>	2
HMPV A/B + <i>S. pneumoniae</i>	2
Rhinovirus + <i>Staphylococcus aureus</i>	1
Rhinovirus+ <i>H. influenza</i>	1
Parainfluenza 3 + <i>S. pneumoniae</i>	1
Parainfluenza 3+ <i>H. influenza</i>	1
Rhinovirus+ <i>S. pneumoniae</i> + <i>S. aureus</i>	1
Rhinovirus + <i>S. pneumoniae</i> + <i>M. pneumoniae</i>	1
RSV+ <i>H. influenza</i> + <i>S. pneumoniae</i>	1
Parainfluenza 3+ <i>S. pneumoniae</i> + <i>S. aureus</i>	1
Rhinovirus+ Enterovirus + <i>S. pneumoniae</i>	1
HBoV + HMPV A/B + <i>S. pneumoniae</i>	1
HBoV + RSV + <i>H. influenza</i> + <i>S. pneumoniae</i>	2
HBoV + HMPV A/B + <i>H. Influenza</i> + <i>S. pneumoniae</i>	1
HBoV + Adenovirus + <i>S. pneumoniae</i> + <i>S. aureus</i>	1
<hr/>	
Viral + viral	
HBoV + HMPV A/B	1
HBoV+ Enterovirus	1
RSV + Parechovirus	1
HBoV + RSV + Coronavirus NL63	1

Virüslerin mevsimsel dağılımına bakıldığında HBoV ve RSV daha çok kış aylarında görülmüştür. İlkbahar ve sonbaharda ise rinovirüs en sık saptanan virüs olmuştur. İnsan bocavirüs en sık aralık ve ocak aylarında saptanmakla birlikte yıl boyu izlenmiştir (Şekil 7).



Şekil 7. Aylara göre virüslerin dağılımı.

Yaş gruplarına göre dağılıma bakıldığında ilk bir yaşta sırasıyla HBoV (% 26), RSV (%21.7) ve rinovirüs (% 21.7) ün en sık saptanan virüsler olduğu görülmektedir. Bir yaşından büyük çocuklarda ise rinovirüs (%26.4) başta gelmektedir (Tablo IV.6)

Tablo IV.6: Yaş gruplarına göre saptanan virüslerin dağılımı

Etken	1-12 ay	13-60 ay
HBoV	6 (26,0)	7 (20,5)
RSV	5 (21,7)	7 (20,5)
Rinovirüs	5 (21,7)	9 (26,4)
Parainfluenza	4(17,3)	4(11,7)
HMPV A/B	2 (8,6)	2(5,8)
Koronavirüs	1(4,3)	2 (5,8)
Parechovirus	1 (4,3)	2 (5,8)
Enterovirus	1(4,3)	1(2,9)
Adenovirüs	0	3(8,8)
Total	25 (100,0)	37 (100,0)

Virüs saptanan olgular ile viral-bakteriyel birliktelik tespit edilen olgular klinik bulgular ve laboratuvar tetkikleri açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo IV.7, Tablo IV.8).

Tablo IV.7: Virüs ve virus+bakteri tespit edilen olguların başvuru şikayetlerinin ve muayene bulgularının karşılaştırılması

	Etken		p
	Virüs (n(%))	Virüs+bakteri (n(%))	
Ateş	19 (20)	15 (15)	0,44
Hırıltı	19 (20)	16 (16)	0,44
Burun Akıntısı	12 (12)	8 (8)	0,52
Solunum Güçlüğü	8 (8)	2 (2)	0,10
Ekspiryum Uzunluğu	20 (21)	13 (13)	0,46
Ral	19 (20)	18 (19)	0,19
Ronküs	10 (10)	7 (7)	0,84
Subkostal Çekilme	10 (10)	4 (4)	0,19

Tablo IV.8: Virüs ve virüs+bakteri tespit edilen olguların laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Klinik parametre	Etken		p
	Virüs	Virüs +Bakteri	
Beyaz küre sayısı (WBC)*	11286,5±4359,6	13586,6±5024,1	0,13
PMNL yüzdesi**	45,8±20,3	58,2±15,6	0,05
CRP	2,37±3,44	1,72±2,61	0,58

*Ort±S.Sapma **PMNL: Polimorf nükleer lökosit

Olguların başvuru öncesi antibiyotik kullanım öyküsü sorgulandığında % 45'inin antibiyotik kullandığı öğrenilmiştir (Tablo IV.9).

Tablo IV.9: Hastaların başvuru sırasında antibiyotik kullanım durumları ve PZR sonuçları

	Antibiyotik Kullanımı						p
	Yok		Var		Toplam		
	Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde*	
Virus	14	45,2	14	45,2	28	45,2	
Bakteri	7	22,6	5	16,1	12	19,4	0,77
Virüs+bakteri	10	32,3	12	38,7	22	35,5	
Toplam	31	100,0	31	100,0	62	100,0	

*Sütun yüzdesidir

5. TARTIŞMA

Alt solunum yolu enfeksiyonları çocuklarda önemli morbidite ve mortaliteye neden olan hastalıklardandır. Ülkemizde ve dünyada yapılan çalışmalarda 5 yaş altı çocuklarda ASYE insidansı %30-46 olarak bildirilmektedir (143). Bu çalışmada 11 aylık dönemde çocuk acil servisine başvuran hastaların 10.865'ine ASYE tanısı konmuş olup toplam başvuruların %4'ünü oluşturmaktadır.

Alt solunum yolu enfeksiyonları nedenleri arasında çocukluk yaş grubunda virüsler önde gelen etkenlerdir ve %35 ila %95 sıklıkta bildirilmektedir (144,145,146). Örneklerin alınma zamanı, çalışma popülasyonunun çeşitliliği, çalışmaya alınan olguların sayısı ve kullanılan tanısal testler etken tespitini etkilemektedir. (144,145,147). Çalışmamızda ASYE'li çocukların % 53,6'sında nazofarengeal örnekten PZR yöntemiyle virüs varlığı gösterilebilmiştir. İmmünfloresan ve viral kültür yöntemiyle etken varlığı araştırılan bir çalışmada 147 olgunun üçte birinde virüs tespit edilmiştir (5). Akçalı ve arkadaşları, ASYE'li 160 çocukta yaptıkları çalışmada, solunum yolu örneklerinin %41,8'inde viral etken varlığını göstermişlerdir (148). Sancaklı ve arkadaşları. 2012 yılında bronşiyolit, bronkopnömoni ve pnömoni tanılarıyla izlenen 87 olgunun 59'unda (%67,8) virüs saptayabilmiştir (149).

