



T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**BRONŞİOLİT TANISI ALAN 0-2 YAŞ GRUBU ÇOCUKLARDA
İNSAN BOCAVİRÜS VE DİĞER SOLUNUM VİRÜSLERİNİN
SIKLIĞININ ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Mustafa UYAR
UZMANLIK TEZİ**

**Danışman
Prof. Dr. Necdet KUYUCU**

MERSİN - 2011



T.C.

MERSİN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**BRONŞİOLİT TANISI ALAN 0-2 YAŞ GRUBU ÇOCUKLARDA
İNSAN BOCAVİRÜS VE DİĞER SOLUNUM VİRÜSLERİNİN
SIKLIĞININ ARAŞTIRILMASI**

Dr. Mustafa UYAR

UZMANLIK TEZİ

**Danışman
Prof. Dr. Necdet KUYUCU**

**Bu tez, BAP-TF DTB (MU) 2010- 4 TU kodlu proje olarak
Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
tarafından desteklenmiştir.**

MERSİN – 2011

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, tezimin tasarlanması ve yürütülmesinde desteğini esirgemeyen tez danışmanım sayın Prof. Dr. Necdet Kuyucu'ya,

Eğitimim süresince sahip oldukları bilgi ve birikimlerinden yararlanma fırsatı veren tüm değerli hocalarıma,

Tezimin hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Gönül Aslan'a, Yrd. Doç. Dr. Seda Tezcan'a, ve Biyoistatistik Anabilim Dalı'nda görevli arkadaşlarıma,

Eğitimim süresince beraber çalışmaktan büyük keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarıma ve diğer sağlık personeline,

Zor anlarımda yanımda olan ve tüm sıkıntılı dönemlerimde desteğini hiç esirgemeyen değerli eşim Elif Uyar'a, yaşam kaynağım olan oğlum Umut ve kızım Ayşenaz'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mustafa Uyar

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	5
İNGİLİZCE ÖZET	6
GİRİŞ VE AMAÇ	7
GENEL BİLGİLER	8
Bronşiolit	8
Etiyoloji	8
Respiratuar Sinsisyal Virüs	9
Parainfluenza Virüs	10
İnfluenza Virüs	10
Rhinovirüs	12
Adenovirüsler	12
İnsan Koronavirüs	13
İnsan Metapnömovirüs	13
İnsan Bocavirüs	14
Epidemiyoloji	15
Patofizyoloji	17
Klinik	20
Tanı	21
Ayırıcı tanı	23
Bronşiolitli Hastanın İzleminde Genel İlkeler	24
Tedavi	25
Korunma	31
Aktif Bağışıklama	31
Pasif Bağışıklama	31
Prognoz ve Komplikasyonlar	34

	Sayfa No
GEREÇ VE YÖNTEMLER	36
Hasta Populasyonu ve Örnek Toplanması	36
Örneklerin Değerlendirilmesi	37
İstatistiksel Analiz	41
BULGULAR	42
TARTIŞMA	54
SONUÇ VE ÖNERİLER	60
Sonuçlar	60
Öneriler	61
KAYNAKLAR	63
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	79
ŞEKİLLER DİZİNİ	80
TABLolar DİZİNİ	81
EKLER	
EK-1: Tez Anamnez Formu	

ÖZET

Akut bronşiyolit, daha çok iki yaşından küçük çocuklarda sıklıkla viral etkenlerin neden olduğu özellikle küçük bronşiolerde lokalize bulaşıcı bir alt solunum yolu enfeksiyonudur. Bu çalışma 0-2 yaş arası akut bronşiolitli ve sağlıklı kontrol grubunda Human Bocavirüs (HBoV), Respiratuvar sinsityal virüs (RSV), İnfluenza, Rhinovirüs, Parainfluenza virüs (PIV), Human metapnömovirüs (hMPV) sıklığı ve bu viral etkenlerin klinik özelliklerinin değerlendirilmesi amacıyla yapıldı.

Bu amaçla Ocak-Haziran 2010 tarihlerinde Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniklerine başvuran ve Servislerinde yatan 0-2 yaş arası akut bronşiolitli ve sağlıklı çocuklardan başvuru anında alınan nazofarengeal yıkama örneklerinden virüs izolasyonu CLART®PneumoVir Multiplex polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile yapıldı. Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri, uygulanan tedaviler, varsa hastanede yatış süresi ile viral etkenler arasındaki ilişki değerlendirildi. Akut bronşiolitli 62 hastanın %83,9'unda en az bir viral etken izole edildi. Bu virüsler %33,9 RSV, %29 influenza, %29 rinovirüs, %21 hMPV, %16,1 PIV, %8 adenovirüs, %4,8 HBoV ve %1,6 enterovirüs'tür. Hastaların %50 oranında koenfeksiyon olduğu saptandı. Sağlıklı gruptaki 33 hastanın %63,7'sinde en az bir viral etken saptandı. Bu etkenler %30,3 rhinovirüs, %18,1 influenza, %18,1 adenovirüs, %12,1 RSV, %9 PIV görüldü. %21,2 koenfeksiyona olduğu saptandı. Sağlıklı gruptaki örneklerde HBoV ve hMPV rastlanmadı. Sağlıklı çocuklarda HBoV'ye rastlanmaması akut bronşiolitli hastalarda bu virüsün patojenik olduğunu desteklemektedir.

Bulgularımız doğrultusunda bu yaş grubunda akut bronşiolitin en önemli nedeninin solunum yolu virüsleri olduğu ve yeni tanımlanan bir solunum yolu virüsü olan HBoV'nin bölgemizde de var olduğu ve akut bronşiolitli olgularda düşünülmesi gerektiği sonucuna varıldı. HBoV'nin bulaşma yolları, koenfeksiyonlardaki rolü, hızlı ve gerçek tanısı ile ilgili duyarlı ve özgül yöntemlerin geliştirilmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Bronşiolit, insan bocavirüs, respiratuvar sinsisyal virüs

ABSTRACT

Acute bronchiolitis is a contagious infection of the lower respiratory tract that is commonly observed in children under two years and often caused by viral agents and specifically localized in small bronchioles. This study was conducted with a group of children between 0-2 years of age, having acute bronchiolitis and with healthy controls. The aim of this study was to evaluate the clinical features of Human Bocavirus (HBoV), respiratory syncytial virus (RSV), Influenza, Rhinovirus, Parainfluenza virus(PIV) and Human metapneumovirus (hMPV) and to determine their prevalence during study period.

Between January and June 2010, the patients who admitted to Mersin University School of Medicine, Department of Pediatrics, as outpatients or who hospitalized with the diagnose of acute bronchiolitis and healthy children aged between 0-2 years were recruited in the study. Microbiological assessment was performed by isolating the virus from the nasopharyngeal wash specimens of all children by CLART®PneumoVir Multiplex polymerase chain reaction (PCR) method. Demographic, clinical and laboratory features of the patients, treatment protocols and the relationship between the length of hospitalization and viral factors were evaluated and compared between the groups. In 83,9% of 62 patients, at least one viral agent was isolated. These viruses were, 33,9% RSV, 29% Influenza, 29% Rhinovirus, 21% hMPV, 16% PIV, 8% Adenovirus, 4,8% HboV and 1,6% Enterovirus. The rate of coinfection was 50%. In 21 of (63,7%) 33 healthy controls, at least one viral agent have been isolated. These viruses were, 30,3% Rhinovirus, 18,1% Influenza, 18,1% Adenovirus, 12,1% RSV and 9% PIV. The rate of coinfection in the control group was 21,2%. HBoV and hMPV were not detected in any of the samples taken from healthy children. HboV might be a considerable cause of acute bronchiolitis.

According to our results, the most important causes of acute bronchiolitis were respiratory tract viruses in children aged between 0-2 years. HBoV is a newly described virus in respiratory tract and it could be considered as one of the important viral agent in acute bronchiolitis in our region. But there is still need to further studies to investigate the role of HBoV in co-infections and the transmission route of the virus and to develop sensitive and specific methods for rapid and true diagnose.

Key words: Bronchiolitis, human bocavirus, respiratory syncytial virus.

GİRİŞ VE AMAÇ

Akut bronşiyolit, daha çok iki yaşından küçük çocuklarda sıklıkla viral etkenlerin neden olduğu özellikle küçük bronşiolerde lokalize bulaşıcı bir alt solunum yolu enfeksiyonudur ^{1,2}. Sık görülmesi, tekrarlayan tabloların astım ile olan ilişkisi, süt çocuklarında ciddi hastalık ve ölüm nedeni oluşturması önemini artırmaktadır ³. Sık rastlanan bir sorun da akut bronşiolitte ortak tanı ve tedavi yaklaşımının eksik olmasıdır. Bu hastalar sıklıkla gereksiz yere antibiyotik, bronkodilatör ve steroid tedavileri kullanmaktadır. Bir yaşın altında hastaneye yatışın en sık nedeni oluşu, yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesini, bunun sağlanabilmesi için hastalık etyopatogenez ve immünolojisinin çok iyi anlaşılması gerekmektedir ⁴.

Görülme sıklığı mevsimlere göre değişmekle birlikte, özellikle kış aylarında ve ilkbahar başlarında pik yapmaktadır. Akut bronşiolit tanısı ile takip edilen çocuklarda %75 oranlarında respiratuvar sinsityal virüs (RSV) pozitifliği saptandığı, RSV dışında parainfluenza (PIV) tip 1, 2, 3, influenza tip A, B, adenovirüs, rhinovirüs, human metapnömovirüs (hMPV) ve enterovirüslerin de bronşiolite neden oldukları bilinmektedir⁴.

Gelişmiş laboratuvar tekniklerine rağmen akut bronşiolitli birçok vakada etken bulunamamaktadır. Bu nedenle akut bronşiolit patogenezinde bilinmeyen solunum virüslerinin araştırılması gerekmektedir⁵. Viral patojenlerin tespit edilmesinde PCR gibi duyarlılığı daha yüksek tekniklerin geliştirilmesi akut bronşiolitli hastalardaki viral enfeksiyon prevalansının daha doğru değerlendirilmesini sağlamaktadır. Bu yöntemle Allander ve ark.⁶ tarafından 2005 yılında İsveç'te solunum yolu enfeksiyonu olan bebek ve çocuklardan alınan nazofarengeal örneklerden daha önce karakterize edilmemiş ve ilk kez insanlarda enfeksiyon etkeni olarak bovine parvovirüs ile canine minute virüse benzerlik gösteren human bocavirüs'ü (HBoV) saptamışlar.

Human bocavirüs ile ilgili dünyada ve ülkemizde klinik ve radyolojik bulguları henüz tam olarak belirlenememiş olup ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmanın amacı 0-2 yaş arası akut bronşiolitli ve sağlıklı çocuklarda özellikle HBoV olmak üzere, RSV, influenza, rhinovirüs, hMPV, PIV sıklığının ve bu viral etkenlere bağlı semptomların, klinik özelliklerinin, laboratuvar bulgularının, bronşiolit skorlarının, hastanede yatış ve klinik düzelme sürelerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

BRONŞİOLİT

Akut bronşiyolit (AB), daha çok iki yaşından küçük çocuklarda sıklıkla viral etkenlerin neden olduğu özellikle küçük bronşiolerde lokalize bulaşıcı bir alt solunum yolu enfeksiyonudur. AB, küçük havayollarının inflamasyonu ve obstrüksiyonu sonucu ortaya çıkan belirgin hışıltı 'wheezing', öksürük, hızlı solunum, göğüste çekilmeler, dinlemekle yaygın çıtırtılar ve ekspiryumda uzama ile seyreden bir hastalıktır. İki yaşın altındaki çocukların %10-20'sinde görülebilir^{1,2}.

Sık görülmesi, tekrarlayan tabloların astım ile olan ilişkisi, süt çocuklarında ciddi hastalık ve ölüm nedeni oluşturması önemini artırmaktadır³. Sık rastlanan bir sorun da akut bronşiolitte ortak tanı ve tedavi yaklaşımının olmamasıdır. Bu hastalar sıklıkla gereksiz yere antibiyotik, bronkodilatör ve steroid tedavileri kullanmaktadır. Bir yaşın altında hastaneye yatışın en sık nedeni oluşu, yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesini, bunun sağlanabilmesi içinde hastalık etiopatojenez ve immünolojisinin çok iyi anlaşılması gerekmektedir⁴.

Etiyoloji

Etiyolojide en sık etken RSV olup genellikle solunum yolu virüsleri sorumludur. Bronşiolite neden olan diğer viral solunum patojenleri hMPV, PIV tip 1-3, influenza A, rhinovirüsler, adenovirüsler, koronavirüslerdir ve enterovirüslerdir. Gelişmiş laboratuvar tekniklerine rağmen akut bronşiolitli birçok vakada etken saptanamamıştır. Bu nedenle akut bronşiolit patogenezinde bilinmeyen solunum virüslerinin araştırılması gerekmektedir⁶.

Bunların yanında bronşiolite yol açan yeni virüsler de bulunmuştur. Bunlar ağır akut solunum sendromuna neden olan koronavirüsler, yeni bir insan rhinovirüs, iki yeni polyomavirüs ve insan bocavirüstür(HBoV)⁷. Hatta bilinen ve tespit edilebilen etken yelpazesi arttıkça RSV'nin göreceli yüksekliği azalmaktadır⁶⁵.

Bronşiolit olgularının %20'sinde birden fazla virüs saptanabilmektedir. Mycoplasma, Chlamydia, Ureaplasma ve Pneumocystis türleri de nadiren bronşiolite yol açan etkenlerdir^{8,9}.

Respiratuar Sinsityal Virüs

Respiratuar sinsityal virüs bir yaşından küçük çocuklarda bronşiolit ve pnömoninin en sık nedeni ve erken çocukluk döneminin en önemli solunum yolu patojenidir. Süt çocuğu döneminde tüm pnömonilerin %50'sine, bronşiolitlerin %50-90'ına, tüm çocukluk çağında bronşiolitlerin %20-30'una, krup vakalarının %10'una RSV sebep olmaktadır¹⁰. Kış aylarında bronşiolit vakalarının %40'ının nedeni RSV'dir¹¹. Enfekte olan çocukların %75'inde üst solunum yolu enfeksiyonu gelişir. Yaşamın ilk bir yılında tüm çocukların %50-70'i RSV enfeksiyonu geçirir¹⁰.

Respiratuar sinsityal virüs, paramyxoviridae grubundan olup tek sarmallı zarflı bir RNA virüsüdür. Diğer Paramyxoviridae'dan farklı olarak RSV füzyon proteini hemaglütinasyon ve nöraminidaz özelliklerinden yoksundur. RSV'nin iki viral glikoproteini, viral bağlanmayı sağlayan bağlanma glikoproteini (G) ve hücre füzyonunu sağlayan bir füzyon glikoproteini (F) içeren bir lipid zarfı vardır. RSV izolatları G proteinlerinin antijenik farklılıklarına göre RSV-A ve RSV-B olmak üzere 2 önemli gruba ayrılır. Her iki alt tipi de salgınlar sırasında eş zamanlı olarak bulunabilir ve aralarında çapraz korunma yoktur. Bu iki grup arasında klinik ve epidemiyolojik farklar saptanmamıştır. RSV A, RSV B den daha sık görülmektedir¹²⁻¹⁶.

Respiratuar sinsityal virüs enfeksiyonunun tek kaynağı insandır. Hastalığın şiddetini viral yükün fazla olması belirleyebilir. Beş yaşından küçük çocuklarda hastaneye yatırılan bronşiolit vakalarının %50-90'ında, pnömoni vakalarının %20-50'sinde etken RSV'dir. Hastaneye yatırılan hastaların %80'i bir yaş altı çocuklardı¹⁷. Özellikle 2-8 ay arası hastaların hastaneye yatışının sık olması bu dönemde anneden geçen antikor titresinin azalmasına bağlanmaktadır¹¹. Üç yaşından sonra çocukların hemen hemen hepsi ve erişkinlerin tümünde spesifik antikor pozitifdir. Bağışıklık tam olmadığı için her yaşta RSV ile tekrar enfeksiyon görülebilmekle birlikte artan yaşla beraber enfeksiyon daha çok üst solunum yoluna sınırlı kalmaktadır^{11,18}. Respiratuar sinsityal virüs ile infekte olan sağlıklı çocuklarda genellikle hastaneye yatış gerekmemekte, hastaneye yatırılan çocukların bir çoğu sadece destek tedavisi ile 5 günden kısa bir sürede hastaneden taburcu edilmektedir. Hayatın ilk yıllarında RSV bronşiolitine bağlı gelişen reaktif hava yolu hastalığı arasındaki ilişki halen tam olarak anlaşılammıştır. RSV'e bağlı bronşiolit erkeklerde,

düşük sosyoekonomik gruplarda ve kalabalık yaşam koşullarında yaşayanlarda daha siktir. Respiratuvar sinsityal virüse bağlı alt solunum yolu enfeksiyonlarında mortalite yaklaşık %1'dir ^{19,20}.

Parainfluenza virüs

Parainfluenza virüsleri (PIV) sıklıkla üst solunum yolu enfeksiyonu (laringotrakeit, krup) olmak üzere, alt solunum yollarında da hastalık yapan viral etkenlerden biridir. PIV direkt temas veya enfekte damlacıkların solunum yoluyla alınması ile bulaşır ²¹.

Parainfluenza virüs, Paramyxoviridae ailesine bağlı Paramyxovirus genusunda tek zincirli, negatif polariteli zarflı RNA virüsüdür. Dört serotipi vardır. PIV-1 daha çok krup etkenidir. Tip 3 ise daha çok alt solunum yollarını tutar. Parainfluenza virüs enfeksiyonlarında yüksek ateş pek görülmez. Sistemik şikayetler de nadirdir. Hastalık 4-5 günde sonlanır, ancak virüs 2-3 hafta boyunca solunum yolu sekresyonlarında düşük titrelerde gösterilebilir ²².

Çocuklar ilk önce 6 ay-2 yaş arasında PIV-3, 2-5 yaş arasında da PIV-1 ve PIV-2 ile enfekte olurlar. PIV-4'ün epidemiolojisi daha az bilinmekle birlikte 5 yaşındaki çocukların en az %50'sinde özgül antikorun pozitif saptanması özellikle okul öncesi dönemde enfeksiyona neden olduğunu düşündürmektedir. İki yaşındaki çocukların %92'sinin en az bir kez, % 32'sinin de birden çok sayıda PIV-3 enfeksiyonu geçirdiği saptanmıştır ¹⁷.

Parainfluenza virus enfeksiyonlarında koruyucu bağışıklık sağlanamadığı için tekrarlayan enfeksiyonlar görülür. Çoğu enfeksiyon kendini sınırlar ve belirli bir antiviral tedavisi yoktur. Korunmada el hijyenine dikkat edilmesi ve solunum yolu sekresyonları ile temastan kaçınma önemlidir ^{23,24}.

İnfluenza virüs

Daha çok üst solunum yolu enfeksiyonu yapmasına karşın nadiren çocuklarda krup, bronşiolit ve pnömoni tablosuna yol açar. İnfluenza virüsü ile enfekte çocukların %5-10'unda pulmoner tutulum gelişirken bu oran hastaneye yatırılan hastalarda %50'ye kadar yükselir. Bir influenza salgını sırasında okul çağı çocuklarında enfeksiyon hızı %30 iken pandemik olmayan dönemlerde erişkinlerde enfeksiyon hızı %10-20'dir ²⁵.

Nükleokapsid proteindeki farklılıklara göre sınıflandırılan A, B ve C olarak üç majör tipi ve A'nın bir çok alt tipi vardır. Tip B ve C'ye göre İnfluenza A daha ağır hastalığa neden olur. Solunum yolu epitelyal hücrelerine tutunmak için gerekli olan hemaglutinin (HA) ve virionların salınımını sağlayan nöraminidaz (NA) iki majör yüzey glikoproteinidir. Bu proteinlere karşı gelişen antikolar özgül influenza suşuna karşı bağışıklık sağlar. HA ve NA genlerinde nokta mutasyonla alt tipte değişiklik olmadan antijende minör değişiklikler oluşması antijenik drift olarak isimlendirilir. Antijenik shift ise insan ve hayvan influenza virüsleri arasında gen segmentlerinin yeniden yapılandırılması veya nokta mutasyonu sonucu yeni bir alt tipin oluşmasıdır. Antijenik kaymaya göre daha nadirdir. Antijenik shift sadece tip A'da görülürken antijenik kayma hem tip A ve hem B'de görülür. Bugüne kadar hemaglutinin 15, nöraminidazın 9 farklı immünolojik alt tipi tanımlanmıştır. İnfluenza virüsü büyük çocuk ve adölesanlarda klasik influenza enfeksiyonuna yol açarken küçük çocuklarda klasik influenzaya ek olarak laringotrakeit, bronşit, bronşiolit ve fatal pnömoniye neden olabilir²⁶.

Tip A influenza virüs bir çok hayvan türünü enfekte edebilmekle birlikte bütün bilinen alt tipleri kuşlardan izole edildiği için kuşların doğal konak olduğu düşünülmektedir. Vahşi kuşlarda hastalığa ait semptomlar görülmezken influenza ile enfekte kümes hayvanlarında hastalık belirtileri ve ölüm gelişebilmektedir. Enfekte kuşun barsaklarında varlığını sürdüren virüs salya, nazal sekresyonlar ve dışkı yoluyla yayılır. Avian influenza A (H5N1) ile insan enfeksiyonu ilk kez 1997'de Hong Kong'tan bildirilmiştir³⁴. Enfeksiyonun erişkin hastalarda çocuklara göre daha ağır seyrettiği görülmüştür. Çocukların çoğunda ateş, burun akıntısı, öksürük, lenfopeni, trombositopeni ve transaminazlarda artış olduğu saptanmıştır¹⁶.

İnflenzanın tanısı epidemiyolojik ve klinik amaçlar için konabilir. Tanısında hücre kültürü, fluoresan-antikor boyaması, hızlı antijen saptama yöntemleri ve PCR kullanılabilir. Son yıllarda multiplex PCR hem hızlı tanı sağlaması hemde duyarlılığının yüksek olması nedeni ile sık kullanılmaktadır. Koruyucu tedavide her yıl tekrarlanan aşı önemlidir²⁶.

Rhinovirus

Rhinovirus soğuk algınlığının en sık nedeni olmakla birlikte son yıllarda alt solunum yolu enfeksiyonlarında da önemli rolü olduğu görülmüştür. Yakın dönemde yapılan çalışmalar replikasyonu sadece üst solunum yolu epiteline sınırlı olduğu düşünülen rhinovirüsün alt solunum yolunda da çoğalabildiğini göstermektedir²⁸⁻²⁹. Rhinovirüsler picornoviridea ailesinden yüzün üzerinde serotipi bulunan zarfsız bir RNA virüsüdür. Virüsün replikasyonu solunum yolu epiteli ile sınırlıdır. Rhinovirusların % 80-90'ı ortak bir reseptör kullanmaktadır. İntrasellüler adezyon molekül 1 (ICAM-I) en önemli reseptörleridir. Akut bronşiolit nedeniyle izlenen süt çocuklarının %10'unda tek etken, 3 yaş altı bronşiolitli çocukların %21'inde diğer etkenlerle birlikte izole edilmiştir⁽³⁰⁻³¹⁾. Rhinovirüs bronşioliti olan çocukların kan eozinofil sayısı ve ailede atopi öyküsü daha yüksek bulunmuştur. Astım olan çocuklarda astımın alevlenmesi ve semptomlarının uzamasına neden olabilir^{32,33}.

Ilıman iklimlerde rinovirüs eylül, nisan ve mayıs aylarında zirve yapar. Tanı hücre kültüründe üretilme ve PCR ile konulur, serolojik testler yapılmaz, spesifik bir antiviral tedavisi ve aşısı yoktur³⁴.

Adenovirüsler

Adenovirüs zarfsız, çift zincirli bir DNA virüsüdür. Ellibir serotipi tanımlanmıştır. Adenovirüsler hayatın ilk bir yılında bronşiolit vakalarının %5'inden sorumludur³⁵. Dünyada endemiktir. Toplu yaşanan yerlerde bulaşma kolaylaşır. Bulaş kişiden kişiye aerosol veya solunum yolu sekresyonları ile olurken, gastroenterit yapan türleri fekal oral bulaşır. Adenovirusların yol açtığı üst solunum yolu enfeksiyonları soğuk algınlığı, farenjit veya tonsillit şeklinde olup genellikle bebek ve küçük çocuklarda görülmektedir. Klinik tabloya genellikle tip1'den 7'ye kadar olan adenoviruslar yol açar. Tip 1, 2, 5 ve 6'ya ait önemli bir özellik virusun yaklaşık %50 çocukta adenoid ve tonsil dokusunda latent olarak yerleşmesidir. Bir diğer epidemiyolojik özellik ise virüsün semptomsuz olarak aylarca dışkı ile atılmasıdır. Ancak tip 3, 7, ve 21'nin neden olduğu solunum yolu hastalıklarında mortalite %10'a kadar yükselebilir. Uzun dönemde bronşiektazi, bronşiolitis obliterans, daha az sıklıkla pulmoner fibrozis gelişebilir³⁶.