Respiratuvar sinsiial virüs enfeksiyonları ılıman iklimlerde kış mevsiminde, tropikal iklimlerde ise yağmurlu dönemlerde sık görülmektedir (150). İnsan BoV ise özellikle kış ve ilkbahar mevsimlerinde sık görülmekle birlikte tüm yıl boyunca etken olarak saptanabilmektedir(151,152,153,154). Çalışmamızda RSV en sık Kasım ve Aralık aylarında görülmüştür. Rinovirüs Kasım ayında tepe yapmıştır. İnsan BoV ise en sık Aralık ve Ocak aylarında olmak üzere yıl boyu dağılım göstermiştir. Akçalı ve arkadaşlarının çalışmasında RSV en sık Mart ve Ocak ayında, rinovirus ise en sık Ocak ve Mart aylarında saptanmıştır. (148). Mısır'da yapılan 1 yıllık çalışmada RSV sadece Kasım-Şubat ayları arasında görülmüştür(155). Fransa'da Brieu ve arkadaşları HBoV'un % 80 oranında Kasım-Mart aylarında saptandığı ancak yılın tüm mevsimlerinde görüldüğünü bildirmişlerdir(156).

Alt solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan virüsler arasında RSV, influenza, PİV, adenovirus ve rinovirüs en sık saptanan etkenlerdir. Beş yaş altı çocuklarda RSV ve rinovirüs

ağırlıklı olarak bildirilmektedir (148,149,155,157). Son yıllarda hMPV, insan koronavirusunun yeni subtipleri ve bocavirus gibi yeni solunum yolu virüsleri de ASYE etkenleri olarak tanımlanmaktadır (158,159,160). Çalışmamızda en sık saptanan virüsler rinovirüs (%22), HBoV (%21) ve RSV (%19) olarak bulunmuştur. İzmir’de yapılan benzer bir çalışmada en sık RSV (% 61,2) ve rinovirüs (%35,8) etken olarak bildirilmiştir (148). Silva ve arkadaşları tarafından 3 yaşından küçük ASYE’li çocuklarda RSV, hMPV ve rinovirus sıklığı % 53,5, %32,3 ve % 20,8 olarak bildirilmiştir (157).

Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Bulaşıcı Hastalıklar Daire Başkanlığı, 2015 yılında influenza aktivitesinin Ekim ayında başladığını, Aralıkta tepe noktaya ulaştığını, Şubat sonunda bittiğini bildirmektedir. Aynı dönemde çocuk acil servisimizde influenza benzeri hastalık nedeniyle nazofarengeal sürüntü alınan 11 hastanın 5’inde influenza A, 2’sinde ise influenza B tespit edilmiştir. 2016 yılında influenza olguları Şubat-Mart arasında yoğunlaşmıştır. Çalışmamız 2016 Ocak ayında tamamlandığından hiçbir hastada influenza virüs tespit edilememiştir.

Çalışmamızda, bir yaşından küçük çocuklarda en sık saptanan virüs HBoV olarak bulunmuştur. Dünyada ve ülkemizde yapılan birçok çalışmada RSV, 1 yaş altı çocuklarda akut ASYE’de önde gelen etkindir (161,162,163,164). İnsan BoV sıklığı ise %3-22 arasında bildirilmektedir (165-171). Tüm yaşlarda görülebilmekle birlikte özellikle 6 ay-2 yaş arasında sıklığı artmaktadır (172-177). Uyar ve arkadaşlarının 0-2 yaş arasında akut bronşiyolitli çocuklarda solunum yolu virüslerinin sıklığını ve klinik özelliklerini değerlendirdikleri çalışmalarında HBoV %4,8 olarak saptanmıştır. Sağlıklı kontrollerde HBoV ve HMPV varlığı gösterilememiş ve bu virüslerin potansiyel klinik önemi olduğu belirtilmiştir (178). Arjantin’de yapılan çalışmada HBoV tespit edilen olguların %87’sinin 1 yaş altında olduğu bulunmuştur (171). Ancak HBoV’ün enfeksiyon sonrası dönemde, uzun süre solunum yollarında varlığını sürdürdüğü bilinmektedir. Bu nedenle özellikle çoklu viral birliktelik şeklinde saptandığında etkenin HBoV olduğu tartışmalıdır.

Moleküler yöntemlerin, özellikle multipleks PZR’nin kullanılmaya başlanmasıyla solunum yolu örneklerinde birden fazla ajanın aynı anda saptanması mümkün olmaktadır. Çoklu virüs birlikteliği ASYE’li çocuklarda %20-65 oranında bildirilmektedir (179,180,181). Çalışmamızda olguların %10,5’inde solunum yolu örneklerinde birden fazla virüs tespit edilmiştir. İspanya’da yapılan bir çalışmada çoklu viral birliktelik oranı %45,1 olarak

saptanmış ve en sık RSV- rinovirus, ikinci sıklıkta ise RSV- HBoV birlikteliği görülmüştür. (182). Chorazy ve arkadaşlarının çalışmasında ise %21.7 oranında çoklu virüse rastlanmış olup en sık sırasıyla RSV-rinovirüs, rinovirüs-HBoV ve rinovirüs-PIV3 birlikteliği bildirilmiştir (183). Bazı yayınlarda çoklu virüs tespit edilenlerde hastalık şiddetinin artabileceği belirtilse de (184,185) bu konu hala tartışmalıdır (182,183). Çalışmamızda çoklu virüs birlikteliği en sık HBoV bulunan olgularda(8 hasta) gözlenmiştir ve en sık HBoV + HMPVA/B birlikteliği tespit edilmiştir. Solunum yolu örneklerinde virüs+bakteri birlikteliği tespit edilen hastalarda etkenin virüs mü bakteri mi olduğu ya da “mixed” enfeksiyon olabileceği tartışılmaktadır. Örneğin *Bordatella pertussis* ve RSV birlikteliği saptanan olgularda her iki etkenin de hastalığa yol açabileceği akılda tutulmalıdır. *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* ve *Haemophilus influenzae*, özellikle küçük çocuklarda, nazofarengeal kolonizasyon şeklinde karşımıza çıkabildiği gibi pnömoniye de neden olabilir(19). Ülkemizde 2011-2013 yılları arasında yapılan bir çalışmada sağlıklı çocuklarda nazofarengeal pnömokok kolonizasyonu %6.4 olarak bulunmuştur. İki yaş altı çocuklarda kolonizasyon oranı artmaktadır (186). Çalışmamızda olguların %23,1'inde virüs-bakteri birlikteliği saptanmıştır. Aydemir ve arkadaşlarının okul çağı çocuklarında PZR yöntemiyle pnömoni etiyojisini araştırdıkları çalışmada %20,5 oranında sadece bakteri, %28,2 oranında sadece virüs, % 20,5 oranında ise viral-bakteriyel birliktelik bulunmuştur(187). Aynı çalışmada en sık izole edilen virüs RSV, bakteri ise *S. pneumoniae* olarak bildirilmiştir. Hamano Hasegawa ve arkadaşlarının çalışmasında ise en sık viral etkenler sırasıyla rinovirus ve RSV iken, bakteriyel etkenler *S. pneumoniae* ve *Mycoplasma pneumoniae* olarak bulunmuştur(188). Viral-bakteriyel birliktelik tespit edilen olgular hastanın klinik durumuyla birlikte değerlendirilmelidir ve bakteriyel kolonizasyon veya virus enfeksiyonuna ikincil bakteriyel enfeksiyon akılda tutulmalıdır (189).

Alt solunum yolu enfeksiyonlarında sadece klinik bulgular antibiyotik başlama kararında yeterli değildir. Küçük yaş (<12 ay), rinore ve hışıltı viral enfeksiyonu desteklerken akciğer grafisinde alveoler konsolidasyon, CRP ve prokalsitonin yüksekliği bakteriyel enfeksiyonu düşündürmelidir (190,191). Çalışmamızda hastaların başvuru şikayetleri, muayene bulguları, beyaz küre sayısı, PMNL yüzdesi ve CRP düzeyi ile tespit edilen ajanlar arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Aydemir ve arkadaşlarının çalışmasında bakteriyel etiyojili pnömonide CRP, eritrosit sedimentasyon hızı ve beyaz küre sayısının viral etiyojiye göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu; ateş, hışıltı ve akciğer grafisi bulgularının ise etiyojiiyi ayırt edemediği belirtilmiştir. (187). Prat ve arkadaşlarının yaptığı

çalışmada ise CRP, alt solunum yolu enfeksiyonlarında bakteriyel etiolojiyle belirgin korelasyon göstermiştir ancak toplam beyaz küre sayısında (WBC), bakteriyel ve viral etioloji açısından anlamlı fark bulunamamıştır (192).

Çalışmamızda başvuru sırasında olguların % 45 ine antibiyotik reçete edildiği öğrenilmiştir. Bu hastaların %45,2'sinde solunum örneklerinde yalnızca virüs saptanmıştır. Hatipoğlu ve arkadaşlarının çalışmasında da benzer olarak virus tespit edilen hastaların % 48,1'ine antibiyotik tedavisi başlandığı bildirilmiştir(5). Pnömonili bir olguda antibiyotik kararı hastanın yaşı, epidemiyolojik ve klinik özellikleri, laboratuvar ve radyolojik bulgular eşliğinde verilmelidir.

Yoğun bakım ihtiyacı ya da hastane yatışı gerektiren olguların dahil edilmemiş olması çalışmamızın eksik olan yönüdür. Sağlıklı kontrol grubunun olmaması ise diğer bir zayıf noktadır. Sağlıklı çocuklarla karşılaştırmalı olarak yapılacak çalışmalar moleküler yöntemlerle saptanan virüs ya da bakterilerin kesin etken olup olmadığı konusuna ışık tutacaktır. HBoV gibi solunum yolunda uzun süre kalabilen virüslerin tanısında eş zamanlı yapılacak seroloji ve kültür gibi yöntemler tanının kesinleştirilmesi için katkı sağlayacaktır.

Ayaktan izlenen toplum kökenli ASYE'lerde tanısal testler rutin olarak önerilmemektedir. Ancak yapılan sınırlı sayıda çalışmada PZR yöntemiyle virus tespitinin en maliyet etkin yöntem olduğu bildirilmiştir (36,37,60). Özellikle HBoV ve HMPV gibi yeni tanımlanan virüslerin sürveyans ve hastalık ağırlığının belirlenmesi için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

6-SONUÇ

- Beş yaş altı ASYE'li çocuklarda solunum yolu örneklerinin %53,6'sında virüsler tespit edilmiştir. En sık saptanan ilk üç virüs rinovirüs, HBoV ve RSV'dir.
- 1 yaş altı çocuklarda en sık saptanan virüs İnsan BoV 'tür. İnsan BoV saptanan olguların %61'inde nazofaringeal sürüntü örneğinde birden çok virüs bulunması İnsan BoV'ün ana etken olup olmadığı konusunda kuşku uyandırmaktadır.
- Olguların % 10,5'inde çoklu virüs birlikteliği tespit edilmiştir. Bu durumun klinikle ilişkisi hala araştırma konusudur.
- Tespit edilen ajanlara göre başvuru semptomları, muayene bulguları, beyaz küre sayısı ve CRP düzeyi değerlendirildiğinde belirgin fark bulunamamıştır.
- Moleküler yöntemlerle viral etken tayini sayesinde hızlı tanı sağlanarak gereksiz antibiyotik kullanımının önüne geçilebileceği düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Global, regional, and national age–sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet* , Volume 385 , Issue 9963 , 117 - 171
2. T. C. Hükümeti - UNICEF 2001-2005 İşbirliği Programı. Türkiye’de Çocuk ve Kadınların Durumu Raporu. Aralık 2000:103-185.
3. Topçuoğlu S, Arslanköylü AE, Kuyucu S, Kuyucu N. Hışiltılı çocuklarda respiratuar sinsisyal virüs, parainfluenza virüs, influenza virüs ve insan metapnömovirüs sıklığının araştırılması. *Çocuk Enf Derg* 2009; 3(4): 153-160.
4. Yüksel H, Yılmaz Ö, Akçalı S, Sögüt A ve ark. Küçük çocuklarda toplum kökenli viral alt solunum yolu enfeksiyonu etkenlerinin sıklığı ve uzun dönem komplikasyonu ile ilişkileri. *Mikrobiyoloji Bul* 2008; 42: 429-435
5. Hatipoğlu N, Somer A, Badur S, Unuvar E ve ark. Viral etiology in hospitalized children with acute lower respiratory tract infection. *The Turkish Journal of Pediatrics* 2011; 53: 508-516.
6. Törüner EK, Büyükgönenç L. (2012). *Çocuk Sağlığı Temel Hemşirelik Yaklaşımları*, 1. Baskı. Göktuğ Yayıncılık. Ankara
7. Güler N, Kılıç G. Alt solunum yolları ve hastalıkları. Olcay N, Türkan E (Editör). *Pediyatri* 4. Baskı, İstanbul: Nobel Matbaacılık, 2010:1075-1096.
8. Okutan Ö, Çelik C. Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları, *STED* 2005;14(1):5-7.
9. Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (Respiratuar Sinsisyal Virus Enfeksiyonları ve Akut Bronşiolit); Alt Solunum Yolları Enfeksiyonları Çalışma Grubu Raporu. Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Yayınları;Bursa, 2001; 33-43.
10. Shwartz MW. *Pediatride pratik yaklaşımlar*. Nobel Tıp Kitapevleri;200:178
11. Dolores Pavo’n, MD, Jose Antonio Castro-Rodri’guez, MD, 1,2 Lilian Rubilar, MD, and Guido Girardi, MD. Relation Between Pulse Oximetry and Clinical Score in Children With Acute Wheezing Less Than 24 Months of Age. *Pediatric Pulmonology* 27:423–427 (1999)
12. McIntosh K, Harper M. Acute Uncomplicated Pneumonia. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG, (Eds). *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*.2nd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2003:219-25.