Tanısında hücre kültürü antijen tespiti ya da PCR yöntemi kullanılabilir. Tedavinin esası destekleyici tedavi ve bulaşın engellenmesidir. Bağışıklık sistemi baskılananlarda ve ağır adenovirüs enfeksiyonlarında sidofovirin kullanılabileceğine dair yayınlar bulunmaktadır³⁷.

Koronavirüs

İnsan ve hayvanlarda solunum yolu ve gastrointestinal sistem enfeksiyonlarına ve bazı nörolojik sendromlara yol açarlar. Hastalık damlacık yoluyla ve fekal-oral yolla bulaşmaktadır. 12 yaşından küçük çocukların enfeksiyonu daha hafif ve erişkin hastalara göre mortalitesi daha düşüktür³⁸.

Tek zincirli, zarflı, segmentsiz, pozitif polariteli RNA viruslarıdır. Koronavirüslerin üst solunum yolu enfeksiyonuna yol açan iki önemli serolojik grubu mevcuttur. OC43 ve 229E suşları bu grupların prototipleridir³⁹. İlk kez kasım 2002'de Çin'de SARS-coV'ün (severe acute respiratory syndrome coronavirus) neden olduğu atipik pnömoni vakaları bildirilmiştir. Bir yıldan kısa bir sürede 26 ülkede 8000'den fazla hasta SARS tanısı almıştır⁴⁰. Koronavirüs tüm dünyada ve sık görülür. İnsan koronavirüs NL63 (HCoV-NL63) ilk kez 2004 yılında Hollanda'da bronşiolitli süt çocuklarının solunum yolu örneklerinden izole edilmiştir^{41,42}. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Fransa'da yapılan çalışmalarda elde edilen benzer sonuçlar altta yatan kronik hastalığı olan bireylerde virüsün hastalığı ağırlaştırdığı ve hastaneye yatışa neden olduğunu düşündürmektedir⁴³.

İnsan metapnömovirüs

İlk kez 2001 yılında Hollanda'lı çocukların nazofarengeal aspiratlarında gösterilerek tanımlanmıştır⁴⁴. Solunum yolu hastalıklarıyla ilişkili olduğu bilinen yeni bir virüstür. Çocuklar yaşamın erken döneminde hMPV ile enfekte olmakta ve 5 yaşına geldiğinde tüm çocukların yaklaşık %70'inde hMPV antikor pozitifliği oluşmaktadır.

Human metapnömovirüs, zarflı, tek sarmallı bir RNA virüsüdür. Elektron mikroskopi bulguları ve nükleik asit sırası ile Paramyxoviridae virüs ailesinin Pneumovirinae alt grubunun Metapneumovirus cinsinin ilk üyesi olarak sınıflandırılmıştır. Genetik yapılarına göre A ve B olmak üzere iki majör alt tipi ve her alt tipin yine iki minör alt tipi mevcuttur⁴⁵.

Çocuklarda bronşiolitin sık sebeplerinden biri olan hMPV pnömoni, astım alevlenmesi ve krup tablolarına da neden olmaktadır⁴⁶. Uzamış hışıltısı olan hastaların % 9'unda PCR ile hMPV izole edilmiştir⁴⁷. Çocukluk döneminde primer enfeksiyonun ASYE olarak geliştiği ve çocukların hMPV ile tekrar enfekte olduğunda üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları geliştiği görülmüştür⁴⁸. Daha önce sağlıklı 2000'den fazla süt çocuğu ve çocukla yapılan bir kohort çalışmasında ASYE'nin %12'den fazlasından hMPV'nin sorumlu olduğu görülmüştür⁴⁸. Aynı çalışmada hMPV ile enfekte çocukların %59'u bronşiolit, %18'i krup, %14'ü astım alevlenmesi, %8'i pnömoni tanısı almıştır. Tüm çocukluk çağında ASYE nedeniyle hastaneye yatırılan vakaların %6'sından, 5 yaş altındakilerin %8.5-13'ünden hMPV sorumludur^{49,50}.

Dünyadaki yaygınlığı kanıtlanmış olsa da epidemiyolojisi kesin olarak bilinmemektedir. Ilıman iklimlerde daha çok kış aylarında görüldüğü, RSV epidemileri ile paralel seyrettiği bildirilmektedir⁵⁰. Yeterli çalışma bulunmamakla birlikte kontamine sekresyonlarla direkt ya da yakın temasla geçtiği düşünülmektedir. Nazokomial enfeksiyonlar tanımlanmıştır^{48,51}.

İnsan bocavirüs

İnsan bocavirüs (HBoV) ilk kez 2005 yılında İsveç'te Allander ve ark.'ları⁵² tarafından akut solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatırılmış çocukların solunum yolu sekresyonlarından izole edilmiştir.

Lineer tek sarmallı DNA genomu içeren, ikozahedral kapsidli, zarfsız bir DNA virüsüdür. Parvovirüs ailesine bağlı bocavirüs genusunun bir üyesidir. Bu genusa ait diğer virüsler sığır ve köpekleri enfekte ettiği için bocavirüs ('bo' bovine:sığır, 'ca' canine:köpek) olarak isimlendirmişlerdir. İnsan bocavirüs için tek tanı yöntemi PCR'dir.

Çok sayıda çalışmada, solunum yolları örneklerinde HBoV'nin varlığını araştırmışlar ve virüsün dünya genelindeki çocuklarda yaygın olduğu görülmüştür^{53,58}. Tüm çocukluk çağında solunum yolu enfeksiyonlarının %1,8-19'undan sorumludur^{54,61}. Bebekler ile küçük çocuklarda sıklıkla solunum yolu enfeksiyonları ile ilişkili olduğu, ayrıca gastrointestinal semptomlara da yol açtığı gösterilmiştir^{53,61}. Respiratuar sinsityal virüs gibi özellikle iki yaş altı çocukları daha sık etkilemektedir⁵²⁻⁶¹. Yapılan çalışmalarda HBoV enfeksiyonu kış ve bahar aylarında daha sık görülmüştür⁵²⁻⁶¹.

HBoV ile ilişkili olan klinik semptomlar öksürük, burun akıntısı, ateş, krup ve daha nadir olmak üzere konjunktivit ve döküntüdür^{53,61}. HBoV pozitif hastaların en sık klinik tanıları, üst solunum yolu enfeksiyonu, bronşit, bronşiolit, pnömoni ve bronşiyal astım alevlenmeleridir. Arnold ve ark.'larının⁵³ yapmış olduğu bir çalışmada HBoV'ün çocuklarda astım alevlenmesi, akut otitis media ve pnömoni ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Akut hışıltısı olan çocuklarda yapılan retrospektif bir çalışmada HBoV sıklığı %19 saptanmıştır⁶¹. Sağlıklı bireylerden alınan örneklerden izole edilmemiş olması virüsün asemptomatik olarak taşınmadığını düşündürmektedir^{61,62}.

Yapılan çalışmalarda koenfeksiyon oranları %18 ile %72 arasında değişmektedir⁵².

Virusun tek başına solunum yolu enfeksiyonuna sebep olup olmadığı, koenfeksiyonların sıklığı, kliniğe etkisi, yaş ve cinsiyet dağılımı, mevsimsel özellik gösterip göstermediği gibi konular hala tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Sağlıklı bireyler, immun yetmezlikli hastalar ve daha büyük çocuk ve erişkinlerdeki enfeksiyon sıklığı ile ilgili veri miktarı da çok azdır.

Epidemiyoloji

Akut bronşiolit tüm dünyada yaygın olarak görülür. Bronşiolit bir yaş altı çocuklarda daha sık ve şiddetli seyredir. İki yaşına kadar çocukların çoğu enfeksiyonu geçirmiştir. Bronşiolit kalabalık şartlarda yaşayan, düşük sosyoekonomik seviyesi olan ailelerde, sigara dumanına maruz kalan ve anne sütü almamış erkek çocuklarda sık görülür. Mevsimsel bir hastalıktır, sonbaharda başlar ilkbahar ortalarına kadar devam eder⁶⁴.

Bronşiolitin epidemiyolojik özellikleri RSV'ninkine paralellik gösterir. Respiratuar sinsityal virüs salgınlarının genellikle kasım-aralık aylarında başladığı, ocak-şubat aylarında doruk noktaya ulaştığı ve mart-nisan aylarında bittiği görülmüştür⁶⁷. Respiratuar sinsityal virüs enfeksiyonun en sık olacağı dönemin önceden tahmin edilmesi güçtür⁶⁶. Bir yaşın altında alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle hastane yatışların en büyük nedenidir⁶⁸. Çocukların tamamına yakını iki yaşına geldiklerinde en az bir kez RSV ile enfekte olmuşlardır^{69,70}. RSV enfeksiyonlu çocukların yaklaşık %20-30'unda bronşiyolit tablosu oluşmakta ve %2-3 kadarı da bir yaş altında hastaneye yatmaktadır⁷¹. Kronik akciğer hastalığı, konjenital kalp hastalığı, doğuştan veya kazanılmış

immün yetmezlikler, kreş bakımı, pasif sigara içiciliği, kalabalık ev ortamı, erkek cinsiyet, reaktif havayolu varlığı bronşiolit sıklığı ve ciddiyetini arttırır⁷². Prematüre süt çocukları ve bronkopulmoner displazisi olan çocuklarda RSV enfeksiyonuna bağlı hastaneye yatış hızı zamanında doğan ve sağlıklı çocuklarınkinin 5 katıdır. Bu hastaların büyük bir çoğunluğunda 28. gestasyonel haftadan sonra geçen maternal antikörlerin eksikliği, immatür immün yanıt, küçük bronşioler ve düşük pulmoner rezervle birlikte iyi gelişmemiş akciğerler suçlanmaktadır⁷³.

İnsan metapnömovirüs epidemiyolojisi RSV epidemiyolojisine benzerlik göstermektedir⁷⁴. İnsan metapneumovirüs enfeksiyonu da RSV gibi 2 yaş altı çocuklarda özellikle süt çocukluğu döneminde siktir. Hastaneye yatış en çok 6-12 ay arasında görülür⁴⁸. Hastaneye yatışın en çok bu yaş grubunda görülmesinin bu yaş aralığında maternal antikör düzeyinin düşmesine bağlı olduğu düşünülmektedir. Respiratuar sinsityal virüs bronşiolitinde olduğu gibi erkek cinsiyet hMPV enfeksiyonu için risk faktörüdür⁷⁵. İnsan metapnömovirüs bronşioliti nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların %30-85'inde altta yatan astım, erken doğuma ikincil kronik akciğer hastalığı, konjenital kalp hastalığı gibi altta yatan hastalıkların olması RSV'de olduğu gibi hastaneye yatış riskini arttırdığını düşündürmektedir⁷⁵. Respiratuar sinsityal virüsten farklı olarak hMPV'e bağlı ASYE ile hastaneye yatırılan hastalarda altta yatan kronik hastalık oranının daha yüksek olduğu görülmüştür. Çok merkezli, prospektif bir çalışmada hastaneye yatırılan 5 yaşından küçük çocukların hMPV ile enfekte olanlarında %54, RSV ile enfekte olanlarında %29 oranında altta yatan hastalık saptanmıştır⁷⁶.

İnfluenza aktivitesi aralık ayı sonu ve mart ayı başı arasında doruk noktaya ulaşmaktadır⁷⁷. İnfluenza enfeksiyonlarında bronşiolit nedeniyle sıklıkla 6-23 ay arası çocukların hospitalizasyonuna gerek duyulur⁷⁸. Dört yaşından küçük altta yatan hastalığı olmayan çocuklarda hospitalizasyon hızı 1000'de 1 iken altta yatan hastalığı olanlarda 1000'de 5'tir⁷⁷.

Epidemiyolojik çalışmalar PIV1 ve 2'nin sonbahar aylarında, PIV 3'ün ise yıl boyu aktivitesini sürdürmekle birlikte özellikle ilkbahar aylarında enfeksiyona yol açtığını göstermiştir²¹. Parainfluenza virüs 3 yaşamın ilk 6 ayında bronşiolitin önemli etkenlerinden birisidir. Parainfluenza virüs 1 ve PIV2 özellikle 2-6 yaş arasında hastaneye yatışa neden olmaktadır¹⁷.

Rhinovirüs enfeksiyonları sonbahar ve ilkbahar aylarında bronşiolit nedenidir^{3,79}. Rhinovirüsler atopik bireylerde ve daha büyük çocuklarda enfeksiyon yapar^{79,80}. Adenovirüsler nadiren salgınlara yol açsalar da özel mevsimsel dağılımları yoktur³⁵.

İnsan bocavirüs ile ilgili yapılan çalışmalarda^{7,59,61} genellikle kış ve bahar aylarında görülmekle birlikte bazılarında virüsün yıl boyu hastalığa yol açtığı saptanmıştır. Allander ve ark.'nın⁶² hırıltılı çocuklarda yaptığı bir çalışmada bu vakaların yıl boyunca görüldüğü belirlenmiştir. Bastien ve ark.'nın⁶² Kanada'da yürüttükleri çalışmalarında HBoV için herhangi bir mevsimsel özellik göstermeyip, HBoV aktivitesinin tüm yıl boyunca sürdüğü tesbit etmişlerdir. X. Lu ve ark.'nın⁶³ Tayland'da yaptıkları bir çalışmada HBoV enfeksiyonlarının %75'inin Şubat ve Mart aylarında ortaya çıktığı gözlenmiştir. İnsan bocavirüs genellikle 2 yaş altındaki çocuklarda tespit edilmiştir^{56,62}. Bazı çalışmalarda 6 aylıktan küçük çocuklarda HBoV'e daha düşük oranlarda rastlanmıştır, bu da anneden geçen antikorların koruyuculuğuna bağlanmıştır^{57,58,62}.

Sigara içen annelerin çocuklarının veya pasif sigara içimine maruz kalan süt çocuklarının solunum yolu enfeksiyonları açısından daha fazla risk taşıdıkları gösterilmiştir. Annenin gebeliği sırasında sigara içmesi, bebeğinin solunum yollarının daha dar olmasına neden olmaktadır^{81,82}. Erkek çocuklarda hava yollarının çapı kız çocuklardan daha dar olması nedeni ile bronşiolit erkeklerde hem daha sık hem de daha ağır seyretmektedir⁸³. Evde yaşayan sayısının fazla olması ve kreşe gitmek daha sık ve daha fazla viral yüke maruz kalınması nedeni ile alt solunum yolu enfeksiyonu riskini artırır⁸⁴.

Patofizyoloji

Bronşiolit patogenezinden küçük hava yollarının epitelyal hücrelerindeki akut inflamasyon, ödem, nekroz, mukus üretiminde artış ve bronkospazm sorumludur^{9,20}. Virüsler doğrudan enfeksiyona bağlı olarak havayolu epitel hücresi nekrozu ya da dolaylı olarak havayolu ve akciğerlerde üretilen proenflamatuar yanıt ile hava yolunda hasar yapabilirler. Bronşiyal epitel, etkenin hedef dokusudur. Epitelin virüsler tarafından invazyonundan sonra inflamasyon ve epitel nekrozu oluşur. Dejenere olan silyalı epitelin sekresyonları üst solunum yollarına taşıma fonksiyonunun bozulması nedeni ile sekresyonlar lümen içinde birikir. Submukoza ve adventisya oldukça ödemlidir, aşırı mukus

sekresyonu vardır. Solunum yolunda ödem, nekrotik döküntüler, siliyaların kaybı ve artmış mukus yapımının hepsi bronşiyol lümende tıkanmaya neden olur. Kısmi solunum yolu tıkanması küçük hava yollarında 'check-valve' mekanizması ile havalanma fazlalığına neden olurken, tam tıkanmalar atelettazi ile sonuçlanır^{2,8,9}. Epitel hücrelerinde viral replikasyonu takiben enflamatuar mediyatör salınımı başlar. Virüsün alveoler makrofajları ve nötrofilleri uyarması ile TXA2 (tromboksan A2) ve LTB4 (lökotrien 4) salınımı sonucu bronkokonstrüksiyon ve kemotaksis oluşmasına neden olur. Bir viral hastalık esnasında oluşan bronkokonstrüksiyonun derecesi kişiler arasında farklılık gösterebilir^{8,85}. Tüm bu aşamalar normal gaz alışverişini bozarak erken dönemde hipoksemiye ve hastalığın şiddetlenmesi ile karbondioksit birikimine yol açmaktadır⁸.

Etkilenen akciğer dokusunun histolojik incelemesinde solunum yolu epitelinin nekrozu, peribronşiyal dokularda monositik inflamasyon ve ödem, distal havayollarında mukus ve fibrin tıkaçları görülür. İyileşme bronşiyal epitelin rejenerasyonu ile 3-4 gün içerisinde başlar. Ancak siliyer yapının normale dönmesi için yaklaşık 2 hafta gereklidir⁶⁴.

Erişkinlerle kıyaslanıldığında çocuklarda solunum sorunlarının gelişimini kolaylaştırıcı bazı etmenler vardır. Bu etmenler arasında; çocuklarda erişkinlere göre üst ve alt hava yollarının daha dar olması, bronşiyoller ve alveollerin sayılarının az olması, solunum mukozasının daha gevşek ve müköz bezlerin sayısının daha fazla olması, kollateral ventilasyonda önemli olan kohn deliklerinin bebeklerde sayıca az olması, çocukların metabolizma hızlarının ve oksijen tüketimlerinin daha yüksek olması sayılabilir⁸.

Virüslerle karşılaşan çocukların tümünde alt solunum yolu enfeksiyonu gelişmemektedir. Burada viral patojenin oluşturduğu hücresel hasar ile konağa ait anatomik ve immünolojik faktörler önemli rol oynamaktadır^{3,69}. Bronşiolit etiyopatogenezinde genetik yatkınlıkta önemlidir. Virüs solunum yolu epiteli ile ilk karşılaştığında erken konak yanıtı başlar. Karşılaşma viral spesifik reseptörler, Toll-like reseptörler (TLR) aracılığıyla ve bunu takiben interferonların (IFN- α/β) salınmasına yol açan hücre içi sinyallerle gerçekleşir. Tip 1 IFN enfekte hücrede viral çoğalmayı engellemek için otokrin mekanizmalar ve komşu hücreye bulaşı engellemek için parakrin mekanizmaları kullanır. IFN- α/β RNA bağımlı protein kinaz, 2',5'- oligoadenilat sentetaz, ve Mx

proteinlerinin transkripsiyonunu arttırarak viral proteinlerin sentezini ve viral nukleoproteinlerin nukleusa transportunu engeller⁸⁵. Tümör nekrosis faktör alfa (TNF- α) otokrin yolla enfekte hücrelerin yıkımına neden olduğu gibi apoptozise de aracılık eder. Enfekte epitelden kemokinlerin salınmasıyla makrofaj, nötrofil, T hücre ve doğal öldürücü hücre gibi enflamatuar hücreler enfeksiyon bölgesine göç eder. İnterselüler adezyon molekülü 1 (Intercellular Adhesion Molecule, ICAM-1) ve vasküler hücre adezyon molekülü 1'in (Vascular Cell Adhesion Molecule, VCAM-1) ekspresyonu ve epitel hücreleri tarafından viral antijenlerin sunulması enfekte hücreler ve enflamatuar hücrelerin etkileşimini kolaylaştırır. Virüslerin çoğu bu ilk özgül olmayan antiviral yanıtta kurtulmayı başarır. Enflamatuar hücrelerden salınan IFN- γ ve interlökin 12 (IL-12) aracılığıyla antijen sunan hücreleri aktive edilerek adaptif immün yanıt başlatılmış olur.

Respiratuar sinsityal virüs kompleks bir immün yanıt uyarır. Farklı T hücre alt grupları ve farklı RSV proteinlerinin RSV enfeksiyonunun patofizyolojisi üzerine etkilerinin saptanması için hayvan modelleriyle yapılan çalışmalarda hücresel yanıt ve viral proteine göre farklı klinik sonuçların geliştiği görülmüştür⁸⁷. Hücresel immünite RSV'ye karşı konak savunmasına katkıda bulunmakla birlikte sonuçta pulmoner inflamasyona yol açan patolojik sürece de neden olabilmektedir. Respiratuar sinsityal virüse karşı T lenfosit yanıtının regülasyonunda enfeksiyonun klinik sonucunun belirlenmesinde kritik önem taşır. Anormal T hücre regülasyon mekanizmaları hiperaktif IgE yanıtı ve artmış akciğer infiltrasyonuna yol açabilir⁸⁸. Respiratuar sinsityal virüs ile enfekte bireylerin solunum yolu sekresyonlarında doku hasarına da yol açabilen nötrofil ve eozinofil kemotaksisinin mediatörleri olan interlökin 8 (IL-8), RANTES (regulated on activation, normal T cell expressed and secreted), makrofaj inflammatuar protein 1alfa (MIP-1 α) saptanmıştır. Respiratuar sinsityal virüs spesifik T hücrelerden salınan primer sitokinin interferon gama (IFN- γ) olması da T helper 1 hücrelerinin hastalığa katkısını desteklemektedir⁸⁸.

Respiratuar sinsityal virüs bronşiyolitinin şiddetli formları akciğerlerdeki viral çoğalmanın büyüklüğünden daha çok aşırı immün yanıtla bağlı olarak ortaya çıkar. Risk faktörlerinden herhangi birisi veya altta yatan hastalık olmaksızın RSV'ye bağlı ağır ASYE gelişen hastalarda genetik yatkınlığa ilişkin çalışmalar yapılmıştır. IL-4 ve IL-4 reseptörü spesifik allellerinin, IL-10, IL-9 ve tümör nekrosis faktör alfa (TNF- α) gen lokuslarındaki varyantların, surfaktan A

ve D spesifik allellerinin, kemokin reseptör CCR5 varyantlarının hastalığın daha ağır formu ile ilişkisi saptanmıştır^{89,90}.

Klinik

Hastaların çoğunluğu hastalık öncesinde hafif üst solunum yolu hastalığı olan daha büyük çocuklar veya erişkinler ile temas öyküsü vardır. Temastan sonra kuluçka süresi viral etkenlere göre değişir. İlk bulgular seröz burun akıntısı, hapşırık, iştahsızlık, öksürük, subfebril veya çok yüksek olabilmele birlikte genellikle 38,5-39°C arası ateş gibi üst solunum yolu enfeksiyonu şeklinde başlar^{2,8}.

Üst solunum yolu enfeksiyonu semptomlarının başlamasından yaklaşık 1-3 gün sonra hızlı solunum, hışıltı, öksürük, beslenme güçlüğü ve dispne gibi alt solunum yolu enfeksiyon bulguları oluşmaya başlar. Hastalığın ilerlemesi ile burun kanadı solunumu, interkostal ve subkostal çekilmeler oluşur. Semptomlar 2-3 günde pik yapar, eğer hastalık hafif ise, bu semptomlar daha fazla ilerlemez ve 7-10 gün içerisinde giderek azalır, ancak öksürük iki-üç hafta siliyaların rejenerasyon zamanına kadar sürebilir. Küçük süt çocuklarında hastalığın erken döneminde apne görülebilir⁹². Apne nadiren birkaç günden daha fazla sürer ve bunların yaklaşık % 10 entübasyon ve mekanik ventilasyon gerektirir⁹³.

Süt çocuklarında distal havayolu çaplarının küçüklüğü nedeniyle hışıltı daha sıktır. Hızlı solunum her zaman hipoksemi ve karbondioksit birikimi ile korele olmadığı için pulse oksimetre kullanılmalı ve noninvaziv karbondioksit ölçümü yapılmalıdır. Hızlı solunum olmaması süt çocuğunda ASYE olmadığı yönünde önemli bir göstergedir⁹⁴. Akciğerlerin havalanma artışına ya da kalp yetmezliğine bağlı karaciğer ve dalak aşağıya doğru itilir ve ele gelebilir^{8,9}. Bazı süt çocuklarında ASYE bulgularının yanı sıra rinit, konjonktivit, otitis media eşlik edebilir. Ağır vakalarda siyanoz görülebilir, bronşiyoler obstrüksiyon tam olduğunda solunum sesleri çok zorlukla duyulur⁸.

Bastien ve ark.'nın⁶² çalışmalarında HBoV saptanan hastalarda %78 öksürük, %67 ateş, %28 gribal semptomlar, %44 boğaz ağrısı,%22 baş ağrısı, %17bulantı, %11 kas ağrısı saptanmıştır. Chuang ve ark.'nın⁹⁵ yaptıkları çalışmada HBoV saptanan hastaların ortak klinik belirtilerinin öksürük, ateş ve burun akıntısı olduğunu görmüşler. Yan Hua-Jie ve ark.'nın⁹⁶ yaptıkları

çalışmada en sık öksürük, ateş, hırıltı saptamışlar. İnsan bocavirüs ve RSV ile enfekte hastalar arasında hırıltı sıklığında anlamlı bir fark saptanmamış.

Farklı virüslerin sebep olduğu bulguların klinik olarak ayırd edilmesi güçtür. Solunum yolu virüsleri genel olarak aynı aylarda ve enfeksiyona yatkın popülasyonda hastalığa neden olduğu için koenfeksiyonlar sık görülür. Bununla birlikte koenfeksiyonların daha ciddi hastalığa yol açıp açmadığı tartışmalıdır. Özellikle RSV, influenza ve hMPV'nin karşılaştırıldığı çalışmalarda dispne, hipoksemi, beslenme güçlüğü ve hospitalizasyon ihtiyacının RSV enfeksiyonunda daha sık olduğu görülmüştür^{97,98}.

Tanı

Bronşiolit tanısı klinik bulgularla koyulur⁹¹. İki yaşın altındaki çocuklarda burun akıntısı, öksürük, ateş gibi üst solunum yolu enfeksiyonu bulgularının olması, hırıltı, ronküs, ekspiryumda uzama gibi alt solunum yolu enfeksiyonu bulgularının olması ve takipne, interkostal, subkostal çekilme gibi artmış solunum gayretini gösteren bulgulardan en az birinin olması bronşiolit tanısını destekler⁴. Hekim tanı koyarken öykü ve fizik muayene ile hastalığın şiddetini de belirlemelidir⁸⁵.

Ağır bronşiolitli olanlarda ve beklenmedik klinik seyir gösteren hastalar dışında rutin tetkik yapılması önerilmez²⁰. Bronşiolitli çocuklarda beyaz küre sayısı genellikle normal yada hafif yüksek olabilir.

Klinik ve radyolojik olarak akut bronşiolit düşünülen hastalarda etkenin gösterilmesi için rutin serolojik incelemeler ve virüs izolasyonlarının yapılması önerilmemekle birlikte hastaneye yatırılan hastalarda gereksiz antibiyotik kullanımının azaltılması, hastalığın nozokomiyal yayılımının engellenmesi ve epidemiyolojik çalışma amacıyla yapılabilir. Bronşiolitte viral etkenin saptanması için, virüs antijenlerinin direkt tespiti, serolojik testler, hücre kültürü ve PCR kullanılmaktadır²⁰.

Solunum yolu virüsleri arka nazofarenks ve alt solunum yollarında bulunan epitelde çoğaldığı için solunum yolu enfeksiyonlarında örnekler sürüntüden çok nazofarengeal aspirasyon veya yıkama ile elde edilmeli ve steril bir kaba alınmalıdır. Bu örnekler için transport besiyerine gerek yoktur. Viral kültür için uygun transport ve depolama ısı 4°C'dir. Bir çok virüs bu ısıda 2-3 gün stabildir. Örnekler daha uzun süre saklanacaksa -70°C'de saklanmalıdır⁹⁹.

Kültür: Viral kültür diğer yöntemlere göre altın standart yöntem olup, yüksek oranda hassas ve özgüldür¹⁰². Ancak kullanımı pratik değildir. Viral kültür çabuk sonuç vermemesi, tecrübeli bir ekip ve iyi bir laboratuvara gereksinim duyulması nedeniyle dezavantajlar taşımaktadır. Modifiye bir kültür yöntemi olan Shell vial yönteminde örnekler ince tabaka halindeki hücre dizileri üzerine santrifüjle yerleştirilir ve 1-2 günlük inkübasyonun ardından monoklonal antikor ile viral antijen boyanır. Virüslerin saptanma sürelerini kısaltan ve saptanma oranlarını arttıran bir yöntemdir. Solunum yolu virüsleri için duyarlılığı %92-100 arasında değişmektedir¹⁰⁰. İnsan bocavirüs için geliştirilmiş bir kültür yöntemi henüz yoktur.

Antijen saptama testleri : Antijen tayini nazal veya nazofarengial salgılar ve bronkoalveolar lavaj sıvısından yapılabilmektedir. Alınan örneklerde yeterli sayıda enfekte hücre olması gerekmektedir. Direkt floresan antikor (DFA) ile 30-45 dakika, indirekt floresan antikor (IFA) ile 2-3 saat ve enzim immunoassay (EIA) ile 2-4 saatte sonuç alınabilir. Kullanılan kitin markasına ve örneğe göre değişmekle birlikte RSV için DFA yönteminin duyarlılığı %80-97, EIA yönteminin duyarlılığı %57-94, özgüllüğü %73-100, enzim bağlı immün assay (Enzyme linked immuno assay, ELISA) yönteminin duyarlılığı %71-91, özgüllüğü %87-100'dür⁹⁷. İnfluenza virüs, A ve B, PIV 1, 2, 3 ve adenovirüs için DFA ve IFA yöntemlerinin duyarlılığı %29-100 arasında değişmektedir⁹⁷. hMPV için IFA duyarlılığı %73, özgüllüğü %97'dir¹⁰¹. Yapılan bir çalışmada¹⁰² HBoV tanısında duyarlılığın ELISA ile %97,7 buna karşın RT-PCR %99,7 olarak saptanmış. İnsan bocavirüsün tanısında ELISA, Western Blot, immünfloresan yöntemleri kullanılmaktadır.

Serolojik testler: Kompleman fiksasyon, hemaglutinasyon inhibisyon ve nötralizasyon yöntemleriyle serumda influenza virüs ve RSV antikorları tespit edilebilir. Antikorların geç oluşması nedeniyle ve süt çocuklarında antikor yanıt gelişmeyebileceği için erken dönemde tanısal önemi azdır. Akut ve konvalesan dönemde alınan serumlarda antikor titresinde dört kat ve üzeri artış tanıda esastır¹⁰.

Moleküler testler : Moleküler amplifikasyon yöntemleri özellikle kültüre göre daha hızlı ve ekonomiktir. Test için canlı mikroorganizmaya ihtiyaç duyulmamaktadır. Özellikle birçok viral etkenin aynı anda saptanmasını sağlayan multipleks PCR yöntemleri geliştirilmiştir. Duyarlılık ve özgüllüğü

yüksektir. Altı saat gibi kısa sürede sonuç vermesi nedeni ile hastalığın yönetimi ve enfeksiyon kontrolü açısından da PCR avantaj sağlamaktadır^{103,105}. İnsan bocavirüsün tanısında PCR kullanılmaktadır⁶².

Radyoloji : Akut bronşiolitte rutin akciğer grafisi çekilmesi önerilmemektedir. Ciddi bronşiolit düşünülen hastalarda, beklenen düzeyde iyileşme olmuyorsa veya başka bir tanıdan şüpheleniliyorsa akciğer grafisi çekilmesi önerilmektedir. Akciğer grafisinde havalanma artışı, peribronşial belirginleşme, interstisyel infiltrasyon postobstruktif atelektazilere bağlı gezici yama şeklinde infiltrasyonlar görülebilir. Akciğer grafisinde anormal bulguların varlığı ile hastalığın ciddiyeti arasındaki ilişkiyi gösteren yeterli veri yoktur^{3,86}. Bronşiolit alveolar boşluk hastalığı olmadığı için alveolar infiltrasyon (konsolidasyon) varlığında sekonder bakteriyel enfeksiyon düşünülmelidir.

Ayırıcı Tanı

Akut bronşiolitin en sık karıştığı hastalıklardan birisi astımdır. Ayrıca gastroözefageal reflü, kistik fibrozis, konjenital kalp anomalileri, vasküler halka, trakeomalazi, bronkomalazi, yabancı cisim aspirasyonu, konjenital bronş anomalileri, primer silier diskinezi, bronkopulmoner displazi, bronşiektazi, mikoplazma enfeksiyonları, viral pnömoniler ve boğmaca bronşiolitle karışabilir. Tüm hışıltı yapan nedenler de bronşiolit ayırıcı tanısında düşünülmelidir¹⁰⁶.

Trakeobronkomalazi ve vasküler anomaliler gibi konjenital malformasyonlar düşünüldüğünde direk laringoskopi, fleksible bronkoskopi, ekokardiyografi (EKO) ve manyetik rezonans anjiyografi incelemeleri ile ayırıcı tanı yapılabilir.

Beslenmeden sonra oluşan hışıltı, sık kusmalar, belirgin gece semptomları aspirasyon sendromları, gastroözefageal reflü (GÖR), trakeoözefageal fistül (TÖF) için özellikle uyarıcı olmalıdır. GÖR tanısında en güvenilir yöntem pH-metre ile ösofagus alt ucundaki pH değişikliklerinin 24 saat süre ile kaydedilmesidir¹⁰⁷. TÖF'ün yol açtığı aspirasyonda ani siyanoz, öksürük ve izleyen hışıltı öyküsü alınır. Ösofagus mide duodenum grafisi ve bronkoskopi yardımıyla TÖF gösterilebilir.

Çok sayıda geçirilmiş ASYE öyküsü olan, fizik muayenesinde gelişme geriliği, çomak parmak ve/veya göğüs deformitesi saptanan hastalar kistik fibrozis, alfa-1 antitripsin eksikliği, konjenital kalp hastalığı, bronkopulmoner

displazi, bronşiektazi ve immün yetmezlik için araştırılmalıdır¹⁰⁸. Ayırıcı tanı için immünglobulin düzeyleri, ter testi, alfa-1 antitripsin düzeyi, ekokardiografi, yüksek çözünürlüklü toraks tomografisi planlanmalıdır.

Yabancı cisim aspirasyonu özellikle 8 ay-4 yaş arası çocuklarda görülür¹⁰⁷. Hastalar öksürük ve öğürmenin de eşlik edebildiği ani başlangıçlı hışıltı ile başvururlar. Fizik muayenede bölgesel hışıltı saptanabilir. Akciğer grafisinde tek taraflı havalanma fazlalığı, mediastinal kayma, atelektazi gibi bulgular görülebilir. Çoğu ilk 24 saatte tanı almakla birlikte bu süre bir haftaya kadar uzayabilir. Tanı ve tedavi için bronkoskopi kullanılır.

Bronşiolitli Hastanın İzleminde Genel İlkeler: Hastalığın Derecelendirilmesi:

Tablo 1: Bronşiolitte Klinik Skorlama

	1	2	3	4
DSS	<30	30-45	45-60	>60
Hışıltı	Yok	Ekspiryumda stetoskopa	Ekspiryumda stetoskopsuz	İnspiryum ve ekspiryumda
Retraksiyon	Yok	İnterkostal	Trakeosternal	Burun kanadı
Genel durum	Normal	Hafif huzursuz	Huzursuz ve beslenmede azalma	Bilinç değişikliği ve beslenememe

DSS: Dakika Solunum Sayısı

Hastalık şiddetinin ve tedavi yaklaşımlarının etkinliğini değerlendirmek için genel durumu, Dakika Solunum Sayısı (DSS), hışıltı ve retraksiyonları dikkate alan bir skorlama sistemi kullanılır (Tablo 1). Apne varsa skorlama yapılmaksızın ağır kabul edilir. Bu skorlama sistemi hem hastalığın şiddetini belirlemede hem de tedaviyi planlamada önemlidir (3).

Bu skorlama sistemine göre:

Hafif hastalık (1-3): Hastada DSS 45'in altında, ronküsler sadece stetoskopa ve ekspiryum sonunda duyulabilir, retraksiyon yoktur.

Orta hastalık (4-8): Hastada DSS 45-60, hışıltı stetoskopsuz ekspiryumda

duyulabilir. Hastada retraksiyon vardır, siyanoz yoktur.

Ağır Hastalık (9-12): Hastada DSS 60'ın üstündedir, stetoskopsuz duyulabilen hışıltı vardır. Hastada siyanoz, dehidratasyon ve ciddi solunum sıkıntısı vardır. Hastada apne varsa skorlama yapılmaksızın ağır olarak kabul edilir.

Hastaneye sevk ölçütleri: AB'li hastada aşağıdaki bulgulardan birinin olması, hastaneye sevkini gerektirir ^{2,20,108}.

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

Hastaneye yatış ölçütleri: AB'li hastada aşağıdaki bulgulardan birinin olması hastaneye yatışını gerektirir ^{2,20,108}.

- Ağır bronşiyolitler
- Toksik görünümlü bebekler
- Takipnesi olan (solunum sayısının 2 aylık ve daha küçük hastalarda 60/dakika, 3-11 ay arası 50/dakika, 1-5 yaş arasında 40/dakikanın üzerinde olması)
- Oral alımı yetersiz olanlar
- Altta yatan kardiyopulmoner hastalık, immünyetmezlik olan bebekler
- Akciğer grafisinde atelektazi, konsolidasyon varlığı
- Sosyal endikasyon
- 35 haftadan küçük doğanlar veya 3 aydan küçük bebeklerde hastalık hızlı ilerleyeceği ve daha ağır seyredeceğinden, bu bebeklerin hastaneye yatış endikasyonlarında daha dikkatli olunmalıdır.

Tedavi

Akut bronşiyolitinin tedavisi destekleyici olup hastanın hidrasyonunun ve oksijenizasyonunun sağlanması ve komplikasyonlar açısından yakından izlenmesini içerir. Hafif olguların çoğunda tedavi gerekmez ya da ayaktan tedavi edilir. Orta ve ağır akut bronşiyolitli hastaların tedavisi hastaneye yatırılarak yapılmalıdır^(2,9). Şimdiye kadar hastanede ya da yoğun bakım ünitesinde kalış süresini kısaltmış olduğu gösterilen hastalığa özgü bir tedavi şekli bulunamamıştır^{4,109} (Şekil 1).

Destekleyici tedavi

Ayaktan tedavi edilen hastaların yakınlarına hastalık hakkında bilgi verilmeli, klinik bozulmanın belirti ve bulguları anlatılıp, bunlar görüldüğünde tekrar değerlendirilmesi gerektiği anlatılmalıdır. Bronşiolit bulaştırıcılığı yüksek bir hastalık olduğu için aileye gerekli önlemler anlatılmalı çocuk olabildiğince izole tutulmalıdır. Solunum yollarına iritan etkileri nedeni ile evde sigara içimi kesinlikle yasaklanmalıdır¹¹⁰.

Solunum fizyoterapisinin klinik olarak yararı gösterilememiştir ve rutin olarak kullanılmamalıdır¹¹¹. Aşırı fizyoterapi küçük, dispneik süt çocuklarında zararlı olabilir, öksürük kesici ve mukolitik ilaçlar önerilmez^{4,112}. Antibiyotik, antihistaminik, oral dekonjestanlar, nazal vazokonstriktörlerin tedavide etkisi yoktur. Salbutamol süspansiyonun iyileştirici etkisinin bulunmadığı gösterilmiştir. Buhar tedavisi, iritan bir etki yaparak refleks bronkokonstriksiyona yol açacağından yapılmaz⁵.

Beslenme ve sıvı tedavisi

Hidrasyonun sağlanması ve beslenmesinin devamı çok önemlidir, tolere edebildiği sürece beslenmeye devam edilir. Özellikle anne sütünün devamı çok önemlidir. Solunum sayısı 60/dakikanın üzerindeyse, oksijen tedavisine karşın, beslenme sırasında oksijen saturasyonu %90'ın altına düşüyorsa, persistan kusmalarda, emme, yutma ve nefes alma eşgüdümlü yapılamıyor ise, beslenmeyle solunum sıkıntısının artması durumlarında aspirasyon riski nedeniyle intravenöz sıvı tercih edilmelidir. Bu bulgular düzelince en kısa sürede yeniden ağızdan beslenmeye başlanmalıdır. Bu bebekler kalp yetmezliği, dehidratasyon ve uygunsuz antidiüretik hormon sendromu açısından takip edilmelidir^{20,109,111}.

Oksijen tedavisi

Hastalığın ağırlığının belirlenmesinde ve izleminde oksijen saturasyonunun izlenmesi gerekmektedir. İzlem yaygın olarak kullanılan nabız oksimetresi ile yapılabilir. Oksihemoglobin disosiyasyon eğrisine göre oksihemoglobin saturasyonu (SpO₂) %90'ın üzerinde iken parsiyel oksijen basıncında (Pao₂) büyük artış olsa da Spo₂'de az miktarda yükselme görülür. Spo₂ %90'ın altında iken ise Pao₂'daki küçük düşüşler Spo₂'de büyük düşüşlere sebep olur. Bu nedenle Spo₂ %90'ın üzerinde olan, dispne ve beslenme

güçlüğü olmayan süt çocuklar oksijen desteği ile Pao₂'nin artırılmasında çok az fayda göreceği için daha önce sağlıklı olan süt çocuklarında SPO₂ %90'ın altına düştüğünde oksijen verilmesi önerilmektedir ^{20,91}. Ancak ateş, asidoz varlığı ve bazı hemoglobinopatilerde Spo₂ %90'ın üzerindeyken Pao₂'de büyük düşmeler olabileceği için bu hastalarda daha yüksek Spo₂ değerleriyle oksijen desteğine başlanabilir. Ayrıca prematür veya erken doğum öyküsü ve bronkopulmoner displazisi olan süt çocuklarına ve hemodinamik olarak önemli konjenital kalp hastalığı olan hastalara da daha erken oksijen desteği verilebilir.

Bronkodilatatör tedavi

Bronkodilatatörler bronşiyolit tedavisinde en yaygın kullanılan ilaç grubu olmalarına rağmen, tedavideki yerleri tartışmalıdır. Bu grupta alfa/beta adrenerjik ajanlar (epinefrin), β_2 selektif adrenerjikler (salbutamol) ve antikolinerjikler (ipratropium bromid) sayılabilir.

a) β_2 -agonistler: Hafif ve orta ağırlıktaki bronşiyolitlerde klinik skoru düzeltmede kısa süreli orta derecede etkili olduğu, fakat oksijen saturasyonunu düzeltme, hastaneye yatışı engellemede ve hastaneden çıkmayı kolaylaştırmada iyileştirici etkisinin olmadığı gösterilmiştir ^{9,113}. Bazı araştırmacılar, hava yolu obstrüksiyonunun primer olarak bronşiyollerdeki hücresel artık nedeniyle oluştuğuna ve bu nedenle bronkodilatatörlerin klinik seyir üzerinde az etkisi olduğuna inanırken, diğerleri bronkodilatatörlerin kullanımının ekspiratuvar akımı iyileştirdiğine inanmaktadırlar ^{113,114}. Nebulize salbutamol ile hastaların klinik skorlarının düzeldiğini gösteren çalışmalar da vardır ¹¹⁵. Bu nedenle inhale salbutamol tedavisinin bazen hipoksiyi ve solunum sıkıntısını artırıcı etkisi de olduğu bilindiğinden hışıltısı olan hastalarda tek doz denenebilir, fayda görmüyorsa tekrarlanmamalıdır ^{4,8,20}. Bronşiyolit atağı ile başvuran hastaya inhale salbutamol uygulanmasından sonra klinik skorda en az 2 puan düzelmeye sağlanması yarar gördüğü şeklinde değerlendirilir, bu hastalar eve gönderilirken tercihen inhalasyon/nebulizasyon yoluyla olmak üzere salbutamol tedavisine devam edilebilir. Ancak tedaviden fayda görmeyen hastalarda evde inhalasyon ya da oral salbutamol tedavisi önerilmemektedir ¹¹⁶.

b) Epinefrin: Rasemik epinefrin hem alfa adrenerjik etkisiyle bronşiyol duvarında vazokonstrüksiyon yaparak ödem ve mukus oluşumunu azaltır hem de β_2 -agonist etkisiyle bronkodilatör etki sağlar. Bu çift etkisinden dolayı AB

tedavisinde inhale olarak denenmeye başlanmış, ilk çalışmalarda etkisi olumlu bulunurken, daha sonraki daha geniş kapsamlı çalışmalarda inhale rasemik epinefrinin sadece kısa süreli iyileştirici etkisinin olduğu, acil poliklinikten daha çabuk taburcu edilmesine katkı sağladığı, ancak daha sonraki klinik skor, oksijen durumu, hastaneye yatış gereksinimi, hastanede yatış süresi, tekrar görülme oranı üzerine plasebo ya da albuterol tedavisinden daha etkin olmadığı gösterilmiştir¹¹⁷⁻¹¹⁹. Epinefrin bir kez verildikten 30 dakika sonra klinik skorda anlamlı bir düzelme sağlamıyorsa doz tekrarı önerilmemektedir^{109,116,120}.

c) İpratropium bromid: Orta ve ağır bronşiolitte nebulize ipratropium bromidin nebulize salbutamole benzer etkili olduğu ve plaseboya göre erken dönemde klinik skor ve O₂ saturasyonunda düzelmelerin daha iyi olmakla birlikte hastanede kalış ve hastalığın klinik seyrini etkilemediği saptanmıştır¹²¹.

Tartışmalı olan bir başka konu da hangi bronkodilatörün daha etkin olduğudur. Plasebo ve salbutamol ile epinefrin etkinliğini karşılaştıran randomize kontrollü bir çalışmada sadece ayaktan izlenen kısa süreli değerlendirilen hastalarda klinik skor oksijen saturasyonu, kalp ve solunum hızı açısından epinefrin daha üstün bulunmuş, ancak epinefrin tedavisinin akut bronşiolit yönetimindeki faydalarının tam olarak anlaşılabilmesi için geniş, çok merkezli, randomize ve kontrol gruplu çalışmalara ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir^{122,123}. Yakın zamanda yapılan bronşiolitli 703 çocuğu kapsayan çift kör randomize kontrollü bir çalışmada nebulize albuterol ile nebulize epinefrini acil servisten taburculuk süresine olan etkisi karşılaştırılmış ve albuterol uygulanan hastaların taburculuk oranının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Albuterol uygulanan hafif bronşiolitli olguların % 80 acilden taburcu edildiği görülmüş¹²⁴.

Amerikan Pediatri Akademisi akut bronşiolitte inhale bronkodilatör rutin kullanımını önermemekle birlikte bronkodilatör tedavisinden belirgin fayda gören hastalarda kullanılabileceğini belirtmektedir²⁰. Ancak hekimler rutin pratiklerinde inhale bronkodilatörleri % 53-88 arasında kullanmaktadırlar⁸⁵.

Kortikosteroid tedavisi

Akut bronşiolitte bronşiyal inflamasyonun semptomlara yol açtığı bilindiğinden kortikosteroid tedavisi de denenmiştir. Çalışmalarda, akut bronşiolit tedavisinde sistemik veya inhale kortikosteroidlerin kısa ve uzun dönemli sonuçlar üzerine iyileştirici etkisinin olmadığı saptanmıştır^{125,126}. Rutin

kullanımı önerilmemekle birlikte ağır bronşiyolit durumlarında sistemik steroid 1 mg/kg/gün, tek doz, bir kaç gün verilebilir ¹²⁶⁻¹²⁸ RSV'e bağlı alt solunum yolu enfeksiyonu olup mekanik ventilasyon ihtiyacı olan çocuklarda yapılan randomize kontrollü bir çalışmada deksametazon kullanımının klinik seyir üzerine etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Yakın zamanda yapılmış randomize kontrollü bir çalışmada deksametazon ile birlikte nebulize epinefrin tedavisi alan grupta hastanede kalış süresinin plesebo gruba göre anlamlı oranda kısaldığı saptanmıştır ¹²⁹.