13. Williams BG, Gouws E, Boschi-Pinto C, Bryce J, Dye C. Estimates of world-wide distribution of child deaths from acute respiratory infections. *Lancet* 2002; 2: 25-32
14. Turner RB, Hayden GF. The common cold. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). *Textbook of pediatrics* 18 th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2007:1747-1749.
15. McIntosh K, Harper M. Acute Uncomplicated Pneumonia. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG, (Eds). *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. 2nd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2003:219-25
16. Akut Solunum Yolu İnfeksiyonu ve Ateşin Prevalansı ve Tedavisi. In: Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etüdüleri Enstitüsü, Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması, 2003. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etüdüleri Enstitüsü. Ankara: Türkiye; 2004:136-9
17. TC Sağlık Bakanlığı. Bebek Ve Çocuk Ölümünde Türkiye'nin Durumu. (İnternet) Erişim Tarihi: 10.09.2015. www.saglik.gov.tr/TR/dosya/1-70824/h/bebek-ve-cocuk
18. Kocabaş E. Türk toraks derneği çocuklarda toplumda gelişen pnömoni tanı ve tedavi uzlaşısı raporu 2009.
19. Kyu Han Lee, Aubree Gordon , Betsy Foxman. The role of respiratory viruses in the etiology of bacterial pneumonia An ecological perspective. *Evolution, Medicine, and Public Health* [2016] pp. 95–109 doi:10.1093/emph/eow007
20. Mandel GL, Bennett JE, Dolin R. (Eds) *Mandell Douglas and Bennet's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 4th Ed. United States of America: Churchill Livingstone Inc, 1995: 1501-1519.
21. Belshe RB, Mufson MA. *Textbook of Human Virology*. 2th Ed., St. Louis: Mosby Year Book 1991: 388-407.
22. International Committee on Taxonomy of Viruses. *Virus Taxonomy*: 2014. Release. Erişim Tarihi: 01.11.2015 <http://ictvonline.org/virusTaxonomy.asp>
23. Collins PL, Chanock RM, Murphy BR. Respiratory syncytial virus. In: Knipe DM, Howley PM (Eds): *Fields Virology*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2001: 1443–1485.
24. Hambling M. Survival of the respiratory syncytial virus during storage under various conditions. *Br J Exp Pathol* 1964; 45: 647-655.
25. Hall C, McCarthy CA. Respiratory syncytial virus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, (Eds). *Principles and Practice of Infectious Disease*. Philadelphia:Churchill Livingstone 2000: 1782-1801.
26. American Academy of Pediatrics. Respiratory syncytial virus. In: Pickering LK,

- Baker CJ, Long SS, Kimberlin D, (Eds). Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases. 28th ed. Elk Gove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2009: 560–569.
27. Stensballe LG, Devasundaram JK, Simoes EA. Respiratory syncytial virus epidemics: the ups and downs of a seasonal virus. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:21-32
 28. Glezen WP, Taber LH, Frank AL, et al. Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. *Am J Dis Child* 1986; 140: 543-546.
 29. Choudhuri LA, Ogden A, Ruttender D, et al. Effect of altitude on hospitalizations for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics* 2006; 117:349-356.
 30. Neilson KA, Yunis EJ. Demonstration of respiratory syncytial virus in an autopsy series. *Pediatr Pathol* 1990; 10: 491–502.
 31. Friis B, Eiken M, Hornsleth A, et al. Chest X-ray appearances in pneumonia and bronchiolitis. Correlation to virological diagnosis and secretory bacterial findings. *Acta Paediatr Scand* 1990; 79: 219–225.
 32. Johnston SLG, Siegel CS. Evaluation of direct immunofluorescence, enzyme immunoassay, centrifugation culture for the detection of respiratory syncytial virus. *J Clin Microbiol*, 1990;28(11):2394-2397
 33. İ. Sağlık ve ark. RSV Enfeksiyonu Tanısında Hücre Kültürü ve DFA. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 45(1):22-29, 2015
 34. Cruz AT, Cazacu AC, Greer JM, Demmler GJ. Performance of a rapid assay (Binax NOW) for detection of respiratory syncytial virus at a children's hospital over a 3-year period. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 1993-1995.
 35. C.L.Collins, A.J.Pollard. Respiratory Syncytial Virus Infections in children and adults. *Journal of infection*.2002.10-17
 36. Nicola E. Dundas, Mandolin S. Ziadie, Paula A. Revell, Evangeline Brock, Midori Mitui, N. Kristine Leos, Beverly B. Rogers. A Lean Laboratory: Operational Simplicity and Cost Effectiveness of the Luminex xTAG™ Respiratory Viral Panel. *J Mol Diagn*. 2011 March; 13(2): 175–179. doi: 10.1016/j.jmoldx.2010.09.003
 37. Nicholson KG, Abrams KR, Batham S, Medina MJ, Warren FC, Barer M, Bermingham A, Clark TW¹, Latimer N, Fraser M, Perera N, Rajakumar K, Zambon M. Randomised controlled trial and health economic evaluation of the impact of diagnostic testing for influenza, respiratory syncytial virus and Streptococcus pneumoniae infection on the management of acute admissions in the elderly and high-

- risk 18- to 64-year-olds. Health Technol Assess. 2014 May;18(36):1-274, vii-viii. doi: 10.3310/hta18360.
38. American Academy of Pediatrics. Respiratory syncytial virus. In: Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases, 30th ed, Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS (Eds), American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL 2015. p.667
 39. Gruber W.C.,: Bronchiolitis. In: Long S.S., Pickering L.K., Prober C.G., (eds) Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases 1 st. Edition Churchill Livingstone 1997; 246-250
 40. Kellner J.D., Ohlsson A, Gadomski A.M., Wang E.E.L.: Efficacy of bronchodilator therapy in bronchiolitis. Arch Pediatr Adolesc Med 1996; 150: 1166-1172
 41. Klassen T.P., Sutcliffe T., Watters L.S., Wells G.A., Allen U.D. et al: Dexamethasone in salbutamol-treated inpatients with acute bronchiolitis: A randomized controlled trial. J Pediatr 1997; 130, 191-196
 42. Prober C.G.: Antiviral agents and Interferons (Ribavirin). In: Long S.S., Pickering L.K., Prober C.G. (eds) Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases 1st. Edition Churchill Livingstone 1997; 1693-1694
 43. Impact RSV Study Group: Palimizuvab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduced hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. Pediatrics, 1998; 102:531-537.
 44. Influenza (Seasonal). World Health Organization. Fact sheet N°211. Erişim: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/> Erişim Tarihi: 05.11.2015
 45. Poehling KA, Edwards KM, Weinberg GA, et al. The under recognized burden of influenza in young children. N Engl J Med 2006; 355: 31-40.
 46. Neuzil KM, Mellen BG, Wright PF, et al. The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children. N Engl J Med 2000; 342: 225-231.
 47. Neuzil KM, Zhu Y, Griffin MR, et al. Burden of interpandemic influenza in children younger than 5 years: a 25-year prospective study. J Infect Dis 2002;185:147-152.
 48. Wright P. Influenza viruses. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB(eds). Textbook of pediatrics 18 th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2007: 1384-6.
 49. Us AD. Pandemik influenza infeksiyonunda etyopatogenez ve laboratuvar tanı yöntemleri. Hacettepe tıp dergisi 2010; 41: 13-27.
 50. Hacımustafaoğlu M. Çocuklarda influenza infeksiyonları. ANKEM Dergisi 2005;