Ribavirin tedavisi

Bronşiyolit için antiviral tedavinin endikasyonları tartışmalıdır. Ribavirin viral mRNA ekspresyonunu bozarak viral protein sentezini inhibe eder ¹³⁰. RSV bronşiyoliti tedavisinde ribavirin kısa dönemde hastanede kalış süresini kısalttığı ve oksijen ihtiyacını azalttığını, uzun dönemde tekrarlayan hışıltı ataklarını ve alt solunum yolu enfeksiyonlarının sayısını azalttığını destekleyen çalışmalar olmakla birlikte kontrol grubuyla bir fark olmadığını gösteren çalışmalar da vardır ¹³¹. Yapılan randomize kontrollü çalışmalarda RSV bronşiyolitli entübe bebeklerde ventilatörde kalış süresini kısalttığı, ancak mortalite üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir ¹³². Klinik yararının tartışmalı olması, uygulama güçlüğü, ilacı uygulayan sağlık personeli üzerine yan etkileri ve yüksek maliyeti nedeniyle ribavirin sadece bronşiyolit ile birlikte immün yetmezlik veya hemodinamik olarak önemli kardiyopulmoner hastalık gibi seçilmiş vakalarda erken dönemde uygulanması önerilmektedir ⁸⁵.

İnfluenza için lisans almış dört antiviral ilaç mevcuttur: amantadin, rimantadin, zanamivir ve oseltamivir. Amantadin ve rimantadin sadece influenza A için etkili iken zanamivir ve oseltamivir influenza A ve B tedavisinde kullanılabilir. Bir yaş ve üzerinde ağır enfeksiyonu olan veya influenzaya bağlı ciddi komplikasyon geliştirme riski olan hastalara antiviral tedavi önerilmektedir

40

Antibiyotik tedavisi

Antibiyotikler antiviral etkisi olmadığı bilinmesine karşın akut bronşiyolitte sık kullanılan ilaçlardır. Etkenin virüslere bağlı olduğu bilinen AB'de tedavi edici etkisi olmadığı gibi, sonradan gelişebilecek bakteriyel infeksiyonların gelişiminde de koruyucu etkisi saptanmamıştır ¹³³. AB'de antibiyotik tedavisi toksik tabloda bir hastada, yüksek ateş, akciğer grafisinde konsolidasyon,

lökositoz ve periferik yaymada sola kayma gibi bakteriyel infeksiyonu kuvvetle düşündüren bulgular varsa tüm kültürler alındıktan sonra başlanabilir ¹³⁴.

Diğer tedaviler

Nebulize %3 NaCl: Hipertonik salin inhalasyonunun bronşiolitli çocuklarda hastanede kalış süresini %26 azalttığı görülmüştür ¹³⁵. Hipertonik salinle birlikte nebulize epinefrin uygulanan çift kör kontrollü bir başka çalışmada normal salinle birlikte epinefrin uygulanan hastalara göre klinik skorda değişiklik olmamakla birlikte hastanede kalış süresinin ortalama bir gün kısaldığı gösterilmiştir ¹³⁶. Benzer başka çalışmalarda da % 3 NaCl ile % 0.9 NaCl hastanede kalış süresine etkisi araştırılmış ve % 3 NaCl alan grup ortalama 1 gün daha kısa hastane de kalmıştır ¹³⁷.

Lökotrien reseptör antagonistleri: Tekrarlayan hışıltı ataklarının patogeneğinde lökotrienlerin önemli rol üstlendikleri düşünülmektedir¹³⁸. Lökotrien reseptör antagonisti montelukastın bronşiolitin klinik seyrini etkilemediği gösterilmiştir^{139,140}. Bronşiolit sonrası reaktif hava yolu hastalığı olan infantlarda yapılan randomize kontrollü bir çalışmada ise montelukast erken dönemde semptomsuz gün sayısında artma ve gündüz öksürük şiddetinde azalma sağlamasına rağmen 8.haftada aralarındaki fark anlamlı bulunmamış ¹⁴¹.

Sürfaktan: Akut bronşiolitli hastalarda akut solunum sıkıntısı sendromu olmasa bile, sürfaktan proteini A,B ve D seviyesinin normalden düşük olduğu gösterilmiştir. Bronşiolitli süt çocuklarında sürfaktan eksikliğinin RSV enfeksiyonu sırasında enflamasyona yatkınlığa neden olduğu görülmüştür ^{142,143}. Sürfaktanın tedavide kullanılması oksijenizasyon ve ventilasyonda düzelme sağladığı, mekanik ventilatördeki akut bronşiolitli hastalarda, ventilatörde ve yoğun bakımda kalış süresi kısalttığı görülmüş. Endotrakeal yolla uygulanması nedeniyle sadece solunum yetmezliği olan süt çocuklarına uygulanması önerilmektedir ¹⁴⁴.

Helioks: Helyum (%70-80) ve oksijen (%20-30) karışımıyla elde edilen inhale helioks, yüksek akım hızlarında laminer akımı koruyarak solunum yollarındaki direnci ve solunum işini azaltabileceği, ventilasyonu düzeltebileceği düşünülmüş. Yapılan randomize kontrollü çalışmalarda entübe olmayan ağır bronşiolitlerde bu karışımın yoğun bakımda yatış süresini kısalttığı, klinik

skorda düzelmeye yol açtığı saptanmıştır⁽¹⁴²⁾. Uygulamadan sonra solunum sayısı ve oksijenizasyonda iyileşme, hastanede kalış süresinde ortalama 2 gün azalma olduğunu gösteren çalışmalar da yapılmıştır¹⁴⁵.

Rekombinant İnsan Deoksiribonükleaz-1

Primer olarak epitel hücrelerinin deskuamasyonun küçük havayollarında obstruksiyona yol açması nedeniyle RSV bronşiolitiyle hastaneye yatırılan süt çocuklarına DNase uygulanmış ancak hastaların klinik skorları üzerine etkisi olmadığı görülmüştür¹⁴⁷.

İnhale furosemid: Bronşiolitte inhale furosemid tedavisi ile akut dönemde hafif oksijen saturasyonunda ve klinik skorda düzelmeye sağlanırken uzun dönemde hastanede kalış ve hastalığın düzelmeye süresine etkisi placebo ile farklı olmamıştır¹⁴⁸.

Yapılan küçük çaplı çalışmalarla bronkodilatör ve immünmodülatör olan nitrik oksit, solunum yolu epitelinin rejenerasyonunu hızlandıran vitamin A'nın, immünmodülatör etkili IFN-alfanın, IV immünglobulinin ve rekombinant human DNase'in bronşiolit tedavisinde etkili olmadığı gösterilmiştir^{147,148}.

Korunma

Aktif Bağışıklama

İnfluenza aşısı ekim ve kasım aylarında, daha önce aşılanmamış, 6 ay-9 yaş arası çocuklara bir ay arayla iki doz, 9 yaş ve üzerindeki çocuklara tek doz uygulanır. İki hafta içerisinde koruyucu antikorlar oluşmaya başlar. Kronik akciğer hastalığı, hemodinamik olarak önemli kalp hastalığı, metabolik hastalık, hemoglobinopatisi olanlara, 6 ay-18 yaş arası uzun dönem aspirin kullanması gerekenlere, 6 aydan küçük influenza enfeksiyonu için yüksek riskli çocuklarla aynı evde kalanlara uygulanabilir.

Pasif Bağışıklama

Palivizumab (monoklonal RSV spesifik antikor) kasım veya aralık ayından başlanarak 15 mg/kg/doz intramüsküler, ayda bir kez, 5 ay uygulanır. Palivizumab profilaksisi ile birlikte yüksek riskli hastaların RSV enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatış hızlarında %39-78 oranında azalma olduğu görülmüştür^{150,151}.

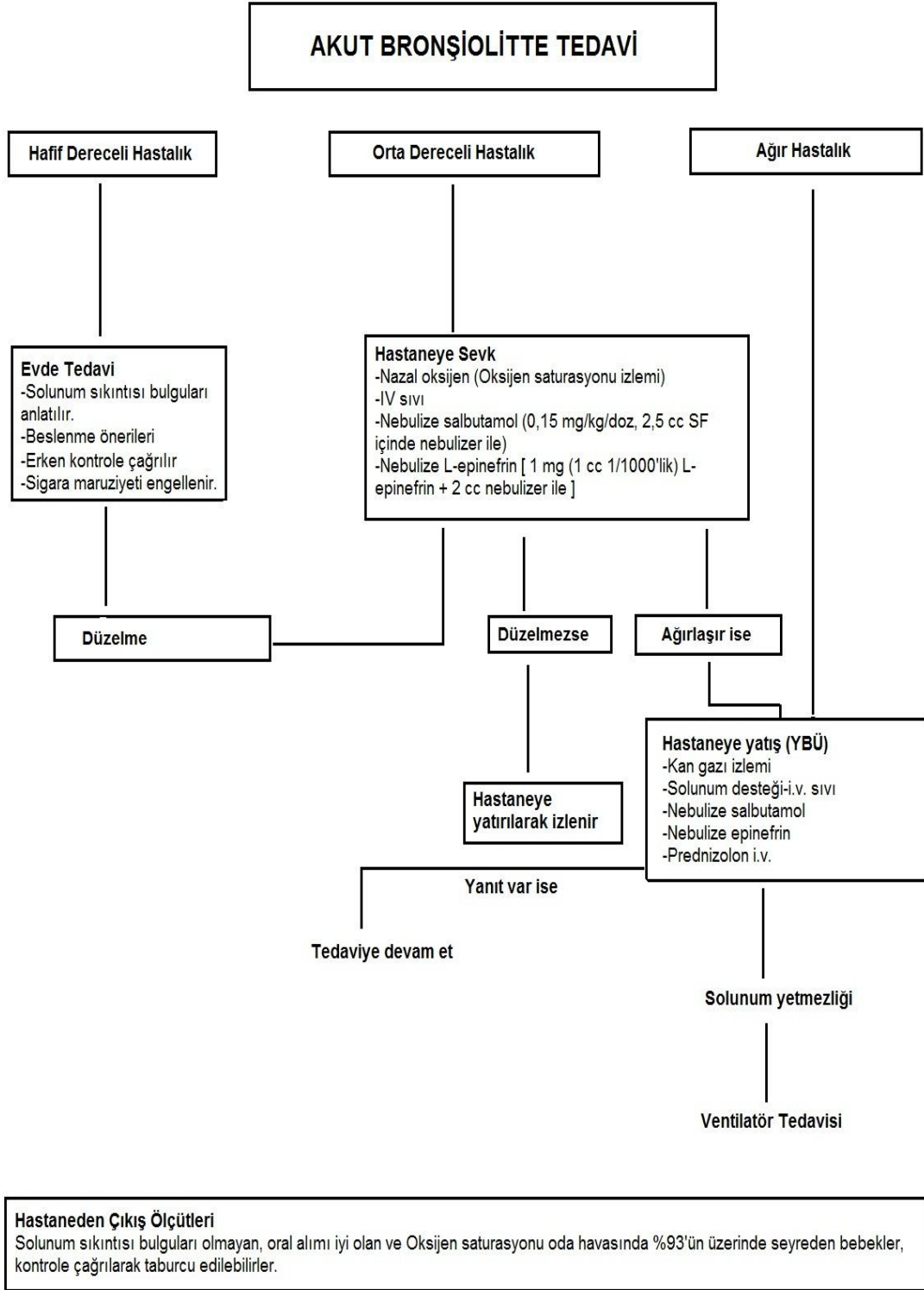
Amerikan Pediatri Akademisi palivizumab önerileri:

- 1) Gestasyonel yaşı 32 haftanın altında olanlarda kronik akciğer hastalığı olmasada palivizumabdan fayda görmektedir. Gestasyonel yaşı 28 haftanın altında olanlar ilk 12 ay içerisinde RSV sezonunda, gestasyonel yaşı 28-32 hafta arası olanlar ise ilk 6 ayda en fazla fayda görür.
- 2) Gestasyonel yaşı 32-35 hafta arası olanlar maliyeti yüksek olması nedeni ile RSV sezonunda 6 aydan küçük olan ve enfeksiyon açısından yüksek risk taşıyanlara önerilmekte.
- 3) İki yaşından küçük kronik akciğer hastalığı nedeni ile tıbbi tedavi ihtiyacı olanlar (oksijen ihtiyacı, bronkodilatör kullanımı, diüretik kullanımı, sterodi kullanımı), konjenital kalp hastalığı olup kalp yetmezliğini kontrol etmek için medikal tedavi alan ve orta-ağır derecede pulmoner hipertansiyonu olan çocuklara RSV sezonunda palivizumab önerilmektedir.

Bir diğer RSV spesifik monoklonal antikor olan MEDI-524 faz 3 aşamasındadır. İn vitro çalışmalarda palivuzumabla karşılaştırıldığında RSV F proteinine 80 kat daha fazla afinitesi olduğu ve fare modellerinde RSV titrelerini daha etkin düşürdüğü görülmüştür¹⁵².

Respiratuar sinsityal virüs büyük oranda enfekte hastanın sekresyonlarıyla direkt temas ile bulaştığı için nozokomiyal enfeksiyonların önlenmesinde hastane personeli ve ailenin el yıkamaya özen göstermesi önemlidir.

Şekil 1: Akut Bronşiolit tedavi şeması



- Klinik bulguları tipik olan bebeklerde akciğer grafisinin rutin olarak çekilmesi önerilmez.
- Bir kez verilen inhale salbutamol tedavisine (0.15 mg/kg/doz) yanıt yoksa tedaviye devam edilmez ve tekrar denenmez. Yanıt varsa gereksinim olduğu sürece belli aralıklarla tekrarlanabilir (1 saat arayla ile verilebilir).
- Resmik epinefrin preparatı ülkemizde olmadığından, epinefrin aynı dozda taşıkardi yan etkisine dikkat edilerek verilebilir.
- Ölçülü doz inhaleri ile evde tedaviye günde 4 kez 2 sıkım devam edilebilir.

Prognoz ve Komplikasyonlar

Broşiyolitın komplikasyonları arasında hipoksi, solunum yetmezliği ve hiperkapniye bağlı merkezi sinir sistemi bulguları, uygunsuz ADH salınımı, miyokardit, bronş hiperreaktivitesi ve bronşiolitis obliterans sayılmaktadır³. Bronşiolitis obliterans, özellikle terminal bronşyolları, respiratuar bronşyolları ve alveolleri tutan inflamatuar bir bozukluk sonucu gelişmektedir. Bronşiolitis obliterans viral ajanlardan özellikle adenovirüsler, Mycoplasma pneumoniae ve kızamık sonrası gelişmektedir³⁻⁶⁴. Bronşiolit en çok 1-3 ay arasında ölümlere sebep olur. Doğum ağırlığı 1500 gramın altında olan prematüre süt çocuklarında mortalite 30/100000'dir¹⁵³. Yüksek riskli çocuklarda mortalite hızı %5'e kadar yükselebilir¹⁵⁴.

Bronşiolitler sonrası tekrarlayan hışıltı atakları görülebilir. Akut bronşiolit sonrası bronş hiperreaktivitesinin (BHR) %60' lara varan oranlarda olduğu bildirilmiştir. Sık karşılaşılan solunum yolu virüsleri özellikle RSV, rhinovirüs ve PIV insanlarda alt solunum yollarına ulaştıklarında doku hasarı ve enflamasyonu başlatarak 6-7 hafta kadar sürebilen geçici hava yolu aşırı duyarlılığına neden olabilmektedir¹⁵⁵. Bronşiolit sonrası hışıltı gelişen çocukların çoğunda tekrarlayan hışıltı atakları görülmektedir. RSV bronşioliti nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların % 40-50'sinde tekrarlayan hışıltı atakları saptanmıştır¹⁵⁶. İlk 3 yaş içerisinde RSV ASYE geçiren çocukların geçirmeyenlere göre 6 yaşında tekrarlayan hışıltı riskinin daha yüksek olduğu görülmekle birlikte riskin giderek azalarak 13 yaşından sonra ortadan kalktığı saptanmıştır¹⁵⁷. Tucson kohortunda RSV enfeksiyonunun 6 yaşa kadar tekrarlayan hışıltı riskini arttırdığı bu yaştan itibaren riskin giderek azaldığı görülmüştür¹⁵⁷. Bu çalışmada RSV enfeksiyonu ile hastanın atopik durumu arasında ilişki saptanmamıştır.

Jackson ve ark. yaptıkları çalışmada rhinovirüse bağlı tekrarlayan hırıltı atakları geçirmenin, 6 yaşından sonra astım gelişimi için önemli bir faktör olduğunu saptamışlardır¹⁵⁷.

Lemanske ve ark.'nın çalışmalarında infant döneminde semptomatik rhinovirüs hastalığı geçirme öyküsü olanların okul öncesi persistan hırıltı gelişiminde en önemli risk faktörü olduğunu saptamışlardır¹⁵⁸.

Ehlenfield ve ark. bronşiolit sırasında eozinofili olmasının geç çocukluk döneminde persistan hırıltı gelişimine neden olduğunu saptamışlardır¹⁵⁹.

Özellikle konjenital anomali, prematür doğum öyküsü olan, hastaneye yatırılarak tedavi edilen süt çocuklarında solunum yetmezliği, apne, pnömotoraks gibi ciddi komplikasyonlar görülebilir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta Populasyonu ve Örnek Toplanması

Çalışmaya Ocak – Haziran 2010 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniklerine başvuran ve serviste yatırılarak izlenen 0-2 yaş arası akut bronşiolit tanısı alan 62 hasta ve Sağlam Çocuk Polikliniğine başvuran öyküsünde bronşiolit geçirmemiş 33 çocuk alındı.

Tüm çocukların ebeveynlerine çalışmaya katılıp katılmayacakları soruldu, tam bilgilendirilmiş olur formu ile bilgilendirildi ve hepsinden onam alındı. Çalışma için Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan izin alındı. Analitik özelliği olan araştırmada veriler prospektif olarak toplandı. Hasta değerlendirme formuna (EK-I) kaydedildi.

Akut bronşiolit tanısı; daha önce sağlıklı olan çocuklarda üst solunum yolu enfeksiyonu varlığında akut olarak başlayan burun akıntısı, öksürük, hafif ateş, huzursuzluk, beslenme güçlüğü, hışıltılı solunum, solunum sayısında artış, göğüste çekilmeler ortaya çıkması, dinlemekle ekspiryum uzunluğu ve hışıltı duyulması kriterlerine göre konuldu.

Altta yatan ağır malnütrisyon, kistik fibrozis, kronik akciğer hastalıkları, doğumsal kalp hastalıkları, birden fazla hışıltı atağı, diyabet, kronik böbrek hastalığı, kas ve sinir sistemi hastalıkları, metabolik hastalıklar ve bağışıklık sistemini baskılayan hastalığı olanlar çalışmaya alınmadı.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, yakınmaları ve yakınmalarının süresi, varsa geçmişte yapılmış atopiye yönelik test sonucu, birinci derece akrabalarda doktor tanıli atopi varlığı, okula devam eden kardeş, evde sigara içilip içilmediği, anne sütü alma süresi sorgulandı.

Başvuru anında hastaların hepsinin ayrıntılı fizik muayeneleri yapıldı. Vital bulgulardan ateş, kalp hızı ve solunum sayısı kaydedildi. Takipne, solunum sayısının yaşa göre normal sınırın üzerinde olması kabul edildi. Akciğer sesleri ral, ronküs, hışıltı, burun kanadı solunumu, interkostal ve subkostal çekilmelerden var olanlar kaydedildi. Nabız oksimetre değeri, tam kan sayımı, C reaktif protein (CRP) ve akciğer grafisi bulguları, uygulanan tedaviler, varsa hastanede yatış süresi ve tedavi başladıktan sonra yakınmaların devam süresi kaydedildi. Her hastanın bronşiolit ağırlığının belirlenmesi için skorlama yapıldı. Nabız oksimetre ile ölçülen oksijen saturasyonunun %92'nin altında olması

hipoksemi olarak kabul edildi. Mutlak eozinofil sayısı 400/mm³ üzeri eozinofili olarak değerlendirildi.

Bütün hastalardan başvuru anında tek kullanımlık kateter yardımıyla 2 cc serum fizyolojik ile nazofarengeal yıkama örneği alındı. Örnekler CLART PneumoVir Multipleks PCR için kullanılıncaya kadar -80°C'de saklandı.

Örneklerin Değerlendirilmesi

CLART®PneumoVir kit (Clinical Array Technology, solunum yolu enfeksiyonlarına sahip çocuklarda en sık görülen 17 virüsün tespitinde kullanılan bir çoklu RT-PCR tekniğidir. Bu yöntemle Influenza virüs A, B ve C; Parainfluenza virüs 1, 2, 3 ve 4 (A ve B alt tipi); Respiratory Syncytial Virüs tip A (RSV-A); Respiratory Syncytial Virüs tip B (RSVB); Rhinovirus; İnsan Metapneumovirus (A ve B alt tipi); Enterovirus (Echovirus); Adenovirus; Coronavirus ve İnsan Bocavirus tesbit edilir. Virüs tespiti, viral genomun spesifik bir 120-330 bp parçasının RT-PCR (reverse transcriptaz PCR) amplifikasyonu ile yapılır. Amplifiye ürünlerin görüntülenmesi için arraylara dayalı yeni bir teknolojik platformun kullanımı ile gerçekleştirilir. Bu platform 8-kuyu stripi (Array Strip- AS) altında sabitlenmiş düşük yoğunluklu mikro arraylere dayalıdır.

CLART®PneumoVir tespit sisteminde, üretilen spesifik proplar tarafından amplifiye ürünlerin hibridizasyonunun yapıldığı ArrayTube bölgesinde üretilen çözünmez ürünlerin çöktürülmesine dayanmaktadır. RT-PCR süresince, amplifiye ürünler biotin ile işaretlenir. Amplifikasyonun ardından, streptavidin-peroksidaz konjugat ile inkübe edildikten sonra mikro-arrayin immobilize olmuş bilenen bölgelerinde ilgili spesifik proplar ile hibridize olurlar. Konjugat, o-Dianisidin varlığında amplifiye ürünlerde bulunan biotinli streptavidine bağlanır ve konjugatın peroksidaz aktivitesi mikro-arrayin hibridizasyon kısımlarına çöken çözünmez ürünlerin görünmesine neden olur.

CLART®PneumoVir kit içeriği ve saklanma koşulları

Ekstraksiyon reaktifleri (CLART®PneumoVir , AT-0507-48)

Ekstraksiyon-saflaştırma kiti -20°C'de saklanır.

- **SEML** (ekstraksiyon solüsyonu)
- **SD** (Dilüsyon solüsyonu)

- **IP** (Isopropanol)
- **DE** (Etanol 70%)

Amplifikasyon reaktifleri (CLART®PneumoVir ,AT-0607-48-MT)

-20°C'de saklanır.

- Kullanıma hazır amplifikasyon tüpleri. 45 µL reaksiyon karışımı içerir. Kullanılacak amplifikasyon tüpleri buz üzerinde çözündürülür ve kalanlar -20 ° C'de saklanır. Amplifikasyon tüplerinin iki tipi vardır: Renksiz tüp (multipleks- PCR1): Koronavirüs; Metapneumovirus (A ve B alt tipler); Parainfluenza virüs 1, 2, 3 ve 4 (A ve B alt tipler) ve RSV-A'in amplifikasyonu gerçekleşir. Renkli tüp (multipleks-PCR 2): Adenovirus; Bocavirus; Enterovirus (Echovirus); Influenza virus A, B ve C; Rhinovirus ve RSV-B'in amplifikasyonu gerçekleşir.
- Enzime karışımı: bu RT (retrotranscriptase) enzim ve DNA Polimeraz karışımıdır.

Görüntüleme Reaktifleri (CLART®PneumoVir, AS-0408-48)

Bu reaktifler 4°C'de saklanır.

- **AT tüpleri** (spesifik problemleri içerir). Bunlar kapalı paketler içindedir.
- **SH** (hibridizasyon solüsyonu).
- **DC** (Konjugat çözücüsü).
- **CJ** (Konjugat).
- **RE** (Geliştirici Solüsyon)
- **TL** (Yıkama bufferi)

ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

1. Klinik numuneden elde edilen genetik materyalin ekstraksiyonu

Ekstraksiyon protokolü:

1. 200 µL klinik örnek 600 µL SEML (sıvı numune ekstraksiyon solüsyonu) ile karıştırılır.
2. 2-3 kez varteks ile karıştırılır ve 15 dk oda ısısında bekletilir.
3. Üzerine 600 µL izopropanol (-20°C'de saklayın) eklenir ve 2-3 kez varteks ile karıştırılır
4. 4°C'de 13.000 rpm, 20 dakika boyunca santifüjlenir.
5. Mikropipet kullanarak süpernatant alınır.