65. Reed G, Jewett PH, Thompson J, et al. Epidemiology and clinical impact of parainfluenza virus infections in otherwise healthy infants and young children <5 years old. *J Infect Dis* 1997; 175: 807–813.
66. Henrickson KJ, Hoover K, Kehl S, et al. National disease burden of respiratory viruses detected in children by PCR. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 11-18.
67. van den Hogen BG, de Jong JC, Groen J, et al. A newly discovered human pneumovirus isolated pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med* 2001; 7:719-24.
68. Mejias A, Chevez-Bueno S, Ramilo O. Human metapneumovirus: a not so new virus. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:1-10.
69. van den Hoogen B, Bestebroer T, Osterhaus A, et al. Analysis of the genomic sequence of a human metapneumovirus. *Virology* 2002; 295:119-32.
70. Williams JV, Wang CK, Yang CF, et al. The role of human metapneumovirus in upper respiratory tract infections in children: a 20-year experience. *J Infect Dis* 2006; 193: 387–395.
71. Osterhaus A, Fouchier R. Human metapneumovirus in the community. *Lancet* 2003; 361: 890–891.
72. van den Hoogen BG, van Doornum GJ, Fockens JC, et al. Prevalence and clinical symptoms of human metapneumovirus infection in hospitalized patients. *J Infect Dis* 2003; 188: 1571– 1577.
73. Boivin, g., Abed, y., Pelletier, g., Ruel, l.(2002). Virological features and clinical manifestations associated with human metapneumovirus: a new paramyxovirus responsible for acute respiratory-tract infections in all age groups. *J. Infect. Dis.*, 186 (9):1330–1334
74. Kahn J. Human metapneumovirus: a newly emerging respiratory pathogen. *Curr Opin Infect Dis* 2003; 16:255-8.
75. Dual infection of infants by human metapneumovirus and human respiratory syncytial virus is strongly associated with severe bronchiolitis. AU Semple MG, Cowell A, Dove W, Greensill J, McNamara PS, Halfhide C, Shears P, Smyth RL, Hart CA *SOJ Infect Dis.* 2005;191(3):382.
76. Human metapneumovirus RNA in encephalitis patient. AU Schildgen O, Glatzel T, Geikowski T, Scheibner B, Matz B, Bindl L, Born M, Viazov S, Wilkesmann A, Knöpfle G, Roggendorf M, Simon ASO. *Emerg Infect Dis.* 2005;11(3):467.

77. Aslinur Özkaya Parlakay, Ateş Kara. Yeni Solunum Virüsleri. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2010; 53: 59-65
78. van den Hogen B, Osterhaus ME, Foucher AM, et al. Clinical impact and diagnosis of human metapneumovirus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:25-32
79. Laine P, Savolainen S, Blomqvist T. Phylogenetic analysis of human rhinovirus capsid protein VP1 and 2A protease coding sequences confirms shared genus-like relationships with human enteroviruses. *J Gen Virol* 2005; 86: 697-706.
80. Uncapher CR, DeWitt M, Colonno R. The major and minor group receptor families contain all but one human rhinovirus serotype. *Virology* 1991; 180:814-817.
81. Matthews D, Dragovich SE, Webber SA, et al. Structure-assisted design of mechanism-based irreversible inhibitors of HRV 3C protease with potent antiviral activity against multiple rhinovirus serotypes. *Proc Ndtl Acad Sci USA* 1999; 96: 11000-11007
82. Monto A. The seasonality of rhinovirus infections and its implications for clinical recognition. *Clin Ther* 2002; 24: 323-329.
83. Douglas R. Pathogenesis of rhinovirus common cold in human volunteers. *Ann Orol Rhinol Laryngol* 1970; 79: 563-571.
84. Hendly JO. Clinical virology of rhinovirus. *Adv Virus Res* 1999; 54: 453-466.
85. Rhinovirus infections in infancy and early childhood. Elisabeth Kieninger, Oliver Fuchs, Philipp Latzin, Urs Frey, Nicolas Regamey DOI: 10.1183/09031936.00203511 Published 1 February 2013
86. Gern J. Rhinovirus respiratory infections and asthma. *Am J Med* 2002; 112: 19-27.
87. Wedzicha J. Exacerbation's etiology and pathophysiologic mechanism. *Chest* 2002 121: 136-141.
88. Christensen MS, Nielsen L, Hasle H. Few but severe viral infections in children with cancer; a prospective RT-PCR and PCR based 12 month study. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 45: 945-951.
89. Kumar D, Erdman S, Keshavjee T, et al. Clinical impact of community acquired respiratory viruses on bronchiolitis obliterans after lung transplant. *Am J Transplant* 2005; 5: 2031-2036.
90. Juven T, Lonrot P, Vouren S, et al. Etiology of community acquired pneumonia in 254 hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 293-298.
91. Xatzipsaiti M, Kyrana S, Tsolia S, et al. Rhinovirus viremia in children with respiratory infections. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1037-1040.

92. Yaman G. Human Bocavirus. *Van Tıp Dergisi*: 13 (3):109-112,2006
93. Bastien N, Brandt K, Dust K, et al. Human Bocavirus infection in Canada. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 848-850.
94. Lindner J, Modrow S. Human bocavirus-a novel parvovirus to infect humans. *Intervirology* 2008; 51: 116-122.
95. Lai MM, Cavanagh D. The molecular biology of coronaviruses. *Adv Virus Res* 1997;48:1-100.
96. Pasternak AO, Spaan WJ, Snijder EJ. Nidovirus transcription: how to make sense? *J Gen Virol* 2006;87(Pt 6):1403-21.
97. Gorbalenya AE, Enjuanes L, Ziebuhr J, Snijder EJ. Nidovirales: evolving the largest RNA virus genome. *Virus Res* 2006;117(1):17-37.
98. de Haan CA, Rottier PJ. Molecular interactions in the assembly of coronaviruses. *Adv Virus Res* 2005;64:165-230.
99. Davies HA, Macnaughton MR. Comparison of the morphology of three coronaviruses. *Arch Virol* 1979;59(1-2):25-33.
100. Barcena M, Oostergetel GT, Bartelink W, Faas FG, Verkleij A, Rottier PJ, et al. Cryo-electron tomography of mouse hepatitis virus: Insights into the structure of the coronavirion. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106(2):582-7.
101. Masters PS. The molecular biology of coronaviruses. *Adv Virus Res* 2006;66:193-292.
102. Niemann H, Klenk HD. Coronavirus glycoprotein E1, a new type of viral glycoprotein. *J Mol Biol.* 1981;153(4):993-1010.
103. Sturman LS, Holmes KV, Behnke J. Isolation of coronavirus envelope glycoproteins and interaction with the viral nucleocapsid. *J Virol* 1980;33(1):449-62.
104. Ulasli M, Verheije MH, de Haan CA, Reggiori F. Qualitative and quantitative ultrastructural analysis of the membrane rearrangements induced by coronavirus. *Cell Microbiol* 2010;12(6):844-61.
105. Shi Z, Hu Z. A review of studies on animal reservoirs of the SARS coronavirus. *Virus Res* 2008;133(1):74-87.
106. Wang LF, Shi Z, Zhang S, Field H, Daszak P, Eaton BT. Review of bats and SARS. *Emerg Infect Dis* 2006;12(12):1834- 40.
107. Garbino J, Crespo S, Aubert JD, Rochat T, Ninet B, Deffernez C, et al. A prospective hospital-based study of the clinical impact of non-severe acute respiratory syndrome

- (Non-SARS)- related human coronavirus infection. *Clin Infect Dis* 2006;43(8):1009-15.
108. van der Hoek L, Pyrc K, Jebbink MF, Vermeulen-Oost W, Berkhout RJ, Wolthers KC, et al. Identification of a new human coronavirus. *Nat Med* 2004;10(4):368-73.
 109. Vijgen L, Keyaerts E, Zlateva K, Van Ranst M. Identification of six new polymorphisms in the human coronavirus 229E receptor gene (aminopeptidaseN/CD13). *Int J Infect Dis* 2004;8(4):217-22.
 110. Woo PC, Lau SK, Chu CM, Chan KH, Tsoi HW, Huang Y, et al. Characterization and complete genome sequence of a novel coronavirus, coronavirus HKU1, from patients with pneumonia. *J Virol* 2005;79(2):884-95.
 111. Peiris JS, Lai ST, Poon LL, Guan Y, Yam LY, Lim W, et al. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003;361(9366):1319-25.
 112. Godfraind C, Coutelier JP. Morphological analysis of mouse hepatitis virus A59-induced pathology with regard to viral receptor expression. *Histol Histopathol* 1998;13(1):181-99.
 113. Liang G, Chen Q, Xu J, Liu Y, Lim W, Peiris JS, et al. Laboratory diagnosis of four recent sporadic cases of community-acquired SARS, Guangdong Province, China. *Emerg Infect Dis* 2004;10(10):1774-81.
 114. Risku M, Lappalainen S, Rasanen S, Vesikari T. Detection of human coronaviruses in children with acute gastroenteritis. *J Clin Virol* 2010;48(1):27-30.
 115. Dominguez SR, Robinson CC, Holmes KV. Detection of four human coronaviruses in respiratory infections in children: a one- year study in Colorado. *J Med Virol* 2009;81(9):1597-604.
 116. Soma T, Ohinata T, Ishii H, Takahashi T, Taharaguchi S, Hara M. Detection and genotyping of canine coronavirus RNA in diarrheic dogs in Japan. *Res Vet Sci* 2010;90(2):205-7.
 117. Martin, Malcolm A.; Knipe, David M.; Fields, Bernard N.; Howley, Peter M.; Griffin, Diane; Lamb, Robert (2007). *Fields' virology*. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins. p. 2395. ISBN 0-7817-6060-7.
 118. Bozkaya E.(2006). Parainfluenza, adeno, korona ve rinoviruslar. İstanbul Tıp Fakultesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ANKEM Derg , 20(Ek 2):248-253
 119. Wadell G.; et al. (1987). Whelan, Julie; Bock, Gregory, eds. *Novel diarrhoea viruses*. New York: Wiley. p. 63. ISBN 0-471-91094-5.

120. Carballal, g., Videla, c., Misirlian, a., Requeijo, (2002). Adenovirus type 7 associated with severe and fatal acute lower respiratory infections in Argentine children. *BMC Pediatrics*, 2:6.
121. Durmaz, R. (2001). *Uygulamalı Moleküler Mikrobiyoloji*. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul.
122. Swenson PD, Wadell G, Allard A, Hierholzer JC: Adenoviruses, “Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC (eds): *Manual of Clinical Microbiology*, 8.baskı” s.1404-17, ASM Press, Washington (2003).
123. Tanır G, Aytekin C. Çocuklarda Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları, *STED* 2001;10(10): 382-385.
124. Minnich LL, Thomas FS, Ray CG. Rapid detection of viruses by immunofluorescence, “*Cumitech 24*”, s.1, American Society for Microbiol, Washington DC (1988).
125. Smith TF, Wold AD, Espy MJ, Marshall W. New developments in the diagnosis of viral diseases. *Lab Diag Infect Dis*, 1993;2:183.
126. Leland DS. In: *Clinical Virology*. W.B Saunders Company, Philadelphia,1996;91
127. Hite SA, Huang YT. Microwave-accelerated direct immunofluorescent staining for respiratory syncytial virus and influenza A virus. *J Clin Microbiol*, 1996;34:1819
128. Honsleth A.: A rapid test for detection of respiratory syncytial virus in nasopharyngeal secretions. *Eur J Clin. Microbial Infect Dis*. 1990; 9, 356- 358
129. Kok T., Barancek K., Burrell C.J.: Evaluation of Becton Dickinson Directigen test for respiratory syncytial virus in nasopharyngeal aspirates. *J Clin. Microbiol* 1990, 28: 6, 1458-1459
130. Günel T. Gen Anlatımının Kantitatif Analizi “Real-Time PCR”. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2007, 27
131. F. Watzinger, K. Ebner, T. Lion. Detection and monitoring of virus infections by real-time PCR. *Molecular Aspects of Medicine* 27 (2006) 254–298
132. Kim HW, Arrabio JO, Brant CD, et al. Epidemiology of respiratory syncytial virus infection in Washington DC: I: importance of the virus in different respiratory disease syndromes and temporal disruption of infection. *Am J Epidemiology* 1973;98: 216-25.
133. Shwartz MW. *Pediatric pratik yaklaşımlar*. Nobel Tıp Kitapevleri;200:178.
134. Baker RC. *Pediatric Primary Care III-Child Care* Lippincott Williams and Wilkins 2001;73-5.
135. Wang EEL, Milner R, Allen U, et al. Bronchodilators for treatment of mild bronchiolitis: a factorial randomised trial. *Arch Dis Child*. 1992; 67:289-293.