6. 1000 µL %70'lik Etanol eklenir ve altta çökeltiyi temizlemek için yavaşça çalkalanır.
7. 4°C'de 13.000 rpm, 15 dakika boyunca santifüjlenir
8. dikkatlice süpernatant mikropipet kullanarak atılır.
9. Pellet 15-20 dakika bekletilerek kurutulur.
10. 25 µL Dilüsyon solüsyonunu tekrar süspense edilir.

2. RT-PCR amplifikasyonu

Amplifikasyon reaksiyon protokolu:

1. Her numune işlemi için, buz üzerinde iki Amplifikasyon tüpü (renksiz ve renkli) eritilir.
2. Amplifikasyon tüpleri içine 2 µL enzim karışımı eklenir.
3. Reaksiyon tüplerinin her birine 5 µL ekstre edilen RNA/DNA eklenir
4. "Termal cyclar"da aşağıdaki sıcaklık koşullarında amplifiye edilir.

	Sıcaklık	Süre	Siklus sayısı
Revers-transkripsiyon	45 °C	45 dk	1
Başlangıç denatürasyonu	95°C	15 dk	1
Denatürasyon	95°C	50 sn	45
Anneling-bağlanma	50°C	1.5 dk	
Elongasyon-uzama	68°C	1 dk	
Son elongasyon	68°C	10 dk	1
Muhafaza	4°C	∞	1

3. Amplifikasyon ürünlerinin görüntülenmesi

Görüntüleme protokolu (AS):

1. Kristaller kaybolana kadar 50 ° C'de SH solüsyonunu ısıtılır.
2. Hibridizasyon işlemi başlamadan önce bir saat 53°C'de termomikser açılır.
3. Denatürasyon: Amplifikasyon ürünleri termal cyclar da 95C'de 10 dk tutularak denatüre edilir. Süre sonunda hemen buz üzerine konulur.
4. TL dilue solüsyon hazırlama: taze hazırlanır
13,5 mL distile su içinde 1500µL TL dilüe edilerek 15 mL/strip taze TL solüsyonu hazırlanır.

5. AT ön yıkama: Her arraye 200 µl TL dilüe solüsyon eklenir ve 10 ya da 15 kez ters düz edilir. Bir mikropipet veya vakum sistemi ile bu solüsyonu alınır.
 6. Hibridizasyon: her bir AT tüp içine 100 µL SH solüsyonu eklenir. Sonra üzerine 3 µL denatüre edilmiş amplifikasyon ürünleri (renli ve renksiz tüpler) eklenir. Pipetasyon ile 5-6 kez karıştırılır.
 7. 53°C'de ısı bloğu içinde 1 saat boyunca çalkalanarak inkübe edilir.
 8. Süre sonunda ısı bloğu 30°C'ye ayarlanır.
 9. İnkübasyondan sonra, mikropipet ya da vakum sistemi kullanarak SH solüsyonunu alınır
 10. Yıkama: Her bir array 200 µl dilüe TL solüsyonu ile iki kez yıkanır. Bir pipet ve vakum sistemi kullanarak bu solüsyon alınır.
 11. Bloklama ve konjugat:
Her bir array için 100 µL DC solüsyonu ve 1 µL CJ solüsyonu bir tüpte karıştırılır. Arraye 100 µL CJ Solüsyonu eklenir. 15 dakika boyunca 30°C'da ve çalkalayarak inkübe edilir.
 12. İnkübasyondan hemen sonra CJ solüsyonu mikropipet yardımı ile atılır. Bu arada ısı bloğu 25°C'ye ayarlanır.
 13. Yıkama: Her bir array 200 µl dilüe TL solüsyonu ile iki kez yıkanır. Bir pipet ve vakum sistemi kullanarak bu solüsyon alınır. Eğer yıkama hızlıca yapılmazsa, okuma sırasında belirsiz bir sinyale neden olur.
 14. RE Solüsyonu geliştirme: TL solüsyonunu alınır ve her bir arraye 100 µL RE solüsyonu eklenir ve çalkalamadan ısı bloğu içinde 25°C'de 10 dakika boyunca inkübe edilir.
 15. Pipet ve vakum sistemi kullanarak RE solüsyonun alınır. Mikroarray kuru olmalıdır.
11. Otomatik olarak analiz etmek için numuneler "Seri analiz" yoluyla okunur.

4. Sonuçların Okunması

Her analizde elde edilen verilerin işleme tamamen otomatiktir. Okuma ve analiz sistemi olan CLART cihazında sonuçlar ile ilgili bir rapor verilir. Bu sistemde, ekran üzerinde, üç kolonlu bir tablo görüntülenir: sol kolonda mikroarray'da virüs özelliklerini ve alt tip özelliklerini gösterir. Sağ kolon amplifikasyon

kontrolü ve DNA/RNA ekstraksiyonu ile tespit edilmiş doğruluğu gösterir, merkez kolon her bir virüs için hem negatif hem de pozitif sonucu gösterir.

İstatistiksel Analiz

Tüm veriler için frekans dağılım tabloları ve değişim ölçüleri içeren özet istatistik tabloları hazırlandı. Yapılan çalışmada, öncelikle sürekli verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi kullanılarak kontrol edilmiş ve sonraki yapılan analizlerde bu verilerin dağılımlarının şekline göre parametrik veya non-parametrik testler kullanılmıştır. İki kategorik grubun sürekli veriler açısından karşılaştırılmasında dağılım şekline göre, Student t veya Mann Whitney U testleri kullanılmıştır. Grup sayısının 2 den fazla olduğu ve sürekli verilerin karşılaştırıldığı analizlerde one way ANOVA testi ve post-hoc testlerinden de Tukey HSD yöntemi kullanılmıştır. İki kategorik değişken arasındaki bağımsızlık kontrolü için Pearson Ki-Kare testi ve Likelihood Ratio testi kullanıldı. Yapılan tüm karşılaştırmalarda Tip 1 Hata seviyesi 0.05 olarak belirlendi ve bu değer altında elde edilen anlamlılık değerleri (p değeri) istatistiksel olarak önemli kabul edildi. Yapılan karşılaştırmalarda MedCalc 11.5 ve SPSS for Windows 11.5.1 istatistik programları kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya Ocak 2010–Haziran 2010 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniklerine başvuran ve serviste yatırılarak izlenen, 0-2 yaş arası akut bronşiolitli 62 hasta ve sağlam çocuk polikliniğine başvuran öyküsünde bronşiolit geçirmemiş 33 sağlıklı çocuk alındı.

Çalışmaya alınan akut bronşiolitli 62 hastanın 17'si (%27.4) kız, 45'i (%72.6) erkekti. Ortalama yaşları $7,18 \pm 5,75$ ay olarak saptandı. Kızların ortalama yaşları $4,59 \pm 3,18$ ay, erkeklerin ortalama yaşları $8,16 \pm 6,21$ ay olarak bulundu. Bronşiolitli hastaların % 59,6'sının yaşı 6 ay ve altındaydı. Sağlıklı guruptaki 33 çocuğun 12'si (% 36,4) kız, 21'i (%63.6) erkekti ve yaş ortalaması $9,12 \pm 4,74$ ay olarak saptandı. Kızların ortalama yaşları $9,33 \pm 4,41$ ay, erkeklerin ortalama yaşları $9 \pm 5,02$ ay olarak bulundu. Çalışmaya alınan bronşiolitli hastaların 11'inde (%17,7), sağlıklı gurubun 4'ünde (%12,1) birinci derece akrabalarında atopik hastalık öyküsü mevcuttu. Bronşiolitli 3 hastada geçmişte bakılan besin ve inhalan spesifik IgE'ler pozitif. Hastaların ebeveynlerinin 17'si (%27,4) aynı ortamda sigara içiyor, 45'i (%72,6) sigara içmiyordu. Sağlıklı grupta ebeveynleri 6'sı (%18,2) sigara içiyor, 27 (%81,8) sigara içmiyordu. Hastaların % 17,7'si altı ayın altında anne sütü, % 82,3'ü altı ayın üzerinde anne sütü almıştı. Sağlıklı grubun % 18,2'si altı ayın altında anne sütü, % 81,8'i altı ayın üzerinde anne sütü almıştı. Hastaların 27'sinin (%43,5) okula giden kardeşi vardı, 35'inin (%56.5) okula giden kardeş yok. Sağlıklı grubun 15'inin (%45,5) okula giden kardeşi vardı, 18'inin (%54,5) okula giden kardeş yoktu. Hastaların 34'ü (%54,8) hastaneye yatırılarak izlendi. Hastanede kalış süresi 1-20 gün arasında değişmekteydi (ortalama $6,6 \pm 3,81$ gün). Hastaneye yatırılarak tedavi gören hastaların 24'ü erkek 10'nu kızdı. Erkek hastaların 2,4 kat daha fazla hastaneye yattığı saptandı. Hastaların başvuru anında 22'sinde hipoksemi ($SpO_2 < 90$) saptandı. Hastaların ortalama bronşiolit skoru 5,8 idi. Başvuru anında hipoksemisi olanlarda bronşiolit skorunun daha yüksek olduğu saptandı.

Virüs izole edilen 52 hastanın 37'si (%59,6) 0-6 ay, 12'si (%19,4) 7-12 ay, 10'u (%16,2) 13-18 ay, 3'ü (%4,8) 19-24 ay arasındaydı. (Tablo2)

Tablo 2 : Bronşiolit hastalarının ve sağlıklı grubun genel özelliklerinin dağılımı

		Hasta grubu		Sağlıklı grup		P
		sayı	%	sayı	%	
Cinsiyet	Erkek	45	72,6	21	63,6	0,48
	Kız	17	27,4	12	36,4	
Yaş grupları	6 ay ve altı	37	59,6	13	39,4	0,18
	7-12 ay	12	19,4	10	30,3	
	13-18 ay	10	16,2	9	27,3	
	19-24 ay	3	4,8	1	3	
Atopi öyküsü	Var	3	4,8	-	-	0,23
	Yok	59	95,2	-	-	
Ailede atopi öyküsü	Var	11	17,7	4	12,1	0,28
	Yok	51	82,3	29	87,9	
Ailede sigara içme öyküsü	Var	17	27,4	6	18,2	0,52
	Yok	45	72,6	27	81,8	
Okula giden kardeş	Var	27	43,5	15	45,5	0,53
	Yok	35	56,5	18	54,5	
Anne sütü	6 ayın altında alan	11	17,7	6	18,2	0,34
	6 ay ve üstü	51	82,3	27	81,8	
Tedavi	Ayaktan	28	45,2	-	-	0,23
	Yatarak	34	54,8	-	-	

Çalışmaya alınan hastalarda başvuru öncesinde hepsinde öksürük, 51 (%82,3) hastada burun akıntısı, 21 (%33,9) hastada ateş, 24 (%38,7) hasta da hışıltı, 37 (%59,7) hastada huzursuzluk, 23 (%37) hastada beslenme bozukluğu, 44 (%71) hasta solunum sıkıntısı, 5 (%8) hastada da morarma yakınması mevcuttu.(Tablo 3)

Tablo 3: Hastaların başvuru şikayetleri

SEMPTOMLAR	Var		Yok	
	Sayı	%	Sayı	%
Öksürük	62	100	0	0
Burun akıntısı	51	82,3	11	17,7
Ateş	21	33,9	41	66,1
Hışıltı	24	38,7	38	61,3
Huzursuzluk	37	59,7	25	40,3
Beslenme bozukluğu	23	37	39	61
Morarma	5	8	57	92
Solunum sıkıntısı	44	70,1	18	29,9

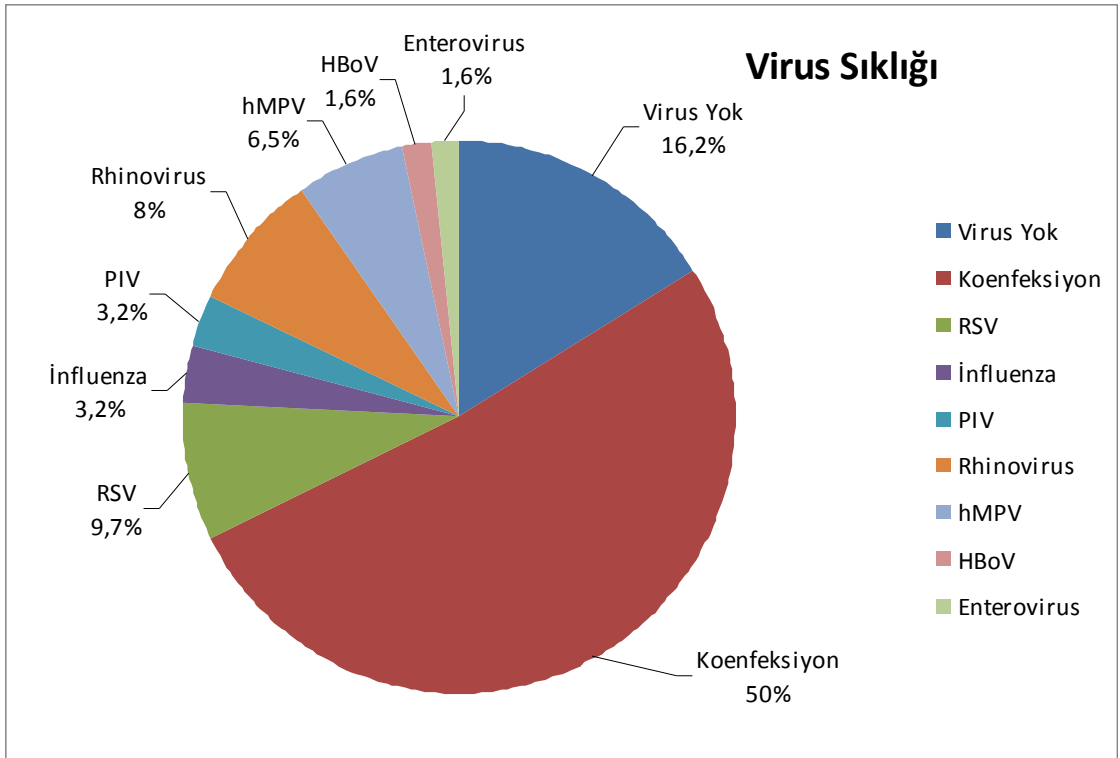
Hastaların fizik muayenelerinde akciğerlerinde dinlemekle 61'inde (%98,4) ekspiryum uzunluğu, 61'inde (%98,4) ronküs, 50'sinde (%80,6) ral duyulduğu, 24'ünde (%38,7) interkostal , subkostal çekilmeler, 44'ünde (%71) hızlı solunum, 42'sinde (%67,7) taşikardi, 3'ünde (%4,8) hepatomegali belirlendi (Tablo 4).

Tablo 4: Hastaların başvuru fizik muayene bulguları

Fizik muayene bulguları	Var		Yok	
	Sayı	%	Sayı	%
Ekspiryum uzunluğu	61	98,4	1	1,6
Ronküs	61	98,4	1	1.6
Ral	50	80,6	12	19.4
Hışıltı	23	37,1	39	62,9
Retraksiyon	25	40,3	37	59,7
Hızlı solunum	44	71	18	29
Taşikardi	42	67,7	20	32,3
Hepatomegali	3	4,8	59	95,2

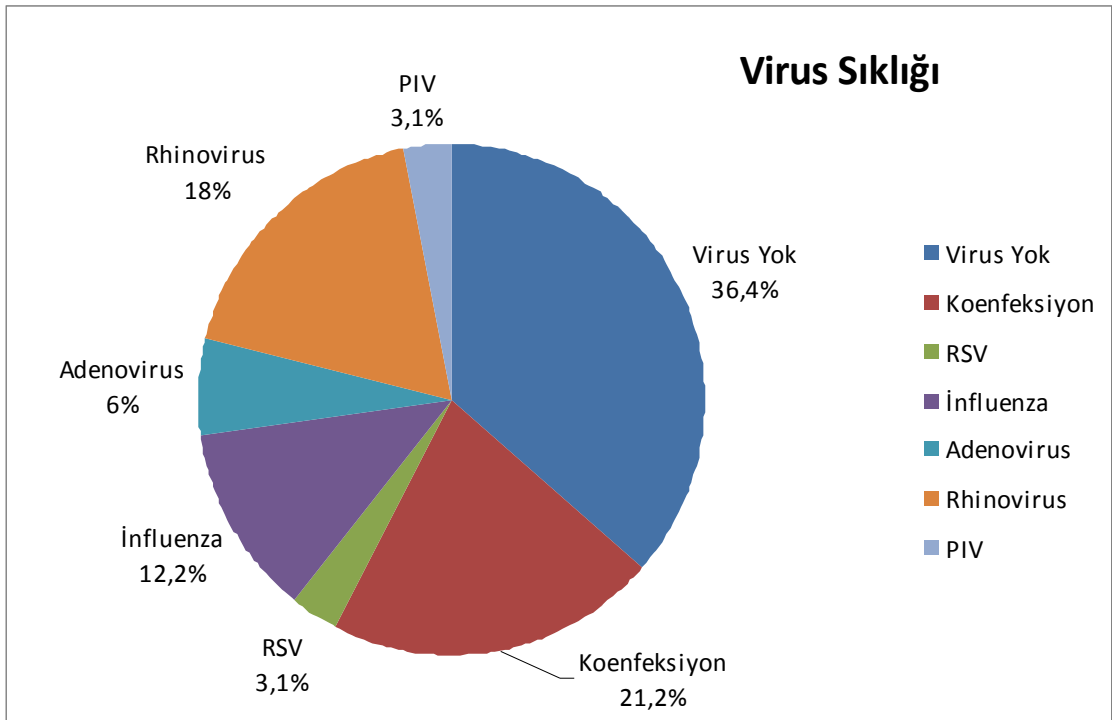
Altmışiki hastanın altısında (%9,7) sadece RSV, beşinde (%8) sadece rhinovirüs, dördünde (%6,5) sadece hMPV, ikisinde (%3,2) sadece influenza, ikisinde (%3,2) sadece PIV, birinde (%1,6) sadece HBoV ve birinde (%1,6) sadece enterovirüs izole edildi. 31 (%50) hastada koenfeksiyon saptanırken 10 (%16,2) hastada bu virüslere rastlanmadı. Koenfeksiyonlar dahil edildiğinde hastaların 21'inde (%33,9) RSV, 18'inde (%29) influenza, 18'inde (%29) rinovirüs, 13'ünde (%21) hMPV, 10'unda (%16,1) PIV, 5'inde (%8) adenovirüs, 3'ünde (%4,8) HBoV, 1'inde (%1,6) enterovirüs izole edildiği görüldü (şekil 2)

Şekil 2: Hasta grupta izole edilen etkenlerin sıklığı



Otuzüç sağlıklı grubun birinde (%3,1) sadece RSV, altısında (%18) sadece rhinovirüs, dördünde (%12,2) sadece influenza, birinde (%3,1) sadece PIV, ikisinde (%6) sadece adenovirüs izole edildi. Sağlıklı grubun 7'sinde (%21,2) koenfeksiyon saptanırken 12'sinde (%36,4) virüslere rastlanmadı. Koenfeksiyonlar dahil edildiğinde 4'ünde (%12,1) RSV, 6'sında (%18,1) influenza, 10'unda (%30,3) rinovirüs, 3'ünde (%9) PIV, 6'sında (%18,1) adenovirüs izole edildiği görüldü. Sağlıklı gruptaki örneklerde HBoV ve hMPV rastlanmadı (şekil 3).

Şekil 3: Sağlıklı grupta izole edilen etkenlerin sıklığı



Respiratuar sinsityal virüs ile enfekte olan 21 hastanın 13'ü (%61,9), influenza ile enfekte olan 18 hastanın 15'i (%83,3), rinovirüs ile enfekte olan 18 hastanın 13'ü (%72,2), PIV ile enfekte olan 10 hastanın 7'si (%70), hMPV ile enfekte olan 13 hastanın 9'u (%69,2) HBoV enfekte olan 3 hastanın 1'i(%33,3) erkekti. Bu beş virüsten erkeklerin daha çok etkilendiği görülmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Hasta grupla sağlıklı grup arasında virüs saptanma sıklığı açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı (Tablo 5).

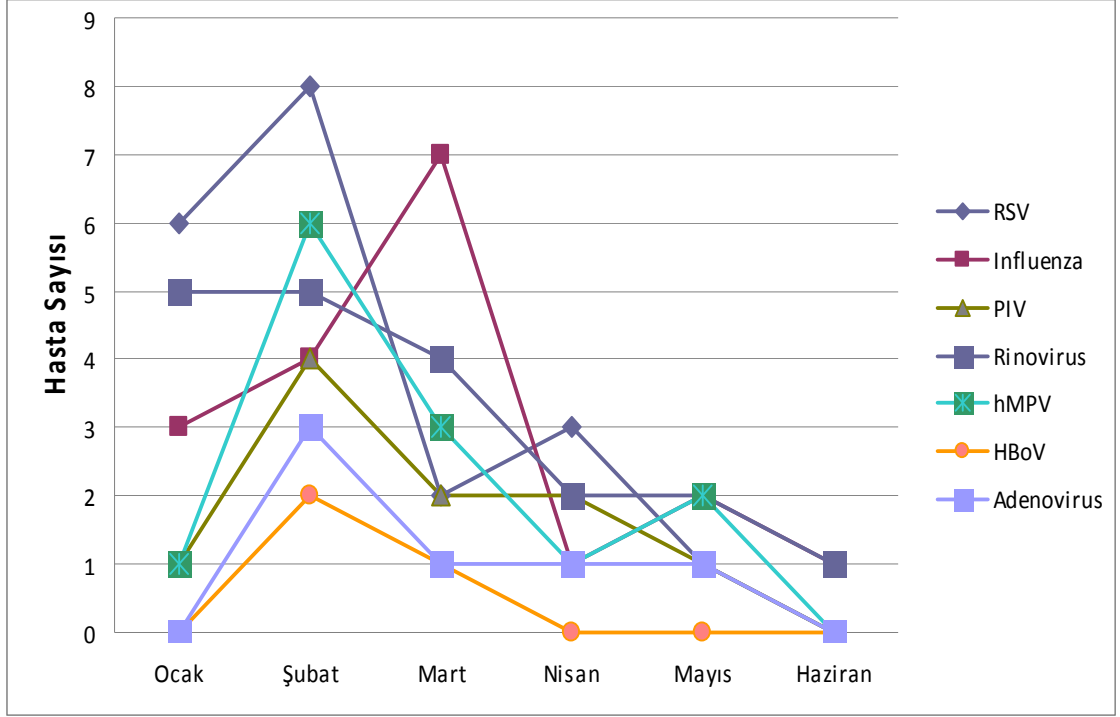
Tablo 5: Virüs tesbit edilenlerin cinsiyete göre dağılımı

Etkenler		Hasta grup		Sağlıklı grup		P
		sayı	%	sayı	%	
RSV	Erkek	13	61,9	2	50	*
	Kız	8	38,1	2	50	*
İnfluenza	Erkek	15	83,3	4	66,6	*
	Kız	3	16,7	2	33,4	*
Rinovirüs	Erkek	13	72,2	6	60	*
	Kız	5	27,8	4	40	*
hMPV	Erkek	9	69,8	-	-	*
	Kız	4	30,2	-	-	*
PIV	Erkek	7	70	3	100	*
	Kız	3	30	0	0	*
Adenovirüs	Erkek	5	100	4	66,6	*
	Kız	0	0	2	33,4	*
HBoV	Erkek	1	33,3	-	-	*
	Kız	2	66,7	-	-	*
Enterovirüs	Erkek	0	0	-	-	*
	Kız	1	100	-	-	*

*:P>0,05

Örneklerin toplandığı ocak-haziran ayları arasında virüslerin en sık şubat ayında alınan örneklerden izole edildiği görüldü. HBoV izole edilen hastaların ikisi şubat ayında biri mart ayında tesbit edildi. (Şekil 4).