136. Davison C, Ventre KM, Luchetti M, et al. Efficacy of interventions for bronchiolitis in critically ill infants: review and meta-analysis. *Pediatr Crit Care Med*. 2004; 5: 482-489.
137. Frei CR, Restrepo MI, Mortensen EM, Burgess DS. Impact of guideline-concordant empiric antibiotic therapy in community acquired pneumonia. *AJM* 2006 119, 865-71.
138. Riley PD, Aronsky D, Dean NC. Validation of the 2001 American Thoracic Society criteria for severe communityacquired pneumonia. *Crit Care Med*. 2004;32:2398-402.
139. Capelastegui A, España PP, Quintana JM, et al. Improvement of process-of-care and outcomes after implementing a guideline for the management of community-acquired pneumonia: a controlled before-and-after design study. *Clin Infect Dis*. 2004;39:955-63.
140. İmek Z, Kurçer Z, Mutlu F, ve ark. Şanlıurfa’da Toplum Kökenli Pnömoni Tanısıyla Hastanede Yatan Çocuklarda Akılcı Antibiyotik Kullanımı. *Toraks Dergisi* 2007;8:73-8.
141. Pio A. Standard case management of pneumonia in children in developing countries: the cornerstone of the ARI programme. *Bull World Health Organ* 2003;**81**:298–99
142. *Int J Epidemiol*. 2004 Dec;33(6):1362-72. Epub 2004 May 27. Methodological and quality issues in epidemiological studies of acute lower respiratory infections in children in developing countries. Lanata CF, Rudan I, Boschi-Pinto C, Tomaskovic L, Cherian T, Weber M, Campbell H
143. Türk Toraks Derneği Çocukluk Çağında Toplum Kökenli Pnömoni Tanı ve Tedavi Rehberi 2002
144. Huijskens EG, Biesmans RC, Buiting AG, Obihara CC, Rossen JW (2012) Diagnostic value of respiratory virus detection in symptomatic children using real-time PCR. *Virol J* 9:276.: doi: 10.1186/1743- 1422X-1189-1276 PMID: 23164039
145. Suryadevara M, Cummings E, Bonville CA, Bartholoma N, Riddell S, et al. (2011) Viral etiology of acute febrile respiratory illnesses in hospitalized children younger than 24 months. *Clin Pediatr (Phila)* 50: 513–517.
146. Canducci F, Debiaggi M, Sampaolo M, Marinozzi MC, Berre S, et al. (2008) Two-year prospective study of single infections and co-infections by respiratory syncytial virus and viruses identified recently in infants with acute respiratory disease. *J Med Virol* 80: 716–723. doi: 10.1002/jmv.21108 PMID: 18297694
147. van der Zalm MM, van Ewijk BE, Wilbrink B, Uiterwaal CS, Wolfs TF, et al. (2009) Respiratory pathogens in children with and without respiratory symptoms. *J Pediatr*

- 154: 396–400, 400.e391. doi: 310.1016/j.jpeds.2008.1008.1036. Epub 2008 Sep 1027. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.08.036 PMID: 18823911
148. Akçalı S, Yılmaz N, Güler Ö, Şanlıdağ T, Anıl M. Alt solunum yolu enfeksiyonu olan çocuklarda solunum yolu viral etkenlerinin sıklığı. *Türk Ped Arş* 2013; 215-20
149. Sancaklı Ö, Yenigün A, Kırdar S. Alt solunum yolu enfeksiyonunda nazofaringeal örneklerde polimeraz zincir reaksiyonu sonuçları. *J Pediatr Inf* 2012; 6: 84-9.
150. Özyörük D. Respiratory syncytial virus infections in childhood. *STED* 2003; 12: 94-6.
151. Manning, A.; Russell, V.; Eastick, K.; Leadbetter, G.; Hallam, N.; Templeton, K.; Simmonds, P. Epidemiological profile and clinical associations of human bocavirus and other human parvoviruses. *J. Infect. Dis.* 2006, 194, 1283–1290.
152. Fry, A.M.; Lu, X.; Chittaganpitch, M.; Peret, T.; Fischer, J.; Dowell, S.F.; Anderson, L.J.; Erdman, D.; Olsen, S.J. Human bocavirus: A novel parvovirus epidemiologically associated with pneumonia requiring hospitalization in Thailand. *J. Infect. Dis.* 2007, 195, 1038–1045.
153. Arnold, J.C.; Singh, K.K.; Spector, S.A.; Sawyer, M.H. Human bocavirus: Prevalence and clinical spectrum at a children's hospital. *Clin. Infect. Dis.* 2006, 43, 283–288.
154. Kesebir, D.; Vazquez, M.; Weibel, C.; Shapiro, E.D.; Ferguson, D.; Landry, M.L.; Kahn, J.S. Human bocavirus infection in young children in the United States: Molecular epidemiological profile and clinical characteristics of a newly emerging respiratory virus. *J. Infect. Dis.* 2006, 194, 1276–1282.
155. Shafik CF, Mohareb EW, Yassin AS, Amin MA, El Kholy A, El-Karakasy H, Youssef FG. Viral etiologies of lower respiratory tract infections among Egyptian children under five years of age. *BMC Infect Dis.* 2012 Dec 13;12:350. doi: 10.1186/1471-2334-12-350
156. Brieu N, Guyon G, Rodiere M, Segondy M, Foulongne V. Human bocavirus infection in children with respiratory tract disease. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27(11): 969-73.
157. da Silva ER, Pitrez MC, Arruda E, Mattiello R, Sarria EE, de Paula FE, Proença-Modena JL, Delcaro LS, Cintra O, Jones MH, Ribeiro JD, Stein RT. Severe lower respiratory tract infection in infants and toddlers from a non-affluent population: viral etiology and co-detection as risk factors. *BMC Infect Dis.* 2013 Jan 25;13:41. doi: 10.1186/1471-2334-13-41
158. Jevsnik M, Ursic T, Zigon N, Lusa L, Krivec U, et al. (2012) Coronavirus infections in hospitalized pediatric patients with acute respiratory tract disease. *BMC Infect Dis* 12: 365. doi: 10.1186/1471-2334-12-365 PMID: 23256846

159. van den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J, Kuiken T, de Groot R, et al. (2001) A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med* 7: 719–724. PMID: 11385510
160. Allander T, Tammi MT, Eriksson M, Bjerkner A, Tiveljung-Lindell A, et al. (2005) Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102: 12891– 12896. PMID: 16118271
161. Brief report: Respiratory syncytial virus activity-United States, 2004-2005. *MMWR* 2005; 54; 1259-60.
162. Sözeri B, Gülen F, Demir E, Tanaç R, Altınöz S, Zeyrek CD. Parainfluenza virus in frequently recurrent wheezing. *Turkiye Klinikleri J Pediatr* 2009; 18: 181-5.
163. Karaman Ö, Tatlı Güneş B, Erbayraktar Z, et al. Recurrence of wheezing episodes in children with respiratory syncytial virus and non-respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2011; 31: 1507-13.
164. Bicer S, Giray T, Çöl D, Erdağ GÇ, Vitrinel A, Gürol Y, Çelik G, Kaspar C, Küçük Ö . Virological and clinical characterizations of respiratory infections in hospitalized children. *Ital J Pediatr*. 2013 Mar 27;39:22. doi: 10.1186/1824-7288-39-22
165. Venter M, Lassaunière R, Kresfelder TL, Westerberg Y, Visser A. Contribution of common and recently described respiratory viruses to annual hospitalizations in children in South Africa. *J Med Virol* 2011; 83(8): 1458-68.
166. Frobert E, Escuret V, Javouhey E, et al. Respiratory viruses in children admitted to hospital intensive care units: evaluating the CLART®Pneumovir DNA array. *J Med Virol* 2011; 83(1): 150-5
167. Midulla F, Scagnolari C, Bonci E, et al. Respiratory syncytial virus, human bocavirus and rhinovirus bronchiolitis in infants. *Arch Dis Child* 2010; 95(1): 35-41.
168. Hatipoğlu N, Somer A, Badur S, et al. Viral etiology in hospitalized children with acute lower respiratory tract infection. *Turk J Pediatr* 2011; 53(5): 508-16.
169. Chen YW, Huang YC, Ho TH, Huang CG, Tsao KC, Lin TY. Viral etiology of bronchiolitis among pediatric inpatients in northern Taiwan with emphasis on newly identified respiratory viruses. *J Microbiol Immunol Infect* 2014; 47(2):116-21.
170. Sung CC, Chi H, Chiu NC, et al. Viral etiology of acute lower respiratory tract infections in hospitalized young children in Northern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2011; 44(3): 184-90.

171. Ghietto LM, Cámara A, Zhou Y, et al. High prevalence of human bocavirus 1 in infants with lower acute respiratory tract disease in Argentina, 2007-2009. *Braz J Infect Dis* 2012; 16(1): 38-44.
172. Jartti, T.; Hedman, K.; Jartti, L.; Ruuskanen, O.; Allander, T.; Söderlund-Venermo, M. Human bocavirus—The first 5 years. *Rev. Med. Virol.* 2012, 22, 46–64.
173. Regamey, N.; Frey, U.; Deffernez, C.; Latzin, P.; Kaiser, L.; Swiss Paediatric Respiratory Research Group. Isolation of human bocavirus from Swiss infants with respiratory infections. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2007, 26, 177–179.
174. Schildgen, O.; Müller, A.; Allander, T.; Mackay, I.M.; Völz, S.; Kupfer, B.; Simon, A. Human bocavirus: Passenger or pathogen in acute respiratory tract infections? *Clin. Microbiol. Rev.* 2008, 21, 291–304.
175. Kaplan N, Dove W, Abu-Zeid A, et al. Human bocavirus infection among children, Jordan. *Emerg Infect Dis.* 2006;12:1418–20.
176. Kleines M, Scheithauer S, Rackowitz A, et al. High prevalence of human bocavirus detected in young children with severe acute lower respiratory tract disease by use of a standard PCR protocol and a novel real-time PCR protocol. *J Clin Microbiol.* 2007;45:1032-4.
177. Cilla G, Oñate E, Perez-Yarza EG, et al. Viruses in community-acquired pneumonia in children aged less than 3 years old: High rate of viral coinfection. *J Med Virol.* 2008;80:1843-9.
178. Uyar M, Kuyucu N, Tezcan S, Aslan G, Taşdelen B. Bronşiyolit Tanısı Alan 0-2 Yaş Grubu Çocuklarda İnsan Bokavirus ve Diğer Solunum Viruslarının Sıklığının Araştırılması. *Mikrobiyol Bul* 2014; 48(2): 242-258
179. Huijskens EG, Biesmans RC, Buiting AG, Obihara CC, Rossen JW (2012) Diagnostic value of respiratory virus detection in symptomatic children using real-time PCR. *Virol J* 9:276.: doi: 10.1186/1743- 1422X-1189-1276 PMID: 23164039
180. Suryadevara M, Cummings E, Bonville CA, Bartholoma N, Riddell S, et al. (2011) Viral etiology of acute febrile respiratory illnesses in hospitalized children younger than 24 months. *Clin Pediatr (Phila)* 50: 513–517
181. Canducci F, Debiaggi M, Sampaolo M, Marinozzi MC, Berre S, et al. (2008) Two-year prospective study of single infections and co-infections by respiratory syncytial virus and viruses identified recently in infants with acute respiratory disease. *J Med Virol* 80: 716–723. doi: 10.1002/jmv.21108 PMID: 18297694

182. Cebey-López M, Herberg J, Pardo-Seco J, Gómez-Carballa A, Martín-Torres N, Salas A. Viral Co-Infections in Pediatric Patients Hospitalized with Lower Tract Acute Respiratory Infections. *PLoS One*. 2015 Sep 2;10(9):e0136526. doi: 10.1371/journal.pone.0136526. eCollection 2015.
183. Chorazy ML, Lebeck MG, McCarthy TA, Richter SS, Torner JC, et al. (2013) Polymicrobial Acute Respiratory Infections in a Hospital-Based Pediatric Population. *Pediatr Infect Dis J*.
184. Lazar I, Weibel C, Dziura J, Ferguson D, Landry ML, et al. (2004) Human metapneumovirus and severity of respiratory syncytial virus disease. *Emerg Infect Dis* 10: 1318–1320. PMID: 15324559
185. Greensill J, McNamara PS, Dove W, Flanagan B, Smyth RL, et al. (2003) Human metapneumovirus in severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Emerg Infect Dis* 9: 372–375. PMID: 12643835
186. Soysal at al. The impact of a pneumococcal conjugate vaccination program on the nasopharyngeal carriage, serotype distribution and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* among healthy children in Turkey. *Vaccine*. 2016 Jun 10. pii: S0264-410X(16)30369-3. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.05.043.
187. Aydemir Y, Aydemir Ö, Pekcan S, Özdemir M. Value of multiplex PCR to determine the bacterial and viral aetiology of pneumonia in school-age children. *Paediatr Int Child Health*. 2016 Jan 9:1-6.
188. Hamano-Hasegawa K, Morozumi M, Nakayama E, Chiba N, Murayama SY, Takayanagi R, Iwata S, Sunakawa K, Ubukata K; Acute Respiratory Diseases Study Group. Comprehensive detection of causative pathogens using real-time PCR to diagnose pediatric community-acquired pneumonia. *J Infect Chemother*. 2008 Dec;14(6):424-32. doi: 10.1007/s10156-008-0648-6. Epub 2008 Dec 17.
189. Joan Robinson MD. Colonization and infection of the respiratory tract: What do we know? *Paediatr Child Health* Vol 9 No 1 January 2004
190. Honkinen M, Lahti E, Österback R, Ruuskanen O, Waris M. Viruses and bacteria in sputum samples of children with community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect*. 2012 Mar;18(3):300-7. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03603.x. Epub 2011 Aug 18.

191. Chiappini E, Venturini E, Galli L, Novelli V, de Martino M. Diagnostic features of community-acquired pneumonia in children: what's new? *Acta Paediatr.* 2013 Dec;102(465):17-24. doi: 10.1111/apa.12502.
192. Prat C, Domínguez J, Rodrigo C, Giménez M, Azuara M, Jiménez O, Galí N, Ausina V. Procalcitonin, C-reactive protein and leukocyte count in children with lower respiratory tract infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2003 Nov;22(11):963-8.