Şekil 4: Çalışma süresince hasta grubunda aylara göre etkenlerin dağılımı



RSV izole edilen hastaların yaşları en küçüktü, hastaların yaşları ve izole edilen etkenler arasında anlamlı ilişki yoktu. HBoV ve HBoV koenfeksiyonu (HBoV-ko) izole edilen hastalarda atopi ve ailede allerji öyküsüne rastlanmadı, yaşları diğer izole edilen etkenlere göre daha büyüktü fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi. Demografik özellikler (cinsiyet, yaş, atopi öyküsü, ailede astım ve atopi öyküsü, okula giden kardeş varlığı, sigaraya maruziyet) belirgin farklılık yoktu. (Tablo 6)

Tablo 6: Sadece RSV, influenza, PIV, rinovirüs, hMPV, HBoV ile enfekte olan ve HBoV koenfeksiyonu (HBoV-ko) olan hastaların demografik özellikler

	RSV n=6 (%)	İnfluenza n=2 (%)	PIV n=2 (%)	Rinovirüs N=5 (%)	hMPV n=4 (%)	HBoV n=1 (%)	HboV ko n=2 (%)	P
Cinsiyet								
Kız	3 (50)	2(100)	1 (50)	4 (80)	3 (75)	0 (0)	1 (50)	0,48
Erkek	3 (50)	0 (0)	1 (50)	1 (20)	1(25)	1 (100)	1 (50)	
Yaş (ay)	5,65±5,1	6,64±5,7	6,9±5,1	7±5,8	7,15±4,6	10	11±8,5	0,24
Atopi %	1 16,6	0 0	0 0	1 20	1 25	0 0	0 0	0,65
Aile öyküsü %	1 16,6	1 50	0 0	3 60	3 75	0 0	0 0	0,34
Okula giden kardeş %	4 66,6	2 100	1 50	3 60	1 25	0 0	1 50	0,25
Ailede sigara öyküsü %	1 16,6	1 50	1 50	1 20	1 25	0 0	1 50	0,55

Başvuru öncesinde hastaların hepsinde öksürük, 51 (%82,3) hastada burun akıntısı, 21 (%33,9) hastada ateş yakınması mevcuttu. Ateş, öksürük, burun akıntısı yakınmalarının sıklığı ve etkenler arasında anlamlı ilişki saptanmadı. HBoV saptanan 3 hastanın 2'sinde ateş yakınması mevcuttu (Tablo 7).

Ekspiryum güçlüğü, retraksiyon ve krepan ral varlığı ile etkenler arasında anlamlı ilişki yoktu. HBoV saptanan 3 hastanın 2'sinde hipoksemi saptandı (Tablo 7).

Başvuru anında ölçülen beyaz küre değerleri ve etkenler arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Ortalama CRP değeri sadece RSV ile enfekte hastalarda 14,1± 26,9 mg/l, sadece PIV saptanan hastalarda 10 ± 5,2mg/L, hMPV olanlarda 11,12± 28,6 mg/l, Rinovirüs ile enfekte olanlarda 13.5± 27 saptandı. Bu değerler sadece influenza izole edilen hastalarda düşük olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü. Sadece HBoV ile enfekte olanların CRP değeri 5,4±2,2 mg/L HBoV koenfeksiyonlarında ise 2,8± 2,4 mg/L olarak saptadık.(Tablo 7)

Akciğer grafisi bulguları değerlendirildiğinde yaygın hava tutulumu virüsle ilişkili bronşiolitlerde (%69,2) daha sık görüldü. Sadece HBoV izole edilen ve HBoV koenfeksiyonu saptanan hastalarda yaygın hava tutulumu saptandı. Koenfeksiyon saptanan 32 hastada %72,4 oranında difüz hava hapsi tesbit edildi. Sadece RSV izole edilen bir hastada ve Rinovirüs, hMPV koenfeksiyonu olan bir hastada atelektazi saptandı (Tablo 7).

Kan eozinofil sayısı RSV, PIV, rinovirüs, hMPV, HBoV bronşioliti olan çocuklarda daha yüksekti. Eozinofil sayısı ile etkenler arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Tablo 7: Virüs izole edilen hastaların klinik özellikleri, fizik muayene ve laboratuvar bulguları.

	RSV n=6 (%)	İnfluenza n=2 (%)	PIV n=2 (%)	Rinovir üs N=5 (%)	hMPV n=4 (%)	HBoV n=1 (%)	HboV ko n=2 (%)	HBoV ko dışı ko N:29 %
Klinik özellikler								
Ateş	2 (33,3)	1 (50)	1 (50)	1 (20)	0	1 (100)	1 (50)	14(48,2)
Öksürük	6 (100)	2 (100)	2 (100)	5 (100)	4 (100)	1 (100)	2 (100)	29(100)
Burun akıntısı	5 (83,3)	2 (100)	1 (50)	5 (100)	1 (25)	1 (100)	2 (100)	24(82,7)
Bulgular								
E.güçlüğü	6 (100)	2 (100)	2 (100)	5 (100)	4 (100)	1 (100)	2 (100)	29(100)
Ral	5 (83,3)	2 (100)	2 (100)	3 (60)	2 (50)	1 (100)	2(100)	24(82,7)
Retraksiyon	4 (66,6)	1 (50)	1 (50)	3 (60)	3 (75)	1 (100)	1 (50)	11(37,9)
SPO2 ≤%90	3 (50)	0	1 (50)	2 (40)	1 (25)	1 (100)	1 (50)	13(44,8)
Laboratuvar								
Lökosit (/mm ³)	10081 ± 3661	11202 ± 5655	12538 ± 6256	11650 ± 5760	8560 ± 3213	13453 ± 9658	8170 ± 4369	9210 ±5326
CRP (mg/L)	14,12 ± 26,9	3,3 ± 4,1	10 ± 5,2	13,5 ± 27	11,12 ± 28,6	5,4 ± 2,2	2,8 ± 2,4	3,6 ±2,4
Akciğer grafisi								
Normal	0	0	0	1 (20)	1 (25)	0	0	3 (10,3)
İnfiltrasyon	1 (16,6)	0	1 (50)	2 (40)	1(25)	0	0	4 (13,8)
Hava hapsi	4 (66,6)	2 (100)	1 (50)	2 (40)	2(50)	1(100)	2 (100)	21(72,4)
Atelektazi	1 (16,6)	0	0	0	0	0	0	1 (3,4)
Eozinofili	2 (33,3)	0	1 (50)	2 (40)	1(25)	1(100)	0	4(13,8)

*: p>0.05

Hastaların hepsine (%100) bronkodilatör tedavi, 31'ine (%50) antibiyotik tedavisi, 5'ine (%8) sistemik steroid, 18'ine (%29) oksijen desteği uygulandı. Sistemik steroid sadece bir rinovirüs, bir PIV ve üç koenfeksiyonlu hastaya uygulandı. Ayaktan izlenen hastaların hiçbirine sistemik steroid uygulanmadığı görüldü. Bronkodilatör ve steroid tedavisi uygulama oranı ve etkenler arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Sadece influenza ve PIV enfeksiyonu olanlara antibiyotik tedavisi verilmedi. Sadece HBoV enfeksiyonu ve HBoV-ko saptanan

3 hastada da antibiyotik kullanıldığı saptandı. HBoV enfeksiyonu saptanan hastaların hiçbirine steroid tedavisi uygulanmadı (Tablo 8).

RSV pozitif olguların yatış süresi 4,7 gün, PIV pozitif olguların 4,8 gün, rinovirüs pozitif olguların 3,6 gün, hMPV pozitif olguların 3 gün, sadece HBoV pozitif olguların 4 gün, HBoV koenfeksiyonu olguların 5 gün, HBoV ko enfeksiyon dışı koenfeksiyonların 3,7 gün, virüs negatif olguların ortalama yatış süresi 2.4 gün olarak belirlendi. Sadece influenza izole edilen hastalar ayaktan izlendi. Özellikle RSV bronşioliti olanlar daha yüksek klinik ciddiyet skoruna sahipti ve daha uzun süre hastanede yattığı belirlendi. İzole edilen etkenlerle yatış süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 8).

Tablo 8: Virüs izole edilen hastaların hastaneye yatış oranı, yatış süreleri ve uygulanan tedaviler.

	RSV n=6 %	Influenza n=2 (%)	PIV n=2 (%)	Rinovirüs n=5 (%)	hMPV n=4 (%)	HBoV n=1 (%)	HBoV ko n=2 (%)	HBoVko dışı ko N:29 %	P
Hastanede yatan	5 83,3	0 0	2 100	3 60	2 50	1 100	2 100	19 65,5	0,36
Yatış süresi (gün)	4,7± 4,97	0 0	4,60± 4,96	3,68 ± 4,13	3,00 ± 3,51	4,00	5,00± 1,73	3,7± 4,2	0,46
Klinik ciddiyet skoru	6,56± 3,61	4,95± 4,26	6,32± 4,36	5,94± 4,96	4,98± 3,24	5,00	5,50± 3,2	5,65± 4,96	0,28
Tedavi									
Bronkodilatör	6 (100)	2(100)	2(100)	5 (100)	4 (100)	1(100)	2(100)	19(100)	*
Antibiyotik	5(83,3)	0	0	3(60)	2 (50)	1(100)	2(100)	14(48,3)	0,16
Steroid	0	0	1(50)	1(20)	0	0	0	3 (10,3)	0,09

*: p>0.05

Hastalar ayaktan izlenen ve hastanede yatan olarak iki gruba ayrıldığında uygulanan tedaviler karşılaştırıldığında hastaneye yatırılanlarda antibiyotik kullanma oranının daha yüksek olduğu (p<0.001) görüldü. Ayaktan izlenen hastaların hiçbirine sistemik steroid uygulanmadı (Tablo 9).

Hastalar ayaktan izlenen ve hastanede yatan olarak iki gruba ayrıldığında virüs izolasyon oranları yatanlarda daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü(Tablo 9).

Tablo 9: Ayaktan izlenen ve hastaneye yatırılan hastalara uygulanan tedaviler

	Ayaktan izlenen n=28 (%)	Hastanede yatan n=34 (%)	p
Bronkodilatör	28 (100)	34 (100)	*
Antibiyotik	7 (29,1)	24 (70,5)	0,001
Steroid	0	5 (14,7)	0,03
Virüs izole edilen	21 (75)	31 (91,1)	*

*: p>0.05

Olguların ateş varlığına göre antibiyotik kullanım oranları incelendiğinde ateşi olan olguların daha fazla abtibiyotik kullandığı fakat istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 10).

Kullanılan antibiyotik olarak ampisilin sulbaktam 11 hastada, sefotaksim 2 hastada, klaritromisin 18 hastada kullanılmıştır.

Tablo 10: Ateş varlığına göre antibiyotik kullanımı

		Antibiyotik verilen (%)	Antibiyotik verilmeyen (%)	P
Ateş	Var n=21	13 (61,9)	8 (38,1)	0,18
	Yok n=41	18 (43,9)	23 (56,1)	0,28

P>0,05

Virüs varlığı ya da yokluğuna göre gruplar karşılaştırıldığında cinsiyet, yaş anne sütü alma süresi, sigaraya maruziyet, okula giden kardeş, ailede atopi öyküsü, kan eozinofil sayımı yönünden anlamlı fark yoktu.

Akciğer grafisi bulguları değerlendirildiğinde yaygın hava tutulumu virüsle ilişkili bronşiolitlerde (%69,2) daha sık görüldü. Buna karşın virüs tesbit edilemeyen hastalarda infiltrasyon (%60) daha yaygındı.

Viral çalışma sonucu pozitif olan hastaların yatış süreleri ve klinik ciddiyet skoru, negatif olanlardan yüksek olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Tablo 11: Virüs saptanan ve saptanmayan hastaların demografik özelliklerinin, klinik ciddiyet skoru ve hastanede yatış süresinin karşılaştırılması

		Virüs pozitif n=52 %	Virüs negatif n=10 %	P
Cinsiyet	Erkek	38 73	7 70	0,44
	Kız	14 27	3 30	
Yaş (ay olarak)		7,42±4,60	7,80±5,32	0,16
Anne sütü alma süresi (<6ay)		11 21,1		0,03
Sigara öyküsü		14 26,9	3 30	0,84
Okula giden kardeş		21 40,3	6 60	0,25
Ailede astım, atopi varlığı		8 15,3	3 30	0,26
Klinik ciddiyet skoru		5,60±4,96	5,12±4,67	0,14
Radyolojik bulgular:				
Normal		4 7,6	2 20	0,01
Hava hapsi		36 69,3	2 20	
Infiltrasyon		10 19,2	6 60	
Atelektazi		2 3,9	0	
Eozinofili		11 21,1	4 40	0,25
Hastanede yatış süresi (gün)		4,46±3,32	3,88±2,44	0,05

TARTIŞMA

Akut bronşiolit, daha çok iki yaşından küçük çocuklarda sıklıkla viral etkenlerin neden olduğu özellikle küçük bronşiolerde lokalize bulaşıcı bir alt solunum yolu enfeksiyonudur. Akut bronşiolit, küçük havayollarının inflamasyonu ve obstrüksiyonu sonucu ortaya çıkan belirgin hışıltı, öksürük, hızlı solunum, göğüste çekilmeler, dinlemekle difüz çıtırtılar ve ekspiryumda uzama ile seyreden bir hastalıktır. İki yaşın altındaki çocukların %10-20'sinde görülür^{1,2}.

Gelişmiş laboratuvar tekniklerine rağmen akut bronşiolitli birçok vakada etken saptanamamıştır. Sık görülmesi, tekrarlayan tabloların astım ile olan ilişkisi, süt çocuklarında ciddi hastalık ve ölüm nedeni oluşturması önemini artırmaktadır³. Bir yaşın altında hastaneye yatışın en sık nedeni oluşu, yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesini, bunun sağlanabilmesi için de hastalık etiopatogenez ve immünolojisinin çok iyi anlaşılması gerekmektedir⁴.

Yapılan çalışmalarda bronşiolitin en sık nedeninin virüsler olduğu ve bunlardan da en sık RSV'nin etken olduğu tesbit edilmiştir¹⁶¹. Akut bronşiolit etiolojisinden % 43'ü ile % 74 ünden RSV sorumlu tutulurken, PIV, adenovirüs ve influenzada, rinovirüs, hMPV diğer sık görülen etkenlerdir⁸⁴. Midulla ve ark.'nın¹⁶² yaptığı çalışmada % 41,2 RSV, % 12,2 HBoV, %8,8 rinovirüs, % 1,7 PIV, %1,7 hMPV, %1 coronavirüs saptanmış. Stempel ve ark.'nın¹⁶⁰ yaptığı çalışmada RSV % 77, adenovirüs % 15, hMPV % 11, coronavirüs % 8, PIV % 6 saptanmış. Bizim çalışmamızda altmışiki hastanın altısında (%9,6) sadece RSV, beşinde (%8) sadece rinovirüs, dördünde (%6,4) sadece hMPV, ikisinde (%3,2) sadece influenza, ikisinde (%3,2) sadece PIV, birinde (%1,6) sadece HBoV ve sadece birinde (%1,6) enterovirüs izole edildi. Koenfeksiyonlar dahil edildiğinde hastaların 21'inde (%33,9) RSV, 18'inde (%29) influenza, 18'inde (%29) rinovirüs, 13'ünde (%21) hMPV, 10'unda (%16,1) PIV, 5'inde (%8) adenovirüs, 3'ünde (%4,8) HBoV, 1'inde (%1,6) enterovirüs izole edildiği görüldü.

Venter ve ark.'nın¹⁶² yaptıkları çalışmada kontrol grubunda %33 rinovirüs, %30,1 RSV, %7,8 PIV-3, %6,1 HBoV, %5,7 adenovirüs, %4,8 hMPV, %3,4 influenza A, %2,1 coronavirüs NL63, %1,8 coronavirüs OC 43 saptamışlardır. Kontrol grubundaki bu oranları viral enfeksiyonların

asemptomatik olarak geçirilmesine bağlanmışlar. Bizim çalışmamızda sağlıklı grupta 33 çocuktan 21'inde (%63,7) 29 etken saptanırken 12'sinde (%36,3) virüslere rastlanmadı. Otuzüç sağlıklı grubun birinde (%3) sadece RSV, altısında (%18) sadece rinovirüs, dördünde (%12,1) sadece influenza, birinde (%3) sadece PIV, ikisinde (%6) sadece adenovirüs izole edildi. Sağlıklı grubun 7'sinde (%21,2) koenfeksiyon saptandı. Koenfeksiyonlar dahil edildiğinde 4'ünde (%12,1) RSV, 6'sında (%18,1) influenza, 10'unda (%30,3) rinovirüs, 3'ünde (%9) PIV, 6'sında (%18,1) adenovirüs izole edildiği görüldü. Sağlıklı gruptaki örneklerde HBoV ve hMPV rastlanmadı. Sağlıklı grupta tesbit edilen virüsleri, okula giden kardeş sayısı ve enfeksiyonların asemptomatik geçirilmesine bağlı olabileceğini düşünöldü.

Her iki gruptada en sık saptanan etken RSV olmakla birlikte bronşiolit etkenleri arasında RSV pozitifliği % 50-80 olmasına rağmen Türkiye'de yapılan çalışmalarda RSV oranı düşük saptanmıştır. Kanra ve ark.'nın¹⁶³ yaptığı 2 yaşın altında alt solunum yolu enfeksiyonu nedeni ile takip edilen hastalarda RSV pozitifliği % 29.5 bulunmuştur. Topçuoğlu ve ark.'nın¹⁶⁴ yaptığı çalışmada 0-5 yaş arası hışıltılı çocuklarda hastaların %73'ünde en az bir viral etken saptanmış. Human metapneumovirüsü %59,7 ile en sık etken olarak saptamışlar. Bizim çalışmamızda RSV pozitifliği %33,9 olarak saptandı ve akut bronşiolitte RSV'den sonra en fazla saptanan diğer virüsler rinovirüs ve influenza idi.

Choi ve ark.⁵⁵ viral solunum yolu enfeksiyonlarında %11.5 oranında 2 veya daha fazla viral koenfeksiyon saptadıklarını bildirmişlerdir. Topçuoğlu ve ark.'nın¹⁶⁴ yaptığı çalışmada 0-5 yaş arası hışıltılı hastaların %53'ünde koenfeksiyon saptandı. Bizim çalışmamızda 31 (%50) hastada koenfeksiyon saptandı.

Stempel ve ark.'nın¹⁶⁰ yaptığı çalışmada hastaların % 93'ünde viral etken saptamışlar. Midulla ve ark.'nın¹⁶¹ yaptığı çalışmada %57,2'sinde viral bir etken saptamışlar. Bizim çalışmamızda ise 62 hastanın 52'sinde (% 83,9) 88 etken saptanırken, 10 (%16,1) hastada bu virüslere rastlanmadı. Bu iki grup arasında klinik ciddiyet skoru, demografik özellikler ve hastanede kalış süresi yönünden belirgin farklılık yoktu. Tek fark radyolojik bulgularda virüs izole edilen hastalarda difüz hava hapsi daha yaygınken, virüs izole edilemeyenlerde infiltrasyon yaygındı.

Bronşiolit erkek çocukların hava yollarının çapının kızlardan dar olması nedeni ile erkeklerde hem daha sık görülmekte, hem de daha ağır seyretmektedir. Mansbach ve ark.'nın¹⁶⁵ yaptığı çok merkezli bir çalışmada 2 yaşının altında bronşiolit nedeni ile acile başvuran hastaların % 59'u erkek olup, yaş ortalaması 8 ay olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da erkek oranı yüksekti ve diğer çalışmalara benzer şekilde % 72,6 olarak bulundu. Yaş ortalamamız ise 7,1 ay olarak saptandı.

Bronşiolitli hastaların 17 yıllık retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada da hastaların % 81'i 1 yaşın altında bulunmuştur¹⁶⁶. Bizim çalışmamızda hastalarımızın % 79'u bir yaşın altında idi.

Midulla ve ark.'nın¹⁶¹ İtalya'da yaptıkları bir çalışmada akut bronşiolitli hastalarda RSV tesbit edilenlerin en küçük yaşa sahip olup en kısa süre anne sütü aldıklarını, HBoV izelenenlerinde en büyük yaşa sahip olup, en uzun süre anne sütü aldıklarını saptamışlar. Bizim çalışmamızda RSV izole edilen hastaların yaş ortalaması diğer virüslere göre daha küçüktü, buna karşın HBoV izole edilen hastaların yaşları en büyüktü. Anne sütü alma oranları arasında belirgin farklılık yoktu.

Midulla ve ark.'nın¹⁶¹ yaptığı çalışmada RSV bronşioliti olan infantların rhinovirüs ve HBoV bronşiolitli infantlara göre daha yüksek klinik ciddiyet skoru ve daha uzun hastanede kalış süresine sahiplerdi. Çalışmamızda RSV saptanan hastalar daha yüksek klinik ciddiyet skoruna sahipti ve daha uzun hastanede yattıkları tesbit edildi. İstatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Günümüzde alt solunum yolu enfeksiyonu tanısıyla hastaneye yatırılan çocukların %12'si ile %39'unda enfeksiyon etkeninin saptanamadığı bildirilmektedir¹⁶⁵. Bu durumu göz önüne alan İsveç'li araştırmacılar 2005 yılının ortalarında bilinmeyen patojenler açısından çok sayıda örneğin hızlı taranmasını sağlayan bir random PCR yöntemi geliştirdiler. Bu yöntemle yapılan incelemeler sonucunda bovine parvovirüs ile canine minute virüse benzerlik gösteren bocavirüs cinsinden daha önce karakterize edilmemiş ve ilk kez insanlarda enfeksiyon etkeni olarak saptanan bir virüs olduğu sonucuna varıldı⁵². Tanısal amaçlı olarak geliştirilen PCR yöntemi kullanılarak retrospektif olarak planlanan bir çalışmayla 540 nazofarengeal aspirat incelendiği ve bu örneklerin 17'sinde (%3,1) PCR testinin HBoV için pozitif sonuç verdiği saptandı. Bu 17 hastanın 14'ünün bilinen başka bir viral patojenle infekte

olmaması nedeniyle, HBoV'nin rastlantısal bir bulgudan çok alt solunum yolu enfeksiyonlarının olası bir sebebi olduğu sonucuna varıldı⁵². Allander ve ark.'nın⁶² başka bir çalışmasında, akut wheezing nedeniyle hastaneye yatırılan 259 çocuğun 49'unda (%19) HBoV bulunmuştur. Bastien N ve ark.⁵⁴ 2003-2004 yıllarında akut solunum yolu enfeksiyonu saptanan Kanada'lı hastaların solunum yolu örnekleri üzerinde yaptıkları retrospektif bir çalışmada 10 aylıktan 60 yaşa kadar değişen toplam 1209 hasta örneğinden 18'inde (%1.5) HBoV PCR ile pozitif sonuç almışlar. Japonya'da Xaoiming ve ark.'ı¹⁶⁷ 318 çocuktan alınan nazofarengeal sürüntü örneği üzerinde yaptıkları PCR çalışmasında bu örneklerin 18'inde (%5.7) HBoV saptanmıştır. Çalışmamızda 0-2 yaş arası akut bronşiolitli hastalarda HBoV insidansı %4,8 bulundu. Bu çalışmalarla HBoV'nin, dünya geneline yayılmış ve çocuklarda solunum yolu enfeksiyonu yapıcı özellikleri olduğu ortaya konmuştur.

Yapılan çalışmalarda^{52,168,169} HBoV enfeksiyonu kış ve bahar aylarında daha sık görülmüştür. Choi ve ark.'nın⁵⁵ Kore'de 2000-2005 yılları arasında yapmış olduğu çalışmada, bahar ayının sonları-yaz aylarının başı gibi görece daha yüksek bir HBoV enfeksiyonu oranı görülmüştür. Bastien ve ark.⁵⁴ Kanada'da yürüttükleri çalışmalarında HBoV için herhangi bir mevsimsel özellik göstermeyip, HBoV aktivitesinin tüm yıl boyunca sürdüğü tesbit etmişlerdir. X. Lu ve ark.'nın⁶³ Tayland'da yaptıkları bir çalışmada HBoV enfeksiyonlarının %75'inin Şubat ve Mart aylarında ortaya çıktığı gözlenmiştir. Brieu ve ark.'nın¹⁷⁰ yapmış olduğu çalışmada HBoV enfeksiyonlarının % 80'ni Kasım ve Mart ayları arasında tesbit edilmiş. Çalışmamızda HBoV pozitif olgulardan ikisi şubat ayında, bir olgu mart ayında başvurmuştur. Fakat veriler ocak 2010 - haziran 2010 ayları arasında toplandı, bu nedenle bizim çalışmamızın sonuçlarından, yaz mevsimi ve sonbaharda HBoV prevalansını tahmin etmek doğru olmayacaktır. Bununla birlikte, HBoV enfeksiyonu birçok çalışmaya göre kış ayları ve ilkbaharda sabit bir insidans gösterdiği tesbit edilmiş^{52,53,61}.

Yapılan çalışmalarda, solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatırılan çocuklar arasında HBoV enfeksiyonunun prevalansı %1,5 ile %18,3 arasında değişmektedir^{54,171}. HBoV enfeksiyonu olan çocukların çok büyük bir bölümünü, 24 aylıktan büyük bebekler oluşturmaktaydı^{52,169,172}. Brieu ve ark.'nın¹⁷⁰ yapmış olduğu çalışmada HBoV insidansı %10,8 ve asemptomatik çocuklarda da HBoV tesbit edilememiş. Sloots ve ark.'nın¹⁷² yaptıkları çalışma sonucunda

18 (%5,6) örnekte HBoV'e rastlanmış, bu örneklerin tümünün 3 yaşın altındaki çocuklardan alındığı tesbit edilmiş. Bizim çalışmamızda HBoV prevalansı %4,8 ortalama yaş 10,8 ay olarak bulundu. İskoçya'da yapılan Manning ve ark.'nın⁵⁹ çalışmasında ise, HBoV-pozitif olan 21 hastadan sadece 1 tanesi asemptomatik olarak saptandı. Garcia ve ark.'nın¹⁷³ yaptıkları çalışmada asemptomatik çocuk hastalardan alınan solunumsal örneklerinde %5 HBoV saptandığı bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda sağlıklı grupta HBoV, hMPV'e rastlanmadı.

Bastien N ve ark.'nın⁵⁴ yaptıkları çalışma sonucunda HBoV'nin erkeklerde kadınlara oranla daha yüksek oranda saptamışlardır. Bizim çalışmamızda HBoV pozitifliği saptadığımız olguların ikisi kız, biri erkek olup olgu sayısının sınırlı olması nedeni ile cinsiyet konusunda da yorum yapılamamıştır.

HBoV ile ilişkili olan klinik semptomlar öksürük, burun akıntısı, ateş, krup ve daha nadir olmak üzere konjunktivit ile döküntüdür¹⁷⁴. Hastaların %25 kadarında gastrointestinal semptomlar (diyare, bulantı ve kusma) tanımlanmıştır^{53,61}. Bastien N ve ark.'nın⁵² yaptıkları çalışmada gözlenen başlıca klinik semptomların öksürük (%78), ateş (%67), gribal semptomlar (%28), boğaz ağrısı (%44), baş ağrısı (%22), mide bulantısı (%17), kas ağrısı (%11) olduğu bildirilmiştir. Foulongne ve ark.'nın¹⁷⁵ yaptıkları çalışmada tek başına HBoV enfeksiyonlu hastalarda hafif/orta düzeyde ateş gözlenmiştir. HBoV pozitif hastaların en sık klinik tanıları, üst solunum yolu enfeksiyonu, bronşit, bronşiolit, pnömoni ve bronşiyal astım alevlenmeleridir. Tanıların bu yelpazede olması, diğer viral solunum yolu enfeksiyonları ile de uyumludur. RSV ve HMPV enfeksiyonlarındaki bu duruma benzerdir¹⁷⁶. Bahsedilen tanılar arasında bronşiolit tanısının oranı, %3,2 ile %46 arasında değişiklik göstermiştir^{175,177}. RSV ve hMPV'ye benzer şekilde, HBoV enfeksiyonlu hastalarda çoğunlukla tanı koyduracak ya da klinik bir duruma işaret edecek belirgin bir klinik bulgu yoktur¹⁷⁸. Bizim çalışmamızda HBoV saptanan hastaların hepsinde öksürük ve burun akıntısı vardı, ateş ise 3 hastanın 2'sinde mevcuttu, gastrointestinal semptomlara rastlanmadı.

Arnold ve ark.'nın⁵³ HBoV enfeksiyonlu hastalar üzerinde yaptıkları çalışmalarında ortalama lökosit sayısını 13.3×10^3 , Ma ve ark.'nın¹⁸⁰ çalışmalarında ortalama CRP değerlerini de 0,6 mg/L bulmuşlardır. Foulongne ve ark.'nın¹⁷⁵ yaptıkları çalışmada lökosit sayısı ve CRP düzeyleri normal yada

hafif yükseklik saptanmıştır. Bu veriler, bizim çalışmalarımızda da doğrulanmıştır. Bizim çalışmalarımızda HBoV-enfekte çocuklarda artmış lökosit ve CRP değerleri bulunmuştur.

Yapılan çalışmalarda patolojik akciğer grafisi bulgusu oranları %43 ile %83 arasında değişmektedir^{52,175,179}. Allander ve ark.⁶² akciğer grafisi çektirdikleri 7 hastadan 6'sunda bilateral interstiyel infiltratlar olduğunu bildirmişlerdir. Schenk ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HBoV sadece santral pnömoniye değil, plevral effüzyonla birlikte/plevral effüzyon olmaksızın interstiyel ve lobar pnömoniye de neden olduğunu göstermişlerdir¹⁷⁴. Bizim çalışmamızda HBoV izole edilen hastaların hepsinde difüz hava hapsi görüldü.

Yapılan çalışmalarda koenfeksiyon oranları %18 ile %72 arasında değişmektedir^{52,167}. Völz ve ark.'nın¹⁷⁷ yaptığı çalışmada koenfeksiyon oranı %36 olarak bulunmuştur. Brieu ve ark.'nın¹⁷⁰ yapmış olduğu çalışmada HBoV koenfeksiyonu % 40 oranında görülmüş. Aynı zamanda literatürdeki çalışmalara göre en sık rastlanan ko-patojen RSV'dir^{59,179}. Bizim çalışmamızda bir olguda RSV ve bir olguda da rhinovirüs koenfeksiyonu saptandı. Koenfeksiyonlarda HBoV'nin patojen olarak rolü henüz tam olarak anlaşılamamıştır.

İnsan bocavirüs tesbit edilmeden önce, HBoV ile enfekte çocuklar, RSV negatif pnömoni hastaları olarak tanımlanmakta idi. Solunum yolu hastalıklarının etyolojisinin belli olmaması nedeni ile bu hastalara fazla miktarda antibiyotik tedavisi verilmiştir. Völz ve ark.'nın¹⁷⁷ yaptığı çalışmada HBoV pozitif hastaların %82'sine antibiyotik tedavisi verilmiştir. Bizim çalışmamızda HBoV pozitif hastaların hepsine antibiyotik tedavisi verildi.

X. Lu ve ark.'nın⁶³ Tayland'da yaptıkları bir çalışmada hastaneye yatırılan hastalarda görülen HBoV infeksiyonlarının %63'ü bir yaşın altındaki çocuklar, %29'u ise 2-5 yaşındaki çocuklardan oluştuğunu bildirmişler. Bizim çalışmamızda tesbit edilen üç hastada yatarak tedavi görmüştür. Midulla ve ark.'nın¹⁶¹ İtalya'da yaptıkları bir çalışmada HBoV koenfeksiyonu olan hastaların hastanede kalış süresi daha uzun, kliniklerinin daha ağır olduğu saptanmış.

Yapılan çalışmalarda HBoV-pozitif hastaların %27'sine varan oranlarda klinik semptom olarak astım alevlenmesi görüldüğü bildirilmiştir^{53,175}. Allander ve ark.'nın⁵² çalışmasındaki hastaların yarısı, altta yatan hastalık olarak bronşiyal astım ile başvurmuştur.

Çalışmamızın sonuçlarına göre 0-2 yaş arası akut bronşiolit saptanan çocukların %83,9'unda en az bir viral etken saptanmıştır. Bu yaş grubunda akut bronşiolitin en önemli nedeninin solunum yolu virüsleri olduğu görülmüştür. RSV %33,9 ile en sık izole edilen etken iken HBoV %4,8 oranında tesbit edilmiş. Viral etken tespit edilen hastaların %59,6'sında koenfeksiyon olduğu görülmüş ve bu durum solunum yolu virüslerinin benzer dönemlerde epidemilere yol açmasına bağlanmıştır. HBoV parvoviridae ailesinin ikinci üyesi olarak tanımlanmış, insanlar için patojen olduğu ortaya konmuştur. Sağlıklı kontrol grubu bireylerinden elde edilen verilerle, akut bronşiolitli hastalarla karşılaştırıldığında daha düşük HBoV enfeksiyonu oranı saptanmıştır.

SONUÇ ve ÖNERİLER

Sonuçlar

1. Hastaların %83,9'unda solunum yolu virüsleri izole edildi.
2. Hastaların %9,6 sadece RSV, %8 sadece rinovirüs, %6,4 sadece hMPV, %3,2 sadece influenza, %3,2 sadece PIV, %1,6 sadece HBoV ve %1,6 sadece enterovirüs izole edildi. Koenfeksiyonlar dahil edildiğinde hastaların 21'inde (%33,9) RSV, 18'inde (%29) influenza, 18'inde (%29) rinovirüs, 13'ünde (%21) hMPV, 10'unda (%16,1) PIV, 5'inde (%8) adenovirüs, 3'ünde (%4,8) HBoV, 1'inde (%1,6) enterovirüs izole edildiği görüldü.
3. Hastaların %50'sinde koenfeksiyon saptandı. Koenfeksiyon oranının yüksek oluşu virüslerin mevsimsel dağılımının benzer olmasına bağlandı.
4. Sağlıklı gruptan hiçbir hastada HBoV ve hMPV'ye rastlanmadı.
5. Hastalar ayaktan izlenen ve hastanede yatan olarak iki gruba ayrıldığında virüs izolasyon oranının her iki grupta da benzer olduğu görüldü.
6. İzole edilen virüslerin erkekleri daha çok etkilendiği görülmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.
7. Hastaların yaşları ve izole edilen etkenler arasında anlamlı ilişki saptanmamakla birlikte RSV en küçük, HBoV en büyük yaşa sahipti.
8. Örneklerin toplandığı ocak-haziran ayları arasında virüslerin en sık şubat ayında alınan örneklerden izole edildiği görüldü. HBoV izole edilen hastalar şubat ve mart ayında tesbit edildi.

9. Cinsiyet, yaş, atopi öyküsü, ailede astım ve atopi öyküsü, okula giden kardeş varlığı, sigaraya maruziyet ile etkenler arasında belirgin farklılık yoktu
10. Hastalarda en sık semptom öksürük olmakla birlikte, ateş, ekspiryum güçlüğü, retraksiyon ve krepitan ral varlığı ile etkenler arasında anlamlı ilişki saptanmadı.
11. Başvuru anında ölçülen beyaz küre ve CRP değerleri ile etkenler arasında anlamlı ilişki saptanmadı.
12. Akciğer grafisi bulguları değerlendirildiğinde difüz hava tutulumu virüsle ilişkili bronşiolitlerde (%69,2) daha yaygındı. Buna karşın virüs tesbit edilemeyen hastalarda infiltrasyon (%60) daha yaygındı.
13. HBoV izole edilen hastaların akciğer grafi bulgularında difüz hava tutulumu görüldü.
14. Hastaların %54,8 yatarak tedavi gördü. Sadece influenza saptanan hastalar ayaktan tedavi edildi. Etkenler arasında hastaneye yatış oranı ve yatış süresi açısından anlamlı fark saptanmadı.
15. Ayaktan izlenen ve hastaneye yatırılan hastalara uygulanan tedaviler karşılaştırıldığında hastaneye yatırılanlarda antibiyotik ($p < 0.001$) kullanma oranının daha yüksek olduğu, ayaktan izlenen hastaların hiçbirine sistemik steroid uygulanmadığı görüldü.
16. HBoV izole edilen hastaların hepsi hastanede yatırılarak tedavi edildi.
17. Bronkodilatör tedavi uygulama oranı ve etkenler arasında anlamlı ilişki saptanmadı.
18. HBoV saptanan hastaların hepsine antibiyotik tedavisi uygulandı. Hiçbirine steroid uygulanmadı.
19. Olguların ateş varlığına göre antibiyotik kullanım oranları incelendiğinde ateşi olan olguların daha fazla abtibiyotik kullandığı fakat istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü.

Öneriler

Akut bronşiolitin en önemli nedeninin solunum yolu virüsleri olduğu görülmüştür. Bu nedenle bu hastalara gereksiz antibiyotik tedavisi uygulamasının önlenmesi ve seçilmiş vakalarda uygun antiviral tedavinin uygulanması için solunum yolu sekresyonları ile virolojik tanı koyulmalıdır.

HBoV virüsü parvoviridae ailesinin ikinci üyesi olarak tanımlanmış, insanlar için patojen olduğu ortaya konmuştur. Virusun tek başına solunum yolu infeksiyonuna sebep olup olmadığı, koenfeksiyonların sıklığı ve kliniğe etkisi, yaş ve cinsiyet dağılımı, mevsimsel özellik gösterip göstermediği, virüsün yayılımı, özgül tedavi yaklaşımı gibi konular hala tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Bu nedenle daha geniş populasyonlarda yapılmış çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Henrickson KJ. Viral pneumonia in children. *Sem Pediatr Infect Dis J* 1998;9:217–33.
2. Türk Toraks Derneği Akut bronşiyolit tanı ve tedavi uzlaşı raporu. *Türk Toraks Dergisi* 2009; 10: Ek 1.
3. Çokuğraş H. Bronşiyolit tanı ve tedavisi. içinde: Dağlı E, Karakoç F (yazarlar). *Çocuk Göğüs Hastalıkları İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2007: 133-7*
4. Fitzgerald DA, Kilham HA. Bronchiolitis: assessment and evidence-based management. *MJA* 2004;180:399–404.
5. Kahn Jf. Newly discovered respiratory viruses: significance and implications. *Current Opinion in Pharmacology* 2007; 7:1-6.
6. Choi EH, Lee HJ, Kim SJ, et al. The association of newly indentified respiratory viruses with respiratory tract infections in Korea children, 2000-2005. *Clinical Infectious Diseases*. 2006; 43: 585-592.
7. Kahn J. Human Bocavirus: clinical significance and implications. *Current Opinion in Pediatrics* 2008,20:62-66.
8. Wohl MEB. Bronchiolit. In: Chernick V, Boat TF, eds. *Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children*, 7th edition, Philadelphia: W.B Saunders, 2006:423-32.
9. Bialy L, Smith M, Bourke T, Becker L. The Cochrane Library and bronchiolitis: an umbrella review. *Evid.-Based Child Health I* 2006:939-47.
10. Hall CB. Respiratory Syncytial Virus. In: Feigin RD, Cherry JD (eds). *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier, 2004:2315-2341.
11. Schlesinger C, Koss M. Bronchiolitis: update 2001. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2002;8:112-116.
12. Margaret Burroughs, Maria-Arantxa Horga Matthew, Murrell Anne Moscona. Acute bronchiolitis ed: Gershon A.A, Hotez P.J, Katz S.L. *Krugman's Infectious Diseases of Children*, 11th ed 2002: 497-501.

13. Kenneth McIntosh. Respiratory Syncytial Virus. Nelson Textbook of Pediatrics (17th ed). Philadelphia: WB Saunders, 2004: 1076-79.
14. Timothy R. Peters, James E. Crowe Jr. Respiratory Syncytial Virus. Ed: Sarah S. Long. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, 3rd ed 2008:1112-17.
15. Reese PE, Marchette NJ. Respiratory Syncytial Virus Infection and Prevalence of Subgroups A and B in Hawaii. Journal of Clinical Microbiology, Nov. 1991: 2614-15.
16. Ong GM, Wyatt DE, O'Neill HJ, McCaughey C, Coyle PV. A comparison of nested polymerase chain reaction and immunofluorescence for the diagnosis of respiratory infections in children with bronchiolitis, and the implications for a cohorting strategy Journal of Hospital Infection (2001) 49: 22–28.
16. Hall CB. Parainfluenza Viruses. In: Feigin RD, Cherry JD (eds). Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 5 ed. Philadelphia: Elsevier, 2004:2270- 2283.
18. Craig Patrick Black phd rrt–nps: Systematic Review of the Biology and Medical Management of Respiratory Synsytial Virüs Infection, Respiratory care.march 2003 vol 48 no:3
19. Kenneth McIntosh. Respiratory Syncytial Virus. Nelson Textbook of Pediatric (17th ed). Philadelphia: WB Saunders, 2004: 1076-79.
20. American Academy of Pediatrics .[Respiratory Syncytial Virus, Human Metapneumovirus, Rhinovirus infections, coronavirüses]. In:Pickering LK, bacer CJ, Long SS, McMillan JA Red Book:2006 Report of the Committee on Infectious Diseases. 27th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics;2006:/460-61/560-67/267-68.
21. 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. Infectious Diseases 1997; 175:807–13.s
22. Wright P. Parainfluenza viruses. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, Nelson Textbook of Pediatrics 18 th ed. Saunders, Philadelphia, 2007:1387-1388

23. Lambert DM, Barney S, Lambert AL et al. Peptides from conserved regions of paramyxovirus fusion (F) proteins are potent inhibitors of viral fusion. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996 Mar 5;93(5):2186-91.
24. Peter Wright, Parainfluenza Viruses. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics* (17th ed). Philadelphia: WB Saunders, 2004: 1075-76.
25. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of influenza. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003;52:1-36.
26. Glezen WP. Influenza Viruses. In: Feigin RD, Cherry JD (eds). *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier, 2004:2252-2270.
27. Poehling KA, Edwards KM, Weinberg GA et al. The Underrecognized Burden of Influenza in Young Children. *N Engl J Med* 2006;355:31-40.
28. Mosser AG, Brockman-Schneider R, Amineva S, et al. Similar frequency of rhinovirus-infectible cells in upper and lower airway epithelium. *J Infect Dis* 2002;185:734-743.
29. Papadopoulos NG, Sanderson G, Hunter J, et al. Rhinoviruses replicate effectively at lower airway temperatures. *J Med Virol* 1999;58:100-104.
30. Papadopoulos NG, Moustaki M, Tsolia M, et al. Association of rhinovirus infection with increased disease severity in acute bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1285-1289.
31. Jacques J, Bouscambert-Dushamp M, Moret H, et al. Association of respiratory picornaviruses with acute bronchiolitis in French Infants. *J Clin Virol* 2006;35:463-466.
32. Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Roberg KA, Anderson EL, Pappas TE, Printz MC, Lee WM, Shult PA, Reisdorf E, Carlson-Dakes KT, Salazar LP, DaSilva DF, Tisler CJ, Gern JE and Lemanske RF. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 667-672.
33. Kotaniemi-Syrjanen A, Vainionpaa A, Reijonen T et al. Rhinovirus-induced wheezing in infancy: the first sign of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2003; 111:66-71.

34. Savolainen C, Blomqvist S, Hovi T. Human rhinoviruses. *Paediatric Respiratory Reviews* (2003)4: 91–98.
35. Cherry JD. Adenoviruses. In: Feigin RD, Cherry JD (eds). *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier, 2004:1843-1863.
36. McIntosh K. Adenoviruses. In: Behrman RE, Kliegman MR (eds). *Textbook of Pediatrics*. 17th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2004:1079-1080.
37. Moro MR, Bonville CA, Suryadevara M et al. Clinical Features, Types, and Local Production of Inflammatory Mediators in Adenovirus Infections. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(5):376-80.
38. Leung C, Kwan Y, Ko P, et al. Severe acute respiratory syndrome in children. *Pediatrics* 2004;113:535-43.
39. Turner RB, Welliver RC. Human Coronaviruses. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG (eds). *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier, 2003:1129-1131.
40. Meissner HC. Reducing the impact of viral respiratory infections in children. *Pediatr Clin N Am* 2005;52:695-710.
41. Van der Hoek L, Pyrc K, Jebbink MF, Identification of a new human coronavirus. *Nat Med* 2004;10:368-73.
42. Fouchier RA, Hartwig NG, Bestebroer TM, A previously undescribed coronavirus associated with respiratory disease in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:6212-6.
43. Esper F, Weibel C, Ferguson D, et al. Coronavirus HKU1 infection in the United States. *Emerg Infect Dis* 2006;12:775–9.
44. Van den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J, et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med* 2001;7:719-24.
45. Biacchesi S, Skiadopoulos MH, Boivin G et al. Genetic diversity between human metapneumovirus subgroups. *Virology*. 2003 Oct 10;315(1):1-9.
46. Schildgen O, Geikowski T, Glatzel T. New variant of the human metapneumovirus (HMPV) associated with an acute and severe

- exacerbation of asthma bronchiale. *J Clin Virol*. Aralık 2004; 31 (4) :283-88.
- 47.** Jartti T, van den Hoogen B, Garofalo RP, Osterhaus AD, Ruuskanen O. Metapneumovirus and acute wheezing in children. *Lancet*. 2002;2;360:1393-94.
- 48.** Williams JV, Harris PA, Toffelson SJ, et al. Human metapneumovirus and lower respiratory tract disease in otherwise healthy infants and children. *N Eng J Med* 2004;350:443-50.
- 49.** Peiris JS, Tang WH, Chan KH, et al. Children with respiratory disease associated with metapneumovirus in Hong Kong. *Emerg Infect Dis* 2003;9:628-33.
- 50.** Wolf DG, Greenberg D, Kalkstein D, et al. Comparison of human metapneumovirus, respirator syncytial virus and influenza A virus lower respiratory tract infections in hospitalised young infants. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:320-4.
- 51.** Slavin KA, Passaro DJ, Hacker JK, Hendry RM, Kohl S. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:893-96.
- 52.** Allander T, Tammi MT, Eriksson M, et al Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102:12891-6.
- 53.** Arnold JC, Singh KK, Spector SA, Sawyer MH. Human bocavirus: prevalence and clinical spectrum at a children's hospital. *Clin Infect Dis* 2006;43:283–8.
- 54.** Bastien N, Chui N, Robinson JL, Lee BE, Dust K, Hart L, Li Y. Detection of human bocavirus in Canadian children in a 1-year study. *J Clin Microbiol* 2007;45:610–3.
- 55.** Choi EH, Lee HJ, Kim SJ, Eun BW, Kim NH, Lee JA, Lee JH, Song EK, Kim SH, Park JY, Sung JY. The association of newly identified respiratory viruses with lower respiratory tract infections in Korean children 2000–2005. *Clin Infect Dis* 2006;43:585–92.
- 56.** Fry AM, Lu X, Chittaganpitch M, Peret T, Fischer J, Dowell SF, Anderson LJ, Erdman D, Olsen SJ. Human bocavirus: a novel parvovirus epidemiologically associated with pneumonia requiring hospitalization in Thailand. *J Infect Dis* 2007;195:1038–45.

57. Naghipour M, Cuevas LE, Bakhshinejad T, Dove W, Hart CA. Human bocavirus in Iranian children with acute respiratory infections. *J Med Virol* 2007;79:539–43.
58. Qu XW, Duan ZJ, Qi ZY, Xie ZP, Gao HC, Liu WP, Huang CP, Peng FW, Zheng LS, Hou YD. Human bocavirus infection People's Republic of China. *Emerg Infect Dis* 2007;13:165–8.
59. Manning A, Russell V, Eastick K et al. Epidemiological Profile and Clinical Associations of Human Bocavirus and Other Human Parvoviruses. *J Infect Dis*. 2006;194:1283-90.
60. Maggi F, Andreoli E, Pifferi M, Meschi S, Rocchi J, Bendinelli M. Human bocavirus in Italian patients with respiratory diseases. *J Clin Viro* 2007;38:321–5.
61. Kesebir D, Vazquez M, Weibel C, et al. 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;194:1276-82.
62. Allander T, Jartti T, Gupta S. Human Bocavirus and acute wheezing in children. *Clin Infect Dis* 2007;44:904-910.
63. X Lu, Peret TC, Fry AM, Chittaganpitch M, Mackay IM, Olsen SJ, Erdman DD: Human Bocavirus associated pneumonia in rural Thailand. International Conference on Emerging Infectious Diseases, March 19-22, 2006, Atlanta, GA. Poster Session 53, Page 149.
64. Coffin S, Bronchiolitis: In-Patient Focus. *Pediatr Clin N Am* 2005;52:1047- 1057.
65. González de DJ, Sangrador CO. Consensus conference on acute bronchiolitis (II): epidemiology of acute bronchiolitis. *An Pediatr* 2010; 72: 222.
66. Meissner HC, Anderson LJ, Pickering LK. Annual variation in respiratory syncytial virus season and decisions regarding immunoprophylaxis with palivizumab. *Pediatrics* 2004;114:1082-4.
67. Mullins JA, Lamonte AC, Bresee JS et al. Substantial variability in community respiratory syncytial virus season timing. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:857-62.

68. Miyairi I, DeVincenzo JP. Human genetic factors and respiratory syncytial virus disease severity. *Clin Microbiol Rev* 2008; 21: 686-703.
69. DiMango E, Prince A. Respiratory infection. In: Gershon A, Hotez PJ, Katz SL (eds). *Krugman's Infectious Diseases of Children*. Philadelphia: Mosby, 2006: 493-530.
70. Lee YM, Miyahara N, Takeda K, et al. IFN-g production during initial infection determines the outcome of reinfection with respiratory syncytial virus. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 208-18.
71. Perlstein PH, Kotagal UR, Boling C, et al. Evaluation of an evidence-based guideline for bronchiolitis. *Pediatrics* 1999;104:1334– 41.
72. Nelson JD. Community-acquired pneumonia in children: Guidelines for treatment. *Pediatr Infect Dis J* , 2000;19:251-3.
73. Meissner HC. The unresolved issue of risk factors for hospitalisation of infants with respiratory syncytial virus infection born after 33-35 weeks gestation. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:821-3.
74. Kahn J. Newly discovered respiratory viruses: significance and implications. *Current Opinion in Pharmacology* 2007;7:478-83.
75. Williams JV. The clinical presentation and outcomes of children infected with newly identified respiratory tract viruses. *Infect Dis Clin N Am* 2005;19:569-584.
76. Mullins JA, Erdman DD, Weinberg GA et al. Human metapneumovirus infection among children hospitalised with acute respiratory illness. *Emerg Infect Dis* 2004;10:700-5.
77. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of influenza. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003;52:1-36.
78. Izuietta HS, Thompson WW, Kramarz P, et al. Influenza and the rates of hospitalizations for respiratory disease among infants and young children. *N Eng J Med* 2000;342:232-9.
79. Carroll KN, Wu P, Gebretsadik T, et al. Season of infant bronchiolitis and estimates of subsequent risk and burden of early childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 964-6.
80. Greenough A. The year in review. *Paediatr Respir Rev* 2009; 10: 2-5.

- 81.**Arvas A, Bas V, Gür E. The impact of passive smoking on the development of lower respiratory tract infection in infancy Turk Arch Ped 2009; 44: 12-17
- 82.**Martinez FD. Definition of pediatric asthma and associated risk factors. *Pediatr Pulmonol* 1997; 15: 9-12
- 83.**Panitch MD, Callahan CW, Schildlow DU. Bronchiolitis in children. *Clin Chest Med* 1993; 14: 715-31
- 84.**Payne CB. Bronchiolitis In: *Pediatric Respiratory Disease Diagnosis and Treatment*. Hilman BC (ed). W.B. Saunders Company, Philadelphia 1993;205-18.
- 85.**Diagnosis and Management of Bronchiolitis, Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. *Pediatrics* 2006;118:1774-93
- 86.**Hoebee B, Bont L, Rietveld E, et al. Influence of promoter variants of interleukin-10, interleukin-9, and tumor necrosis factor-alpha genes on respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Infect Dis* 2004;189: 239-247.
- 87.**Loughlin G, Moscona A. The Cell Biology of Acute Childhood Respiratory Disease: Therapeutic Implications *Ped Clin of North Am* 2006;53:929-59.
- 88.**Scott R, Kaul A, Scott M, et al. Development of in vitro correlates of cell-mediated immunity to respiratory syncytial virus infection in humans. *J Infect Dis* 1978;137:810-817.
- 89.**Welliver RC, Kaul TN, Sun M. et al. Defective regulation of immune responses in respiratory syncytial virus infection. *J Immunol* 1984;133:1925-1930.
- 90.**Lofgren J, Ramet M, Renko M, et al. Association between surfactant protein A gene locus and severe respiratory syncytial virus infection in infants. *J Infect Dis* 2002;185:283–9.
- 91.**AAP: Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics* 2006;118:1774-93.
- 92.**H. Cody Meissner. Bronchiolitis. Ed: Sarah S. Long, *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*, 3th Edition, 2008:241-45.
- 93.**Abreu e Silva FA, Brezinova V, Simpson H. Sleep apnea in acute bronchiolitis. *Arch Dis Child*. 1982;57: 467-72

94. Mahabee-Gittens EM, Grupp-Phelan J, Brody AS, et al. Identifying children with pneumonia in the emergency department. *Clin Pediatr* 2005;44:427–35.
95. Chuang CY, Kao CL, Huang LM, Human bocavirus as an important cause of respiratory tract infection in Taiwanese children. *J Microbiol Immunol Infect.* 2011 Jan 20.
96. YAN Hua-Jie, SHENG Jun, DONG Wei etc .Clinical characteristics of human bocavirus infection in 90 children, 2011, *V13(4)*: 300-302
97. Van den Hoogen BG, van Doornum GJJ, Fockens JC, et al. Prevalence and clinical symptoms of human metapneumovirus (hMPV) in hospitalised patients. *J Infect Dis* 2003;188:1571-7.
98. Bosis S, Esposito S, Niesters HG, et al. Impact of human metapneumovirus in childhood: comparison with respiratory syncytial virus and influenza viruses. *J Med Virol* 2005;75:101-4.
99. Hacimustafaoğlu M. RSV Enfeksiyonları, *ANKEM Derg* 2006;20(Ek 2):240–247.
100. Cherry JD, Miller JM. Use of the Diagnostic Virology Laboratory. In: Feigin RD, Cherry JD (eds). *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier, 2004:3297-3318.
101. Ebihara T, Endo R, Ma X, et al. Detection of human coronavirus NL63 in young children with bronchiolitis. *J Med Virol*. 2005;75:463-5.
102. Zaghloul MZ. Human bocavirus (HBoV) in children with respiratory tract infection by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) and qualitative polymerase chain reaction (PCR). *Virol J*. 2011 May 19;8(1):239.
103. Stempel HE, Martin ET, Kuypers J, Englund JA, Zerr DM. Multiple viral respiratory pathogens in children with bronchiolitis. *Acta Paediatr.* 2009;98(1):123-6.
104. Landry ML, Cohen S, Ferguson D. Prospective Study of Human Metapneumovirus Detection in Clinical Samples by Use of Light Diagnostics Direct Immunofluorescence Reagent and Real-Time PCR *J Clin Microbiol*. 2008; 46(3): 1098–1100.
105. Fan J, Henrickson KJ, Savatski LL. Rapid simultaneous diagnosis of infections with respiratory syncytial viruses A and B, influenza viruses A

- and B, and human parainfluenza virus types 1, 2, and 3 by multiplex quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction-enzyme hybridization assay (Hexaplex). *Clin Infect Dis*. 1998;26(6):1397-402.
- 106.** Martinati LC; Boner AL. Clinical diagnosis of wheezing in early childhood. *Allergy* 1995;50(9):701-10.
- 107.** Dodge J. Gastro-oesophageal reflux in infants. *Acta Paediatr* 1999;88:359-70.
- 108.** Bush A. Diagnosis of asthma in children under five. *Prim Care Respir J*. 2007;16:7-15.
- 109.** Steiner RW. Treating acute bronchiolitis associated with RSV. *Am Fam Physician*. 2004;15;69(2):325-30.
- 110.** Goodman D. Bronchiolitis. Ed: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. *Nelson textbook of pediatrics (17th edition)*. Philadelphia: WB Saunders Co, 2004: 1415-17.
- 111.** Perotta C, Ortiz Z, Roque M. Chest physiotherapy for acute bronchiolitis in paediatric patients between 0 and 24 months old. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(2):CD004873
- 112.** Hall CB. Serious bacterial infections is uncommon in infants with bronchiolitis. *J Pediatr*. 2009;154(5):774-75.
- 113.** King VJ, Viswanathan M, Bordley C, et al. Pharmacologic treatment of bronchiolitis in infants and children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158:127-37.
- 114.** Kellner JD, Ohlsson A, Gadomsky AM, et al. Efficacy of bronchodilator therapy in bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996; 150: 1166-72.
- 115.** Schuh S, Canny G, Reisman JJ, et al. Nebulized albuterol in acute bronchiolitis. *J Pediatr*. 1990;117:633-7.
- 116.** Bolling C, Farrel M, Reeves S. (Bronchiolitis team members): Evidence based clinical practice guideline for infant with bronchiolitis. Cincinnati Children's Hospital Medical Center. 2001, Nov (www.cincinnatichildrens.org/health/info/chest/bronchiolitis.htm).
- 117.** Kirstiansson S, Lodrup CKC, Wennergren G, et al. Nebulised racemic adrenaline in the treatment of acute bronchiolitis in infants and toddlers. *Arch Dis Child* 1993;69:650-4.
- 118.** Smyth RL, Openshaw PJ. Bronchiolitis. *Lancet*. 2006;22:312-22.

119. Wainwright C, Altamirano L, Cheney M, et al. A multicenter, randomized, double-blind, controlled trial of nebulized epinephrine in infants with acute bronchiolitis. *N Engl J Med*. 2003;349:27–35.
120. Scarfone R.J: Controversies in the treatment of bronchiolitis, *Curr Opin Pediatr* 2005; 17: 62–6.
121. Karadag B, Ceran O, Guven G, et al. Efficacy of Salbutamol and ipratropium bromide in the management of acute bronchiolitis - A Clinical Trial. *Respiration* 2008;76:283-7.
122. Hartling L, Wiebe N, Russel K, Patel H, Klassen T. A meta-analysis of randomized controlled trials evaluating the efficacy of epinephrine for the treatment of acute viral bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157: 957-64.
123. Mull CC, Scarfone RJ, Feri LR, et al. A randomized trial of nebulized epinephrine vs albuterol in the emergency department treatment of bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158: 113-18.
124. Walsh P, Caldwell J, McQuillan KK, et al. Comparison of nebulized epinephrine to albuterol in bronchiolitis. *Acad Emerg Med*. 2008;15:305-13.
125. Cade A, Brownlee KG, Conway SP, et al. Randomised placebo controlled trial of nebulised corticosteroids in acute RSV bronchiolitis. *Arch Dis Child* 2000;8:126-30.
126. Covar RA, Spahn JD. Treating the wheezing infant. *Pediatr Clin North Am* 2003;50:631-54.
127. Patel H, Platt R, Lozano JM, Wang EE. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(3):CD004878.
128. Fernandes RM, Bialy LM, Vandermeer B. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Oct.6 (10):CD004878
129. Plint AC, Johnson DW, Patel H et al. Epinephrine and dexamethasone in children with bronchiolitis. *N Engl J Med*. 2009;14;360(20):2079-89.
130. Hodge D, Chetcuti PAJ. RSV: management of the acute episode. *Paed Respir Rev* 2002;1:215-20.

131. King VJ, Viswanathan M, Bordley WC, et al. Pharmacologic treatment of bronchiolitis in infants and children. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004;158:127,137.
132. Randolph AG, Wang EEL. Ribavirin for RSV infection of the lower respiratory tract. In: *The Cochrane Library, Issue 4, 2003*. Chichester, UK: John Wiley and Sons Ltd.
133. Friis B, Andersen P, Brenoe E, et al. Antibiotic treatment of pneumonia and bronchiolitis. A prospective randomised study. *Arch Dis Child* 1984;59:1038-45.
134. Yalçın E, Özçelik U. Akut bronşiyolitte tedavi. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2005;36;38-42.
135. Kuzik BA, Al Qadhi SA, Kent S. Nebulised hypertonic saline solution in the treatment of viral bronchiolitis in infants. *J Pediatr* 2007;151:266-270.
136. Tal G, Cesar K, Oran A. Hypertonic saline/epinephrine treatment in hospitalised infants with viral bronchiolitis reduces hospitalisation stay: 2 years experience. *Isr Med Assoc J* 2006;8:169-73.
137. Zhang, L, Mendoza-Sassi, RA, Wainwright, C, Klassen, TP. Nebulized hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; :CD006458.
138. Van der Hoek L, Sure K, Ihorst G, et al: Croup is associated with the novel coronavirus NL63. *PLoS Med* 2005;2:240.
139. Bisgaard H, Flores-Nunez A, Goh A et al. Study of Montelukast for the Treatment of Respiratory Symptoms of Post-Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis in Children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:854-60.
140. Amirav I, Luder AS, Kruger N et al. A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Trial of Montelukast for Acute Bronchiolitis. *Pediatrics* 2008;122:1249-55.
141. Bisgaard H. A randomized trial of montelukast in respiratory syncytial virus postbronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:379-83.
142. Kerr MH, Paton JY. Surfactant protein levels in severe respiratory syncytial virus infection. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1115-8.
143. Levine AM, Elliott J, Whitsett JA, et al. Surfactant protein-d enhances phagocytosis and pulmonary clearance of respiratory syncytial virus. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2004;31:193-9.

144. Ventre K, Haroon M, Davison C. Surfactant therapy for bronchiolitis in critically ill infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD005150.
145. Hollman G, Shen G, Zeng L, et al. Helium-oxygen improves clinical asthma scores in children with acute bronchiolitis. *Crit Care Med* 1998;26:1731-6.
146. Cambonie G, Milesi C, Fournier-Favre S, et al. Clinical effects of heliox administration for acute bronchiolitis in young infants. *Chest* 2006;129:676.
147. Nasr SZ, Strouse PJ, Soskolne E, et al. Efficacy of recombinant human deoxyribonuclease I in the hospital management of respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Chest* 2001;120:203–8.
148. Bar A, Srugo I, Amirav I, Tzverling C, Naftali G, Kugelman A. Inhaled Furosemide in Hospitalized Infants With Viral Bronchiolitis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study. *Pediatric Pulmonology* 2008;43:261–67.
149. Chipps BE, Sullivan WF, Portnoy JM. Alpha-2a interferon for treatment of bronchiolitis caused by RSV. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12:653-58.
150. The IMPact-RSV study group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in highrisk infants. *Pediatrics*. 1998; 102:531–537.
151. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, et al. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr*. 2003;143:532–540.
152. Wu H, Pfarr DS, Tang Y, et al. Ultra-potent antibodies against respiratory syncytial virus: effects of binding kinetics and binding valence on viral neutralization. *J Mol Biol* 2005;350:126–44.
153. Holman RC, Shay DK, Curns AT, et al. Risk factors for bronchiolitis-associated deaths among infants in the United States. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:483–90.
154. Grimaldi M, Gouyon B, Michaut F, et al. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis: epidemiologic variations associated with the initiation

of palivizumab in severely premature infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:1081–5.

- 155.** Bont L, van Aalderen WMC, Versteegh J. Airflow limitation during respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection predicts recurrent wheezing. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:277-282.
- 156.** Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999;354:541–5.
- 157.** Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Roberg KA, Anderson EL, Pappas TE, Printz MC, Lee WM, Shult PA, Reisdorf E, Carlson-Dakes KT, Salazar LP, DaSilva DF, Tisler CJ, Gern JE and Lemanske RF. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 667-672.
- 158.** Lemanske RF, Jackson DJ, Gangnon RE et al. Rhinovirus illnesses during infancy predict subsequent childhood wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116:571-577.
- 159.** Ehlenfeld DR, Cameron K, and Welliver R. Eosinophilia at the time of respiratory syncytial virus bronchiolitis predicts childhood reactive airway disease. *Pediatrics*. 2000; 105: 79-83.
- 160.** Stempel HE, Martin ET, Kuypers J, Englund JA, Zerr DM. Multiple viral respiratory pathogens in children with bronchiolitis. *Acta Paediatr*. 2009;98(1):123-6.)
- 161.** Midulla F, Scagnolari C, Bonci E. Respiratory syncytial virus, human bocavirus and rhinovirus bronchiolitis in infants *Arch. Dis. Child*. published online 11 Oct 2009; doi:10.1136/adc.2008.153361
- 162.** Venter M, Lassaunie` re R, Kresfelder T, Contribution of Common and Recently Described Respiratory Viruses to Annual Hospitalizations in Children in South Africa *J.Med.Virol*. 83:1458–1468,2011
- 163.** Kanra G, Tezcan S, Yilmaz G; Respiratory syncytial virus epidemiology in Turkey. *Turk J Pediatr*. 2005;47(4):303-8.
- 164.** Topçuoğlu S, Arslanköylü AE, Kuyucu S, Kuyucu N, Hışiltılı çocuklarda respiratuar sinsityal virüs, parainfluenzavirüs,influenzavirüs, insan metapnömovirüs ıklığının araştırılması.Çocuk enfeksiyon dergisi 2009; 3: 153-60

165. Mansbach JM, Clark S, Christopher NC, LoVecchio F, Kunz S, Acholonu U, Camargo CA Jr. Prospective Multicenter Study of Bronchiolitis: Predicting Safe Discharges From the Emergency Department Pediatrics. 2008;121(4):680-88.
166. Shay DK, Holman RC, Newman RD, Liu LL, Stout JW, Anderson LJ. Bronchiolitis associated hospitalizations among US children, 1980-1996. JAMA 1999;282: 1440-46.
167. Ma X, Endo R, Ishiguro N, Ebihara T, Ishiko H, Ariga T, Kikuta H. Detection of Human Bocavirus in Japanese children with lower respiratory tract infections. J Clin Microbiol. 44: 1132-1134, 2006.
168. Regamey N, Frey U, Deffernez C, Latzin P, Kaiser L. Isolation of Human Bocavirus from Swiss infants with respiratory infections. Pediatr Infect Dis J 2007;26:177-9.
169. Smuts H, Hardie D. Human Bocavirus in hospitalized children, South Africa. Emerg Infect Dis 2006;12:1457-8.
170. Brieu N, Guyon G, Rodie M. Human Bocavirus Infection in Children With Respiratory Tract Disease Pediatr Infect Dis J 2008;27: 969-973
171. Kaplan N, Dove W, Abu-Zeid A, Shamooh H, Abd-Eldayem S, Hart CA. Human Bocavirus infection among children, Jordan. Emerg Infect Dis 2006;12:1419-20.
172. Sloots TP, McErlean P, Speicher DJ, Arden KE, Nissen MD, Mackay IM. Evidence of human coronavirus HKU1 and Human Bocavirus in Australian children. J Clin Virol 2006;35:99-102.
173. Garcia-Garcia ML, Calvo C, Pozo F, Perez-Brena P, Quevedo S, Bracamonte T, et al. Human bocavirus detection in nasopharyngeal aspirates of children without clinical symptoms of respiratory infection. Pediatr Infect Dis J 2008;27: 358-60.
174. Schenk T, Huck B, Forster J, Berner R, Neumann-Haefelin D, Falcone V. Human Bocavirus DNA detected by quantitative real-time PCR in two children hospitalized for lower respiratory tract infection. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2007;26:147-9.
175. Foulongne V, Olejnik Y, Perez V, Elaerts S, Rodiere M, Segondy M. Human Bocavirus in French children. Emerg Infect Dis 2006a;12:1251-3.

- 176.** Williams JV, Harris PA, Tollefson SJ, Halburnt-Rush LL, Pingsterhaus JM, Edwards KM, Wright PF, Crowe Jr JE. Human metapneumovirus and lower respiratory tract disease in otherwise healthy infants and children. *N Engl J Med* 2004;350:443–50.
- 177.** Weissbrich B, Neske F, Schubert J, Tollmann F, Blath K, Blessing K, Kreth HW. Frequent detection of bocavirus DNA in German children with respiratory tract infections. *BMC Infect Dis* 2006;6:109.
- 178.** Wilkesmann A, Schildgen O, Eis-Hubinger AM, Geikowski T, Glatzel T, Lentze MJ, Bode U, Simon A. Human metapneumovirus infections cause similar symptoms and clinical severity as respiratory syncytial virus infections. *Eur J Pediatr* 2006;165:467–75.
- 179.** Kleines M, Scheithauer S, Rackowitz A, Ritter K, Hausler M. High prevalence of Human Bocavirus detected in young children with severe acute lower respiratory tract disease using a standard PCR protocol and a novel real time PCR protocol. *J Clin Microbiol* 2007;45(3):1032–4
- 180.** Volz S, Schildgen O, Klinkenberg D, Prospective study of Human Bocavirus (HBoV) infection in a pediatric university hospital in Germany 2005/2006 *Journal of Clinical Virology* 40 (2007) 229–23

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ASYE	: Alt solunum yolu enfeksiyonu
CRP	: C reaktif protein
DFA	: Direkt floresan antikor
EIA	: Enzim immunoassay
GÖR	: Gastroösofageal reflü
HA	: Hemagglutinin
NA	: Nöraminidaz
HCoV-HKU1	: İnsan koronavirüs
HCoV-NL63	: İnsan koronavirüs
hMPV	: İnsan metapnömovirüs
HBoV	: İnsan bocavirüs
HBoV -ko	: hMPV koenfeksiyonu
HBoV dışı-ko	: hMPV dışı koenfeksiyon
ICAM-1	: İnterselüler adezyon molekülü 1
IFA	: İndirekt floresan antikor
IFN	: İnterferon
IL	: İnterlökin
TXA	: Tromboksan
MIP-1α	: Makrofaj inflammatuar protein 1alfa
Pao₂	: Parsiyel oksijen basıncı
PIV	: Parainfluenza virüs
TLR	: Toll-like reseptörler
RANTES	: Regulated on activation, normal T cell expressed and secreted
RSV	: Respiratuar sinsisyal virüs
RT-PCR	: Reverse transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu
SARS-coV	: Severe acute respiratory syndrome coronavirus
Spo₂	: Oksihemoglobin saturasyonu
TNF-α	: Tümör nekrosis faktör alfa
TÖF	: Trakeoösofageal fistül
VCAM-1	: Vasküler hücre adezyon molekülü

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1. (Akut Bronşiolit tedavi şeması)	33
Şekil 2. (Hasta grupta izole edilen etkenlerin sıklığı)	45
Şekil 3. (Sağlıklı grupta izole edilen etkenlerin sıklığı)	46
Şekil 4. (Çalışma süresince hasta grubunda aylara göre etkenlerin dağılımı)	48

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1. (Bronşiolitte Klinik Skorlama)	24
Tablo 2. (Bronşiolit hastalarının ve sağlıklı grubun genel özelliklerinin dağılımı)	43
Tablo 3. (Hastaların başvuru şikayetleri)	44
Tablo 4. (Hastaların başvuru fizik muayene bulguları)	44
Tablo 5. (Virüs tesbit edilenlerin cinsiyete göre dağılımı)	47
Tablo 6. (Sadece RSV, influenza, PIV, rinovirüs, hMPV, HBoV ile enfekte olan ve HBoV koenfeksiyonu (HBoV-ko) olan hastaların demografik özellikler)	49
Tablo 7. (Virüs izole edilen hastaların klinik özellikleri, fizik muayene ve laboratuvar bulguları)	50
Tablo 8. (Virüs izole edilen hastaların hastaneye yatış oranı, yatış süreleri ve uygulanan tedaviler)	51
Tablo 9. (Ayaktan izlenen ve hastaneye yatırılan hastalara uygulanan tedaviler)	52
Tablo 10. (Ateş varlığına göre antibiyotik kullanımı)	52
Tablo 11. (Virüs saptanan ve saptanmayan hastaların demografik özelliklerinin, klinik ciddiyet skoru ve hastanede yatış süresinin karşılaştırılması)	53

EK- 1: TEZ ANAMNEZ FORMU

0-2 YAŞ ARASI AKUT BRONŞİOLİTLİ VE SAĞLIKLI ÇOCUKLARDA RSV, İNFLUENZA, RHİNOVİRÜS, PARAINFLUENZA, hMPV, HBoV SIKLIĞI

Adı soyadı:

Tarih:

Yaşı/Cinsiyeti:

Dosya numarası:

Telefon:

Ateş süresi:

Öksürük süresi:

Burun akıntısı süresi:

Solunum sıkıntısı süresi:

Anne sütü alıyormu ?

Evet

Hayır

Süre:ay

Okula giden kardeş varlığı :

Sigara kullanımı :

Anne

Evet

Hayır

Günlük adet:

Baba

Evet

Hayır

Günlük adet:

Diğer

Evet

Hayır

Günlük adet:

Varsa geçmişte yapılmış atopiye yönelik test:

Anne-baba-kardeşler-1. ve 2. derece akrabalarda astım ve atopi varlığı:

Fizik muayene:

A:.....°C

SS:...../dk

Nb:...../dk

TA:.....mmHg

SPO2: %.....

Laboratuar:

WBC:

PMNL:

L:

M:

E:

CRP:

PAAC:

Nazofaringeal aspirat:

Tedavi:

Varsa hastanede yatış süresi:

Tedavi başlandıktan sonra yakınmaların devam süresi:

Ateş:

Öksürük:

Burun akıntısı:

Solunum sıkıntısı: