



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

**HIŞILTILI ÇOCUKLARDA RESPIRATUAR SİNSİSYAL
VİRÜS, PARAINFLUENZA VİRÜS, İNFLUENZA VİRÜS VE
İNSAN METAPNÖMOVİRÜS SIKLIĞININ ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Sevilay KEŞLİ
UZMANLIK TEZİ**

**Danışman
Prof. Dr. Necdet KUYUCU**

MERSİN - 2009



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

**HIŞILTILI ÇOCUKLARDA RESPIRATUAR SİNSİSYAL
VİRÜS, PARAINFLUENZA VİRÜS, İNFLUENZA VİRÜS VE
İNSAN METAPNÖMOVİRÜS SIKLIĞININ ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Sevilay KEŞLİ
UZMANLIK TEZİ**

**Danışman
Prof. Dr. Necdet KUYUCU**

**Bu tez, BAP-TF DTB (SK) 2005-4 TU kodlu proje olarak
Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
tarafından desteklenmiştir.**

MERSİN – 2009

TEŞEKKÜR

Katkılarından dolayı tez danışmanım sayın Prof. Dr. Necdet Kuyucu ve diğer hocalarıma, yardımlarını esirgemeyen Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Doç. Dr. Gönül Aslan'a, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı ve Biyoistatistik Anabilim Dalı'nda görevli arkadaşlarıma ve aileme sevgi ve saygılarımı sunar, teşekkür ederim.

Dr. Sevilay Keşli

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	5
İNGİLİZCE ÖZET	6
GİRİŞ VE AMAÇ	7
GENEL BİLGİLER	9
Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları	9
Epidemiyoloji	9
Etiyoloji	10
Akut Bronşolit	11
Tanım	11
Etiyoloji	11
Respiratuar Sinsiyal Virüs	11
Parainfluenza Virüs	12
İnfluenza Virüs	12
İnsan Metapnömovirüs	13
Rhinovirüs	14
İnsan Bocavirüs	15
Adenovirüsler	15
İnsan Koronavirüs	16
Epidemiyoloji	16
Patofizyoloji	18
Klinik	20
Tanı	21
Laboratuar	21
Spesifik Etiyolojik Tanı	21
Radyoloji	23
Ayırıcı tanı	23
Tedavi	25
Korunma	28
Aktif Bağışıklama	28
Pasif Bağışıklama	28

	Sayfa No
Prognoz ve Komplikasyonlar	29
Bronşiolit Sonrasında Uzamış ve Tekrarlayan Hışıltı	29
GEREÇ VE YÖNTEMLER	34
Hasta Populasyonu ve Örnek Toplanması	34
Örneklerin Değerlendirilmesi	34
İstatistiksel Analiz	40
BULGULAR	41
TARTIŞMA	51
SONUÇ VE ÖNERİLER	56
Sonuçlar	56
Öneriler	57
KAYNAKLAR	59
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	77
ŞEKİLLER DİZİNİ	79
TABLolar DİZİNİ	80
EKLER	
EK-1: Tez Anamnez Formu	

ÖZET

Solunum yolu virüslerinin neden olduğu enfeksiyonlar çocukluk çağında akut hışıltının en önemli nedenidir. Bu çalışma 0-5 yaş arası hışıltılı çocuklarda respiratuar sinsisyal virüs (RSV), influenza virüs, insan metapnömovirüs (hMPV) ve parainfluenza virüs (PIV) sıklığı ve bu viral etkenlerin klinik özelliklerinin değerlendirilmesi amacıyla yapıldı.

Çalışmaya Ocak – Haziran 2007 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniklerine başvuran 0-5 yaş arası, hışıltısı olan çocuklar alındı. Başvuru anında alınan nazofarengeal yıkama örneklerinden virüs izolasyonu HEXAPLEX® PLUS Multipleks polimeraz zincir reaksiyonu (polimerase chain reaction, PCR) ile yapıldı. Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri, konulan klinik tanı, uygulanan tedaviler, varsa hastanede yatış süresi ile viral etkenler arasındaki ilişki değerlendirildi.

Hastaların %73'ünde en az bir viral etken saptandı. hMPV'nin %59.7 ile en sık izole edilen ajan olduğu ve en sık 6-11 ay arası çocuklarda akut hışıltıya neden olduğu saptandı. Sadece RSV izole edilen hasta grubu olmadığı için hMPV ile RSV'nin klinik özellikleri karşılaştırılmadı. hMPV'nin influenza'dan daha çok bronkopnömoniye yol açtığı, hMPV ile PIV'ün klinik özelliklerinin benzer olduğu görüldü. Hastaların %53'ünde koenfeksiyon olduğu saptandı ve bu durum solunum yolu virüslerinin benzer dönemlerde epidemilere yol açmasına bağlandı. Koenfeksiyonlarda hMPV varlığının hastalığın kliniğinin daha ağır seyretmesine neden olduğu görüldü.

Bulgularımız doğrultusunda bu yaş grubunda akut hışıltının en önemli nedeninin solunum yolu virüsleri olduğu ve hMPV'nin en çok izole edilen etken olduğu görüldü. Bu nedenle bu hastalara gereksiz antibiyotik tedavisi uygulamasının önlenmesi ve seçilmiş vakalarda uygun antiviral tedavinin uygulanması için solunum yolu sekresyonları ile virolojik tanı koyulması, hMPV'den korunmak için özgül olmayan yöntemlere önem verilmesi ve özgül yöntemlerin geliştirilmesi gereklidir.

Anahtar kelimeler: İnfluenza, insan metapnömovirüs, hışıltı parainfluenza virüs, respiratuar sinsisyal virüs.

ABSTRACT

Prevalence of Respiratory Syncytial Virus, Parainfluenza Virus, Influenza Virus, and Human Metapneumovirus in 0-5 Years Old Children With Wheezing

Infections induced by respiratory viruses are the most important precipitants of wheezing in childhood. The purpose of this study is to investigate the clinical manifestations and prevalence of respiratory syncytial virus (RSV), parainfluenza virus (PIV) , influenza virus, and human metapneumovirus (hMPV) in 0-5 years old children with wheezing.

Between January and June 2007, 0-5 years of children with wheezing attending the Pediatric Clinics, University of Mersin were prospectively enrolled. Nasopharyngeal wash specimens obtained at enrollment are tested for viral detection by HEXAPLEX PLUS multiplex polimerase chain reaction (PCR). Relationships between viral pathogen and patients' demographic, clinical, and laboratory features, and treatment modalities were assessed.

At least one viral agent was detected in 73% of all patients. hMPV was found in 59.7% of the cases and it was the most commonly isolated agent. It caused wheezing in 6-11 months old children mostly. Because there was no patient group infected only by RSV, clinical manifestations of RSV and hMPV couldn't be compared. Bronchopneumonia was more frequent among hMPV positive patients than those infected by influenza. Clinical manifestations of hMPV and PIV were similar. Coinfection was detected 53% of all patients as a result of similar seasonal distribution of respiratory viruses. Patients with hMPV coinfections showed relatively more severe clinical course than patients with non-hMPV coinfections.

According to our findings, respiratory viruses are the most important cause of wheezing in this age group and hMPV was the most commonly isolated pathogen. Hence, to prevent unnecessary antibacterial treatment and to apply suitable antiviral treatment to selected patients, virologic diagnosis from respiratory secretions is mandatory. Nonspecific methods of protection from hMPV should be given importance and specific methods should be developed.

Keywords: Influenza virus, human metapneumovirus, parainfluenza virus, respiratory syncytial virus, wheezing.

GİRİŞ VE AMAÇ

Alt solunum yolu enfeksiyonları (ASYE) tüm dünyada çocukların sağlığı için önemli bir tehdittir. Yaşamın ilk yılında, ASYE insidansı yılda 100 çocuk başına 30-35 olgudur¹. İstatistikler daha çok gelişmekte olan ülkelerde tehlike olduğunu göstermekle birlikte coğrafik ve sosyoekonomik faktörlerden bağımsız olarak ASYE tüm çocuklar için önemli bir tehlike oluşturmaktadır. Kötü beslenmenin yaygın görüldüğü, sağlık hizmetlerine ulaşımın güç olduğu gelişmekte olan ülkelerde beş yaş altı çocuk ölümlerinin %20'si ASYE'ye bağlıdır. ASYE'ye bağlı mortalite hızı gelişmiş ülkelerde 1/1000'in altındadır². Gelişmekte olan ülkelerde solunum yolu enfeksiyonları daha sık görülmekle kalmayıp aynı zamanda daha ağır seyretmektedir. Bu ülkelerde ASYE en önemli ölüm sebebi olup yılda 4 milyondan fazla ölüme yol açmaktadır^{3,4}. Türkiye'de de Sağlık Bakanlığı 1998 yılı verilerine göre süt çocuğu yaş grubunda ölümlerin %48.4'ünden ASYE sorumludur⁵. Ulusal Hastalık Yüğü ve Maliyet Etkililik Projesi'ne göre Türkiye'de 0-14 yaş çocuk ölüm nedenleri arasında ASYE ikinci sırada yer almaktadır⁶.

Hışiltı, süt çocuğu ve çocukluk döneminde ASYE'nin sık karşılaşılan bulgularından birisidir. Çocukların %20'sinde yaşamın ilk yılında en az bir hışiltı atağı görülmektedir¹. İlk üç yılda bu oran %40' a çıkmaktadır². Gelişmiş ülkelerde 5 yaşından küçük çocuklarda hışiltının kümülatif prevalansı %15-32 arasındadır⁷. Türkiye'de 46.813 çocuğu kapsayan bir araştırmada kümülatif hışiltı prevalansı %15.1 olarak saptanmıştır⁸. Akut hışiltıya neden olan hastalıklar çocuklarda hospitalizasyonun önemli sebeplerindedir. Hastaneye yatırılan hastaların yaklaşık %3'ünü bronşiolitli hastalar oluşturur⁹. Çocuklarda astım alevlenmesiyle hospitalizasyonun yıllık hızı ise %0.15'dir¹⁰.

Solunum yolu virüslerinin neden olduğu enfeksiyonlar çocukluk çağında akut hışiltının en önemli nedenidir^{11,12}. Günümüzde viral patojenlerin tespit edilmesinde PCR gibi duyarlılığı daha yüksek tekniklerin geliştirilmesi hışiltı nedeniyle tedavi edilen hastalardaki viral enfeksiyon prevelansının daha doğru değerlendirilmesini mümkün kılmaktadır. RSV ve influenzanın özellikle süt çocuğu döneminde bronşiolite neden olarak, rhinovirüsün daha büyük çocuklarda astım alevlenmesini tetikleyerek hışiltıya yol açtığı bilinmektedir^{13,14}. İlk kez 2001 yılında van den Hoogen ve ark.¹⁵ tarafından izole edilen hMPV'de çocuklarda akut hışiltıya neden olduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır^{13,16-18}.

Akut hışılıtda viral etiolojinin araştırılması bazı virüsler ve seçilmiş hastalar için antiviral tedavi ve aşılamanın yapılabilmesi nedeniyle önemlidir. Bu çalışmanın amacı 0-5 yaş arası akut ve tekrarlayan hışılıtlı çocuklarda RSV, influenza, hMPV ve PIV sıklığının ve bu viral etkenlerin klinik özelliklerinin değerlendirilmesidir.

GENEL BİLGİLER

Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları

Larinks ve altındaki bölgeyi tutan enfeksiyonlar ASYE olarak isimlendirilir. Krup sendromları, akut bronşiolit, akut bronşit ve pnömoni akut alt solunum yolu enfeksiyonları olarak sayılabilir.

Epidemiyoloji

Alt solunum yolu enfeksiyonları tüm dünyada çocukların sağlığı için önemli bir tehdittir. Kötü beslenmenin yaygın görüldüğü, sağlık hizmetlerine ulaşımın güç olduğu gelişmekte olan ülkelerde çocukların %30'u beş yaşına varmadan ölmektedir¹⁹. Bu ülkelerde beş yaş altı çocuk ölümlerinin %20'si ASYE'na bağlıdır. ASYE'na bağlı ölümlerin %90'ından pnömoni sorumludur³.

İstatistikler daha çok gelişmekte olan ülkelerde tehlike olduğunu göstermekle birlikte coğrafik ve sosyoekonomik faktörlerden bağımsız olarak ASYE tüm çocuklar için tehlike oluşturmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü tahminleri her yıl 5 yaş altında 150.7 milyon çocuğa pnömoni tanısı koyulduğunu ve bunların 20 milyonunun hastaneye yatmayı gerektirecek kadar ağır olduğunu göstermektedir³. Kuzey Amerika ve Avrupa'da 5 yaş altındaki çocuklarda yıllık pnömoni insidansı 34-40/1000, 12-15 yaş arası adölesanlarda 7/1000'tür^{2,20,21}. Yaşamın ilk yılında, ASYE insidansı yılda 100 çocuk başına 30-35 olgudur ve bunun tahminen %10'unu pnömoniler oluştururken, pnömoni insidansı ikinci ve üçüncü yıllarda yılda 100 çocuk başına 4-5 beş olgudur. On yaş üzerinde ise insidans yılda 100 çocuk başına 1 olgudur. Çocuk yaş grubunda ayakta tedavi edilen hastaların %23'ü pnömoni tanısı almaktadır. ASYE nedeniyle hastaneye yatırılan çocuklarda, pnömoniler bir yaşındakilerde %33-50 oranında yer alırken, tüm çocuk yaş grubunda oran %29-38'dir¹.

Alt solunum yolu enfeksiyonlarına bağlı mortalite hızı gelişmiş ülkelerde 1/1000'in altındadır². Gelişmekte olan ülkelerde solunum yolu enfeksiyonları daha sık görülmekle kalmayıp aynı zamanda daha ağır seyretmektedir. Bu ülkelerde ASYE en önemli ölüm sebebi olup yılda 4 milyondan fazla ölüme yol açmaktadır^{3,4}. Türkiye'de de Sağlık Bakanlığı 1998 yılı verilerine göre 0 yaş grubunda bebek ölümlerinin %48.4'ünden ASYE sorumludur. 1-4 yaş arası pnömoni, %42.1 ile diğer ölüm nedenleri arasında birinci sıradayken diğer ASYE tipleri ikinci sırada yer almaktadır⁵. Ulusal Hastalık Yüğü ve Maliyet Etkililik Projesi'ne göre Türkiye'de 0-14 yaş çocuk ölümlerine bakıldığında

ASYE ikinci sırada yer almaktadır. ASYE nedeniyle bu yaş grubunda toplamda ölüm oranı %14, erkek ve kızlarda sırasıyla %13.7, %14.4'tür⁶. Bu veriler ülkemizde de özellikle beş yaş altı çocuklarda ASYE'nin yüksek mortalite ve morbiditeye yol açan önemli bir toplum sağlığı sorunu olduğunu göstermektedir. Bu nedenle ASYE'nin ülkemizde çocukluk yaş grubunda epidemiyolojik özelliklerinin, doğal gelişiminin, klinik seyrinin, risk faktörlerinin, uygun tanı ve tedavisinin belirlenmesi ve etkin koruyucu önlemlerin alınması giderek daha fazla önem kazanmaktadır.

Çalışmaların bir çoğunda çocuk ASYE'nin erkeklerde daha sık geliştiği görülmüştür. İlk on yaşta kız-erkek oranı 1.25:1- 2:1 arasında değişmekte iken adolesan dönemde oran eşitlenmektedir^{21,22}. Sosyoekonomik düzeyin düşük olduğu toplumlarda kalabalık aile ve çevre kirliliği ile doğru orantılı olarak ASYE daha sık görülmektedir. Altta yatan kardiyopulmoner bozukluklar ve diğer tıbbi durumlar ASYE gelişimine zemin hazırladığı gibi daha ağır seyretmesine de neden olabilir. Bu hastalıklar arasında konjenital kalp hastalıkları, bronkopulmoner displazi, kistik fibrozis, astım, orak hücreli anemi, nöromusküler hastalıklar, gastroösofageal reflü, trakeoösofageal fistül, konjenital veya edinsel immün yetersizlik sendromları sayılabilir^{2,23}. Sigara içimi mukosilyer fonksiyon ve makrofaj aktivitesini engelleyerek doğal pulmoner defans mekanizmasının bozulmasına yol açar. Sigara dumanına maruziyet , özellikle de anne içiyorsa, bir yaş altındaki çocuklarda ASYE riskini arttırmaktadır²⁴.

Etiyoloji

Çocukluk çağı ASYE'nin en sık görülen nedenleri bakteriyel ve viral ajanlardır. Bulaş birçok olguda damlacık enfeksiyonu yoluyla olur. Kapalı alanlarda, kalabalık yaşam koşulları enfekte damlacıkların inhalasyonu yoluyla oluşan doğrudan geçişi artırır. Bakteriyel pnömoniler epidemiler oluşturmaz. Ancak hastalığın insidansı viral enfeksiyonların epidemik periyotları sırasında artar. Tüm yaş gruplarına göre sıralaması değişmekle birlikte toplumsal kazanılmış bakteriyel pnömonilerden sorumlu olan en sık etkenler Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Grup A streptokoklar, Grup B streptokoklar ve Staphylococcus aureus'tur. Mycoplasma pneumoniae ve Chlamydiae pneumoniae büyük çocuklarda ASYE'na sıklıkla neden olan etkenlerdir²¹.

ASYE'na neden olan solunum virüslerinden sıklıkla görülenler; RSV, PIV, hMPV, influenza A ve B, rhinovirus, adenovirus'tür. Kızamık ve suçiçeği aşısıyla önlenebilen, ciddi ASYE'na neden olabilen diğer viral etkenlerdir.

Hastalığın saptanması, tedavi edilmesi ve bazı ASYE türlerinin önlenmesinde ilerleme kaydedildikçe ASYE spektrumu içerisinde yeni patojenler saptanmıştır. Çocukluk çağı ASYE'nda en iyi laboratuvar koşullarında kültür, seroloji ve moleküler biyolojik yöntemler kullanılarak etkenlerin ancak %40-50'si belirlenebilmektedir²⁵. Buna ek olarak viral ve bakteriyel koenfeksiyonların giderek daha sık görülmesi nedeniyle ASYE'na yol açan bilinen viral ve bakteriyel etiyolojik ajanlar arasında tanısal ayırım yapılması giderek güçleşmektedir²⁶.

Akut Bronşiolit

Tanım

Bronşiolit daha çok iki yaşından küçük çocuklarda görülen, küçük havayollarının inflamasyonu sonucu ortaya çıkan, akut başlangıçlı solunum yolu semptomları ile karakterize klinik bir sendromdur.

Etiyoloji

Akut bronşiolit vakalarına solunum yolu virüsleri neden olur. RSV en sık izole edilen ajandır. Bronşiolite neden olan diğer viral solunum patojenleri PIV tip 1-3, influenza A, rhinovirüsler, adenovirüsler ve koronavirüslerdir. Bunların yanında son 6 yılda sıklıkla bronşiolite yol açan, genel olarak solunum yolu hastalıklarına neden olan yeni virüsler de bulunmuştur. Bunlar hMPV, ağır akut respiratuar sendroma neden olan koronavirüsler , bir yeni insan rhinovirüs, iki yeni polyomavirüs ve insan bocavirüstür (HBoV)²⁷.

Respiratuar Sinsiyal Virüs

Bir nonsegmente, tek zincirli, negatif sense zarflı RNA virüsü olan RSV Paramyxoviridae ailesine dahildir. İlk olarak 1956'da üst solunum yolu enfeksiyonu gelişen on dört şempanze ve bakıcılarında spesifik antikoru saptanmıştır²⁸. RSV süt çocuğu ve erken çocukluk döneminin en önemli solunum yolu patojenidir. Her birinin bir çok genotipi olan iki alt grubu (A ve B) vardır. Süt çocuğu döneminde tüm pnömonilerin %50'sine, bronşiolitlerin %50-90'ına, tüm çocukluk çağında bronşiolitlerin %20-30'una, krup vakalarının %10'una RSV sebep olmaktadır²⁸. Kış aylarında bronşiolit vakalarının %40'ının

nedeni RSV'dir²⁹. Enfekte olan çocukların %75'inde üst solunum yolu enfeksiyonu gelişir.

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 çocuklardır³⁰. Özellikle 2-8 ay arası hastaların hospitalizasyonunun sık olması bu dönemde maternal antikor titresinin azalmasına bağlanmaktadır²⁹. Yaşamın ilk bir yılında tüm çocukların %50-70'i RSV enfeksiyonu geçirir²⁸. 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 kalmaktadır²⁹.

Parainfluenza virüs

Parainfluenza virüs nonsegmente, tek zincirli, negatif sense, pleomorfik zarflı RNA virüsleridir ve Paramyxoviridae ailesine bağlı Paramyxovirus genusunda sınıflandırılırlar. Dört serotipi ve tip 4'ün A ve B olmak üzere iki alt tipi vardır. İlk serotipi 1953'te Japonya'da pnömonisi olan bir süt çocuğunun postmortem akciğeri ile inoküle edilen farede saptanmıştır³¹. PIV enfeksiyonları özellikle okul öncesi dönemde sık görülmektedir. Bu yaş grubunda alt solunum yolu enfeksiyonlarının yaklaşık üçte birinden PIV sorumludur. 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 spesifik 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 saptanmıştır³¹.

İnfluenza virüs

Taksonomik olarak Orthomyxovirüsler olarak sınıflandırılan İnfluenza virüsler segmente, tek zincirli, negatif sense, zarflı RNA virüsleridir. İlk izole edilen solunum yolu virüsüdür³². 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 hemagglutinin (HA) ve virionların salınımını sağlayan nöraminidaz (NA) iki majör yüzey glikoproteinidir. Bu proteinlere karşı gelişen antikorlar spesifik 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 (reassortment) veya nokta mutasyonu sonucu yeni bir alt tipin oluşmasıdır. Antijenik drifte göre daha nadirdir. Antijenik shift sadece tip A'da görülürken antijenik drift hem tip A ve hem B'de görülür. Bu güne kadar hemaglutinin 15, nöraminidazın 9 farklı immünolojik alt tipi tanımlanmıştır. Bir influenza salgını sırasında okul çağı çocuklarında enfeksiyon hızı %30 iken pandemik olmayan dönemlerde erişkinlerde enfeksiyon hızı %10-20'dir³³. İnfluenza virüsü büyük çocuk ve adölesanlarda klasik influenza enfeksiyonuna yol açarken küçük çocuklarda klasik influenzaya ek olarak laringotrakeit, bronşit, bronşiolit ve fatal pnömoniye neden olabilir³². İnfluenza virüsü ile enfekte çocukların %5-10'unda pulmoner tutulum gelişirken bu oran hospitalize edilen hastalarda %50'ye kadar yükselir.

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.

İnsan metapnömovirüs

İnsan Metapnömovirüs bir negatif sense, tek zincirli, pleomorfik zarflı RNA virüsüdür. İlk kez 2001 yılında Hollanda'da tanımlanmıştır¹⁵. Araştırmacılar son 20 yıl içerisinde klinik olarak solunum yolu enfeksiyonu olan ancak hiçbir etkenin saptanamadığı 0-5 yaş arası 28 hastada daha önce tanımlanmamış bir virüs izole ettiler. Elektron mikroskopik ve biyokimyasal incelemelerde lipid zarflı ve pleomorfik olduğu için Paramyxoviridae ailesine ait bir virüs olduğu düşünüldü. Ancak reverse transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile elde edilen genomun Paramyxoviridae ailesinden herhangi bir virüs genomuna benzer olmadığı Metapnömovirüs ailesinin tek üyesi olan, sadece

kuşları enfekte eden avian pnömovirüsle benzer olduğu görüldü. Yeni metapnömovirüs kuşları enfekte etmediği ve genomik dizilimi farklı olduğu için insan metapnömovirüsü olarak isimlendirildi. Hollanda'da 1958 yılında 8-99 yaş arası insanlardan alınan serumların incelenmesi sonucu 5 yaşından büyük tüm olguların hMPV için seropozitif saptanması virüsün en az 50 yıldır insanları enfekte ettiğini göstermektedir. Genetik olarak A ve B olmak üzere iki majör alt tipi ve her alt tipin yine iki minör alt tipi mevcuttur. Büyük bir prospektif çalışmada primer enfeksiyonun çocukluk döneminde ASYE olarak geliştiği ve çocukların hMPV ile tekrar enfekte olduğunda üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları geliştiği görülmüştür³⁵. Bu durumun farklı alt tiplerin ortak immün cevabı uyarmamasına mı, RSV'de olduğu gibi primer enfeksiyon sonucu tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonunu engelleyen ancak üst solunum yolu enfeksiyonunu engellemeyen koruyuculuğu düşük kısmi immün yanıtı mı bağlı olduğu bilinmemektedir. İnsanlarda bir alt tipe karşı gelişen immün yanıtın diğer bir alt tipe karşı da koruyucu olduğunu gösterir kanıt yoktur¹⁶. hMPV ile ilişkili ASYE sendromları bronşiolit, krup, pnömoni ve astım alevlenmesidir. Daha önce sağlıklı 2000'den fazla süt çocuğu ve çocukla yapılan bir kohort çalışmasında ASYE'nin %12'den fazlasından hMPV'nin sorumlu olduğu görülmüştür³⁵. 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 sorumludur³⁶⁻³⁸.

Rhinovirus

Rhinovirüsler ilk kez 1956'da izole edilen Picornaviridae ailesine ait, pozitif sense RNA virüsleridir. Şimdiye dek olan yüzün üzerinde serotipi belirlenmiştir. Virüsün replikasyonu solunum yolu epiteli ile sınırlıdır. 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 göstermektedir^{39,40}. Akut bronşiolit nedeniyle izlenen süt çocuklarının %10'unda tek etken, 3 yaş altı bronşiolitli çocukların %21'inde diğer etkenlerle birlikte, %2'sinde tek etken olarak izole edilmiştir^{41,42}. Hastalığın doğal seyrinde ASYE sıklığı henüz bilinmemektedir.

İnsan bocavirüs

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 isimlendirilmişlerdir. HBoV ilk kez 2005 yılında İsveç'te solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatırılmış çocukların solunum yolu sekresyonlarından izole edilmiştir⁴³. Tüm çocukluk çağında solunum yolu enfeksiyonlarının %5,1-8,2'sinden sorumludur^{44,45}. RSV gibi özellikle iki yaş altı çocukları daha sık etkilemektedir. Bu yaş grubunda sıklığı %5,2-19'dur^{45,46}. Arnold ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada HBoV'ün çocuklarda astım alevlenmesi, akut otitis media ve pnömoni ile ilişkili olduğu gösterilmiştir⁴⁷. Akut hışıltısı olan çocuklarda yapılan retrospektif bir çalışmada HBoV sıklığı %19 saptanmıştır⁴⁸. Sağlıklı bireylerden alınan örneklerden izole edilmemiş olması virüsün asemptomatik olarak taşınmadığını düşündürmektedir^{46,49}.

Adenovirüsler

İlk kez 1953'de insan adenoid dokusundan izole edilmiş zarfsız, çift zincirli bir DNA virüsüdür. Kırk dokuz serotipi tanımlanmıştır. Akut solunum yolu hastalığına genellikle tip 1, 2, 3, 5 ve 6 neden olur. Adenovirüsler hayatın ilk bir yılında bronşiolit vakalarının %5'inden sorumludur⁵⁰. Çoğu adenovirüs solunum yolu enfeksiyonu kendi kendini sınırlar ve uzun dönem komplikasyonlara yol açmaz. Ancak tip 3, 7, ve 21'nin neden olduğu solunum yolu hastalıklarında mortalite %10'a kadar yükselebilir⁵¹. Uzun dönemde bronşiektazi, bronşiolitis obliterans, daha az sıklıkla pulmoner fibrozis gelişebilir.

İnsan koronavirüs

Zarflı, RNA virüsleri olan koronavirüsler ilk kez 1960'da üst solunum yolu enfeksiyonu olan çocuk ve genç erişkinlerden izole edilmiştir⁵². İnsan ve hayvanlarda solunum yolu ve gastrointestinal sistem enfeksiyonlarına yol açarlar. Koronavirüslerin üst solunum yolu enfeksiyonuna yol açan iki önemli serolojik grubu mevcuttur. OC43 ve 229E suşları bu grupların prototipleridir⁵³.

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 almıştır³⁴. Daha önce insanları enfekte etmediği seroepidemiolojik olarak gösterilen SARS-coV'ün özellikle Himalaya misk kedilerinden insanlara bulaştığı

saptanmıştır^{54,55}. Hastalık damlacık yoluyla ve fekal-oral yolla bulaşmaktadır. 12 yaşından küçük çocukların enfeksiyonu daha hafif ve erişkin hastalara göre mortalitesi daha düşüktür⁵⁶.

İnsan koronavirüs NL63 (HCoV-NL63) ilk kez 2004 yılında Hollanda'da bronşiolitli süt çocuklarının solunum yolu örneklerinden izole edilmiştir^{57,58}. Hollanda ve Kore'de yapılan çalışmalarda virüsün özellikle krup ve bronşiolit için önemli bir etken olduğu görülmüştür^{59,60}. Bir çalışmada Japonya'da bronşiolit nedeniyle hastaneye yatırılan iki yaş altı çocuklarda sıklığı %2,5 saptanmıştır⁶¹.

İnsan koronavirüs HKU1 (HCoV-HKU1) 2005 yılında Hong Kong'da altta yatan kronik akciğer hastalığı olan yaşlı erişkinlerden ve çocuklardan izole edilmiştir^{62,63}. 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 düşündürmektedir^{64,65}.

Epidemiyoloji

Bronşiolit 1 yaş altı çocuklarda daha sık görülür. Altı aydan daha küçük süt çocukları daha ciddi hastalık için risk altındadırlar⁶⁶. Özellikle solunum yolu virüslerinin salgınlara neden olduğu dönemlerde görülen mevsimsel bir hastalıktır.

Kuzey yarımkürede RSV enfeksiyonlarının kasım ve mart ayları arasında sıklığı artar ancak sezon başlangıç ve bitiş zamanı ve enfeksiyonun en sık olacağı dönemin önceden tahmin edilmesi güçtür⁶⁷. RSV salgınlarının genellikle kasım-aralık aylarında başladığı, ocak- şubat aylarında doruk noktaya ulaştığı ve mart-nisan aylarında bittiği görülmüştür⁶⁸. Epidemiyolojik çalışmalar PIV1 ve 2'nin sonbahar aylarında, PIV 3'ün ise yıl boyu aktivitesini sürdürmekle birlikte özellikle ilkbahar aylarında enfeksiyona yol açtığını göstermiştir^{69,70}. Influenza aktivitesi aralık ayı sonu ve mart ayı başı arasında doruk noktaya ulaşmaktadır³³. RSV, PIV ve influenza'ya benzer şekilde hMPV özellikle kış ve bahar aylarında enfeksiyona neden olur¹⁶. Bu durum koenfeksiyonların sık görülmesine yol açmaktadır. Adenovirüsler nadiren salgınlara yol açsalar da özel mevsimsel dağılımları yoktur⁵⁰. İnsan bocavirüsler ile ilgili bazı çalışmalarda mevsimsel bir dağılım görülmekle birlikte bazılarında virüsün yıl boyu hastalığa yol açtığı saptanmıştır²⁷.

Eşlik eden hastalıklar, çevresel ve genetik faktörler hastalığın ciddiyetini etkiler. Kronik akciğer hastalığı, konjenital kalp hastalığı, konjenital veya edinsel immün yetmezlikler, kreş bakımı, pasif içicilik, kalabalık ev ortamı, erkek cinsiyet, reaktif havayolu varlığı ve RSV spesifik IgE yanıtı bronşiolit sıklığı ve ciddiyetini artırır²⁵. Bronşiolitli süt çocuklarının %2-3'ünde hospitalizasyon ihtiyacı doğmaktadır⁷¹. Prematüre süt çocukları ve bronkopulmoner displazisi olan süt çocuklarında RSV enfeksiyonuna bağlı hospitalizasyon hızı term ve sağlıklı çocuklarınkinin 5 katıdır⁶⁷. Bu hastalarda büyük bir çoğunluğu 28. gestasyonel haftadan sonra geçen maternal antikorların eksikliği, immatür immün yanıt, küçük bronşoller ve düşük pulmoner rezervle birlikte iyi gelişmemiş akciğerler suçlanmaktadır⁷². Ayrıca RSV'ye karşı maternal antikor konsantrasyonu mevsimsel değişiklikler göstermektedir. Erken sonbahar veya RSV sezonunun başlamasında kısa bir süre sonra doğan süt çocuklarında antikor konsantrasyonu daha düşük olmaktadır⁷³.

Küçük çocuklarda bronşiolit etkenlerinin %5-15'ini oluşturan hMPV'nin epidemiyolojik profili RSV ile benzerdir⁷⁴. hMPV enfeksiyonu da RSV gibi 2 yaş altı çocuklarda özellikle süt çocuğu döneminde siktir³⁵. Hastaneye yatış en çok 6-12 ay arasında görülür³⁵. Hastaneye yatışın en çok bu yaş grubunda görülmesinin bu yaş aralığında maternal antikor düzeyinin düşmesine bağlı olduğu düşünülmektedir. RSV bronşiolitinde olduğu gibi erkek cinsiyet hMPV enfeksiyonu için risk faktörüdür¹⁶. hMPV bronşioliti nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların %30-85'inde altta yatan astım, prematüriteye ikincil kronik akciğer hastalığı, konjenital kalp hastalığı gibi altta yatan hastalıkların olması kronik hastalık varlığının RSV'de olduğu gibi hastaneye yatış riskini arttırdığını düşündürmektedir¹⁶. RSV'den 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 saptanmıştır⁷⁵.

İnfluenza enfeksiyonlarında bronşiolit nedeniyle sıklıkla 6-23 ay arası çocukların hospitalizasyonuna gerek duyulur⁷⁶. Dört yaşından küçük altta yatan hastalığı olmayan çocuklarda hospitalizasyon hızı 1000'de 1 iken altta yatan hastalığı olanlarda 1000'de 5'tir³³.

Parainfluenza virüs 3 yaşının ilk 6 ayında bronşiolitin önemli etkenlerinden birisidir. PIV 3, bronşiolit nedeniyle hospitalizasyona süt çocuğu döneminde neden olurken PIV 1 ve PIV 2 özellikle 2-6 yaş arasında hastaneye yatışa neden olmaktadır³¹.

Patofizyoloji

Bronşiolit solunum yolu mukozasının progresif enfeksiyon ve enflamasyonudur. Distal havayollarının parsiyel oklüzyonu sonucu obstruktif alt solunum yolu enfeksiyonunun klinik bulguları ortaya çıkar. Etkilenen akciğer dokusunun histolojik incelemesinde solunum yolu epitelinin nekrozu, peribronşial dokularda monositik inflamasyon ve ödem, distal havayollarında mukus ve fibrin tıkaçları görülür. İyileşme bronşial epitelin rejenerasyonu ile 3-4 gün içerisinde başlar. Ancak siliyer yapının normale dönmesi için yaklaşık 2 hafta gereklidir⁶⁶.

Virüs solunum yolu epiteli ile ilk karşılaştığında erken konak yanıtı başlar. Karşılaşma viral spesifik reseptörler, Toll-like reseptörler 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 nükleoproteinlerin nükleusa transportunu engeller⁷⁷. 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 enflammatuar 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 enflammatuar hücrelerin etkileşimini kolaylaştırır. Virüslerin çoğu bu ilk spesifik olmayan antiviral yanıttan kurtulmayı başarır. Enflammatuar hücrelerden salınan IFN- γ ve interlökin 12 (IL-12) aracılığıyla antijen sunan hücreleri aktive edilerek adaptif immün yanıt başlatılmış olur.

RSV 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 hücrel yanıt ve viral proteine göre farklı klinik sonuçların geliştiği görülmüştür⁷⁸. Hücrel immünite RSV'ye karşı konak savunmasına katkıda bulunmakla birlikte sonuçta pulmoner inflamasyona yol açan patolojik sürece de neden olabilmektedir. RSV'ye karşı T lenfosit yanıtının regülasyonu enfeksiyonun klinik sonucunun belirlenmesinde kritik önem taşır. Anormal T hücre regülasyon mekanizmaları hiperaktif IgE yanıtı ve artmış akciğer infiltrasyonuna yol açabilir⁷⁹. RSV ile enfekte bireylerin solunum yolu sekresyonlarında doku hasarına da yol açabilen nötrofil ve eosinofil 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. RSV spesifik T hücrelerden salınan primer sitokin interferon gama (IFN- γ) olması da T helper 1 hücrelerinin hastalığa katkısını desteklemektedir⁷⁹.

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 nekrozis faktör alfa (TNF- α) gen lokuslarındaki varyantların, surfaktan A ve D spesifik allellerinin, kemokin reseptör CCR5 varyantlarının hastalığın daha ağır formu ile ilişkisi saptanmıştır⁸⁰⁻⁸⁵.

hMPV enfeksiyonunun patogenezi ile ilgili çalışmaların çoğu deneysel hayvan modellerinde yapılmıştır. hMPV'e karşı gelişen sitokin yanıtla ilgili çok az bilgi mevcuttur. Daha önce hMPV ile karşılaşmış erişkinlerden alınan insan periferik kan mononükleer hücreleri hMPV ile kültür edildiğinde RSV ile kültür edilenlere göre 3.5 kat daha yüksek IL-6 üretildiği saptanmıştır. hMPV ile enfekte olanlarda RSV ile enfekte olanlarla benzer şekilde IL-12, IL-1 β ve TNF- α saptanmazken IL-11 ve IFN- α yanıtının da zayıf olduğu görülmüştür⁸⁶. Hışıltı saptanan 16 yaşından küçük çocukların nazal sekresyonlarında RSV'den farklı olarak RANTES düzeyinin düşük , IL-8 düzeyinin yüksek olduğu görülmüştür⁸⁷.

Klinik

Hastalık, genellikle üst solunum yolu enfeksiyonu olan bir erişkinle karşılaştıktan sonra gelişir. Önce seröz burun akıntısı, hapşırık, iştahsızlık, subfebril veya çok yüksek olabilmekle birlikte genellikle 38,5-39°C arası ateş ile kendini gösterir. Başlangıç yakınmalarından 4-6 gün sonra öksürük, dispne,

beslenme güçlüğü gelişir. Küçük süt çocuklarında hastalığın erken döneminde apne görülebilir.

Fizik muayenede takipne, hışıltı, ral veya ronküs, ekspiryumda uzama, bazen burun kanadı solunumu ve retraksiyonlar görülür. Süt çocuklarında distal havayolu çaplarının küçüklüğü nedeniyle hışıltı daha sıktır. Takipne her zaman hipoksemi ve hiperkarbi ile korele olmadığı için pulse oksimetre kullanılmalı ve noninvaziv karbondioksit ölçümü yapılmalıdır. Takipne olmaması süt çocuğunda ASYE olmadığı yönünde önemli bir göstergedir⁸⁸.

Bazı süt çocuklarında ASYE bulgularının yanı sıra rinit, konjunktivit, otitis media da görülebilir.

Farklı virüslerin sebep olduğu bulguların klinik olarak ayırd edilmesi güçtür. Özellikle RSV, influenza ve hMPV'nin karşılaştırıldığı çalışmalarda dispne, hipoksemi, beslenme güçlüğü ve hospitalizasyon ihtiyacının RSV enfeksiyonunda daha sık olduğu görülmüştür^{89,90}. 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. İngiltere'de çocuk yoğun bakım ünitesinde mekanik ventilasyon ihtiyacı olan RSV'li çocuklarda hMPV koenfeksiyonu sıklığı %70 saptanmıştır⁹¹. Aynı grup tarafından yapılan ikinci çalışmada yoğun bakım ünitesinde koenfeksiyon sıklığı %71 iken normal serviste takip edilen hastalarda %9 saptanmış ve araştırmacılar koenfeksiyonun daha ciddi bronşiolit vakalarına neden olduğu sonucuna varmışlardır⁹². Ancak İsrail ve ABD'de ASYE nedeniyle hastanede yatan süt çocuklarında yapılan iki çalışmada koenfeksiyonun daha ciddi solunum yolu hastalığına yol açmadığı görülmüştür^{93,94}.

Tanı

Bronşiolit tanısı özellikle kış aylarında prodromal viral üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü olan ve öksürük ve/veya hışıltı ile başvuran hastalarda klinik bulgularla koyulur⁹⁵.

Laboratuvar

Bronşiolitli çocuklarda genellikle beyaz küre sayısında hafif yükselme olurken diferansiyel hücre sayımı sıklıkla normaldir.

Spesifik Etiyolojik Tanı

Tanı için rutin olarak çalışılması önerilmemekle birlikte hastaneye yatırılan hastalarda gereksiz antibiyotik kullanımının azaltılması ve hastalığın nozokomiyal yayılımının engellenmesi için çalışılabilir.

Solunum yolu virüsleri arka nazofarenks ve alt solunum yollarında bulunan kolumnar epitelde çoğaldığı için solunum yolu enfeksiyonlarında örnekler sürüntüden çok nazofarengal 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 saklanmalıdır⁹⁶.

a. Virüs izolasyonu : Hücre kültürü ile izolasyonda İnfluenza için 3 gün, RSV ve PIV için 3-7 gün, hMPV için 3-23 gün, adenovirüs için 6 gün gerekir. Özel bir virüsün hücre kültüründe önbelirlenmesi sitopatik etkinin saptanma zamanı ve görünümüne (RSV, hMPV) ve hemadsorbsiyon varlığına (influenza, PIV, adenovirüs) göre yapılır. İzole edilen virüsün kesin doğrulanması spesifik antikorların kullanıldığı immunolojik yöntemleri gerektirir. 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 değişmektedir⁹⁷.

b. Antijen saptama testleri : Antijen tayini nazal veya nazofarengal salgılar ve bronkoalveolar lavaj sıvısından yapılabilir. 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'dir⁶¹.

c. 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 esastır.

d. Moleküler testler : Moleküler amplifikasyon yöntemleri özellikle kültüre göre daha hızlı ve ekonomiktir. Test için canlı mikroorganizmaya ihtiyaç duyulmamaktadır. Bir defada sadece tek patojene bakılması etkin olmadığı için birden fazla mikroorganizmanın bakılabildiği multipleks RT-PCR yöntemleri geliştirilmiştir. Bir multipleks RT-PCR yöntemi olan Hexaplex yönteminin Solunum yolu virüslerinin saptanmasında duyarlılığı ve özgüllüğü RSV için %74.3, %100, influenza A için %83.3, %100, PIV için % 100, %95.8'dir⁹⁸. hMPV'nin LightCycler RT-PCR yöntemiyle saptanmasında N, L, M, P ve F genleri primer olarak kullanıldığında PCR pozitifliği sırasıyla % 100, %90, % 75 , %60 ve %55 olarak saptanmıştır⁹⁹. Aynı çalışmada hMPV N geni pozitif saptanan tüm nazofarengeal aspirat örneklerinden RT-PCR ile L, M, P ve F genlerine bakılmış ve sırasıyla %90, %60, %30 ve %80 pozitiflik saptanmıştır. Bu çalışmanın sonucunda N ve L genlerinin her ikisinin birden amplifikasyonu ile RT-PCR uygulamasının daha uygun olacağı görüşüne varılmıştır.

Radyoloji

Radyografi ayırıcı tanının net yapılamadığı viral miyokardit, konjenital kalp hastalığı, pnömoni gibi benzer klinik tablonun görüldüğü durumlarda, ciddi bronşiolit düşünüldüğünde ve hastaneye yatırılan ancak beklenen düzelmelerin gözlenmediği hastalarda önerilmektedir⁹⁵. Bronşiolitli bir çok süt çocuğunun akciğer grafisinde havalanma artışı, peribronşial belirginleşme, postobstruktif ateletazilere bağlı gezici yama şeklinde infiltrasyonlar görülebilir. Akciğer grafisinde anormal bulguların varlığı ile hastalığın ciddiyeti arasındaki ilişkiyi gösteren yeterli veri yoktur⁹⁵.

Bronşiolit alveolar boşluk hastalığı olmadığı için alveolar infiltrasyon varlığında sekonder bakteriyel enfeksiyon düşünülmelidir.

Ayırıcı Tanı

Hışıltı çocuklarda en sık rastlanan bulgudan biridir. Değişik çalışmalar 1 yaşından küçük çocukların %10-15'inin, 5 yaşından küçüklerin ise %25'inin en az bir kez hışıltı ile birlikte seyreden bir solunum yolu hastalığı geçirdiğini göstermektedir. Gelişmiş ülkelerde 5 yaşından küçük çocuklarda hışıltının

kümülatif prevalansı %15-32 arasındadır⁷. Türkiye’de 46.813 çocuğu kapsayan bir araştırmada kümülatif hışıltı prevalansı %15.1 olarak bulunmuřtur⁸.

Prodromal üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü olmaması, sürekli veya tekrarlayan hışıltı öyküsünün olması durumunda bronşiolit dışı tanılar göz önünde bulundurulmalıdır. Mikoplazma enfeksiyonları başta olmak üzere, bazı solunum yolu enfeksiyonlarında, viral pnömonilerde, miyokarditte, kistik fibrozis, bronşiektazi ve gastroözofageal reflü gibi hastalıklarda hışıltı duyulabilir. Alt solunum yollarına veya ösofagusa ulaşan yabancı cisimler de hışıltı nedeni olabilir. Hışıltı ile gelen çocuğun değerlendirilmesinde en önemli unsurlar hışıltının başlangıç yaşı, tekrarlayan ya da kronik gidişli olması, beraberinde ateş, gelişme geriliği, göğüs deformitesi, çomak parmak gibi bulguların bulunması, ailesel allerji öyküsü ve bronkodilatatör tedaviye yanıt alınıp alınmamasıdır.

Hışıltının süt çocuğu döneminde başlaması ve sürekli olması durumunda trakeal veya subglottik stenoz, trakeobronkomalazi ve vasküler anomaliler gibi konjenital malformasyonlar akla getirilmelidir. Bu malformasyonların varlığında pozisyonla hışıltı şiddetinde değişiklik ve eşlik eden stridor da görülebilir. 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 (gastroözofageal reflü (GÖR) ve trakeoözofageal fistül (TÖF)) için özellikle uyarıcı olmalıdır. GÖR tanısında en güvenilir yöntem pH-metre ile ösofagus alt ucundaki pH değişikliklerinin 24 saat süre ile kaydedilmesidir¹⁰⁰. Medikal tedavi ve konservatif önlemlerle GÖR’e bağlı hışıltı atakları büyük ölçüde önlenilmektedir¹⁰⁰. 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 arařtırılmalıdır¹⁰¹. Ayırıcı tanı için immünglobulin düzeyleri, ter testi, alfa-1 antitripsin düzeyi, EKO, yüksek çözünürlüklü toraks tomografisi planlanmalıdır.

Hiler ve mediastinal lenf nodları bazen büyük bronşlara bası yaparak hışıltı oluşturabilirler. Akciğer grafisinde görülebilen genişlemiş mediasten lenfadenopati için uyarıcı olmalıdır. Tüberküloz en sık lenfadenopati nedenidir. Ateş iştahsızlık, kilo kaybı ile birlikte. Tümörlerden en sık T hücreli lösemi ve lenfoma hiler lenfadenopati yapar. Hiler lenfadenopatisi olan tüm çocuklar ppd, periferik yayma, kemik iliği aspirasyonu ve lenf nodu biyopsisi ile tüberküloz ve malignite açısından değerlendirilmelidir.

Allerjik bir etyolojiyi araştırmak özellikle çevresel faktörler tarafından tetiklenen veya mevsimsel hışıltı varlığında ve yüklü aile öyküsü olanlarda gereklidir¹⁰². İki yaşından küçük çocuklarda deri testlerinin güvenilirliği kısıtlı olduğundan, bu yaş grubunda seçilmiş allerjenler için RAST testi kullanılabilir. Geri dönüşlü obstruksiyon ve havayolu aşırı duyarlılığının gösterilmesinde spirometri en iyi yöntem olmakla birlikte küçük çocuklarda standart referans değerler yoktur¹⁰³.

Yabancı cisim aspirasyonu özellikle 8 ay-4 yaş arası çocuklarda görülür¹⁰⁴. 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.

Tedavi

Takipne (solum sayısının 2 aylık ve daha küçük hastalarda 60/dakika, 3-11 ay arası 50/dakika, 1-5 yaş arası yaşında 40/dakikanın üzerinde olması), burun kanadı solunumu ve hipoksemi ile karakterize solunum sıkıntısı olan ve beslenmesi bozulan hastalar ağır bronşiolit olarak değerlendirilmeli ve hastaneye yatırılarak tedavi edilmelidir. Apne ve asidozu olan hastalar yoğun bakım ünitesinde izlenmelidir. Solunum sayısı 60/dakika'nın üzerine çıktığında beslenme bozulur. Ekspiryumda uzama ve retraksiyonlar nedeniyle aspirasyon riski artar. Bu nedenle hasta oral alabilir hale gelinceye kadar intravenöz sıvı ile desteklenmelidir. Bronşiolitli hastalarda uygunsuz ADH sendromu gelişebileceği için sıvı retansiyonu açısından dikkatli olunmalıdır.

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 düşüslere sebep olur. Bu nedenle Spo₂ %90'ın üzerinde olan, dispne ve beslenme güçlüğü olmayan süt çocuklar oksijen desteği ile Pao₂'nin arttırılmasında çok az fayda göreceği için daha önce sağlıklı süt çocuklarında ancak Spo₂ %90'ın altına düştüğünde oksijen verilmesi önerilmektedir⁹⁵. 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.

Solunum fizyoterapisinin klinik olarak yararı gösterilememiştir¹⁰⁵.

Sekonder bakteriyel enfeksiyon varlığında antibiyotik tedavisi uygulanabilir. Bronşiolitle birlikte sekonder bakteriyel enfeksiyon nadir görülmekle birlikte en sık idrar yolu enfeksiyonu görülür^{106,107}. Bronşiolitle birlikte akut otitis media varlığında orta kulak aspiratlarının % 50-94'ünde bakteriyel patojenler izole edilmiştir^{108,109}.

Bronkodilatatör tedavi tartışmalıdır. 394 bronşiolitli çocuğu kapsayan bir meta-analizde bronkodilatatör ve plasebo arasında klinik skor ve hastanede kalış süresi açısından anlamlı fark saptanmamakla birlikte nebulize salbutamol ile hastaların klinik skorlarının düzeldiğini gösteren çalışmalar da vardır¹¹⁰⁻¹¹². Nebulize epinefrinin de hastalığın klinik gidişi ve hastanede kalış süresi üzerine etkisi olmadığını, oksijen ihtiyacında düzelme sağlamamakla birlikte havayolu rezistansının düzelmesine katkıda bulunduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır^{113,114}.

Kortikosteroidlerin rutin bronşiolit tedavisinde yeri yoktur. Sistemik steroid kullanımına ilişkin bir meta-analizde plasebo ile karşılaştırıldığında bronşiolitli çocuk ve süt çocuklarının hastanede kalış süresi ve klinik skorları arasında fark görülmediği sonucuna varılmıştır¹¹⁵.

Bronşiolit için antiviral tedavinin endikasyonları tartışmalıdır. RSV bronşioliti tedavisinde ribavirinin 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 vardır¹¹⁶. Klinik yararının tartışmalı olması, uygulama güçlüğü,

ilacı uygulayan sağlık personeli üzerine yan etkileri ve yüksek maliyeti nedeniyle ribavirinin sadece bronşiolitle birlikte immün yetmezlik veya hemodinamik olarak önemli kardiyopulmoner hastalık gibi seçilmiş vakalarda uygulanması önerilmektedir⁹⁵.

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. Rimantadin 13 yaş, zanamivir 7 yaş, amantadin ve oseltamivir 1 yaş ve üzerinde uygulanmaktadır. Bir yaş ve üzerinde ağır enfeksiyonu olan veya influenzaya bağlı ciddi komplikasyon geliştirme riski olan hastalara antiviral tedavi önerilmektedir³⁴. Tedaviye hastalığın ilk iki gününde başlandığında yaklaşık bir gün içinde semptomların kontrol altına alınmasında dört ilacın da etkinliğinin benzer olduğu görülmüştür^{33,117}. Amantadine karşı rezistans gelişimini engellemek için influenza A tedavisinde zanamivir ve oseltamivir önerilmektedir¹¹⁷⁻¹¹⁹.

Yüksek akım hızlarında laminer akımı koruyarak rezistansı ve solunum işini azaltabileceği, ventilasyonu düzeltebileceği hipoteziyle orta-ağır derece bronşiolit hastalarına helyum (%70-80) ve oksijen (%20-30) karışımı (heliox) uygulanmıştır. Bir çalışmada mekanik ventilasyona ihtiyaç oranında azalma görülmemekle birlikte bunun vaka sayısının azlığına bağlı olabileceği düşünölmüştür¹²⁰. Uygulamadan sonra solunum sayısı ve oksijenizasyonda iyileşme, hastanede kalış süresinde ortalama 2 gün azalma olduğunu gösteren çalışmalar da yapılmıştır¹²¹⁻¹²³.

Bronşiolitli süt çocuklarında sürfaktan proteini A,B ve D seviyesinin normalden düşük olduğu ve farelerde sürfaktan eksikliğinin RSV enfeksiyonu sırasında enflamasyona yatkınlığa neden olduğu görülmüştür^{124,125}. Sürfaktan uygulanan süt çocuklarında oksijenizasyon ve ventilasyonda düzelme olduğu görölmekle birlikte sürfaktanın endotrakeal yolla uygulanması nedeniyle sadece solunum yetmezliği olan süt çocuklarına uygulanması önerilmektedir¹²⁶.

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 görölmüştür¹²⁷.

Hipertonik salin inhalasyonunun bronşiolitli çocuklarda hastanede kalış süresini %26 azalttığı görülmüştür¹²⁸. 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 gösterilmiştir¹²⁹.

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.

Yaklaşık 40 yıldır RSV için aşı geliştirmeye yönelik çalışmalar yapılmaktadır. Aşının tüm alt gruplar için koruyucu olması ve formalinle inaktive edilmiş RSV aşısının yol açtığı gibi aşı sonrası vahşi tip virüsle enfekte olan hastalarda hastalığı şiddetlendirmemesi gerekmektedir¹³⁰. Antikor yanıtını uyaran biyolojik canlı atenüe RSV aşı adayları olmakla birlikte bu aşuların özellikle küçük süt çocuğular için yeterince atenüe olmadığı düşünülmektedir¹³¹. Rekombinan yolla üretilen atenüe aşular daha güvenli olmakla birlikte süt çocuğuların sadece %44'ünde antijenik yanıt olduğu görülmüştür¹³². RSV F (füzyon) ve G (reseptör bağlanma) proteinlerinden üretilen aşular yaşlılarda ve 1 yaşın üstündeki çocuklarda yeterli immün yanıt sağlamakla birlikte süt çocuklarında güvenilirliği ile ilgili yeterli veri yoktur¹³³. Bu aşular için hedef populasyon yaşlılar ve ciddi RSV enfeksiyonu geçirme riski yüksek olan çocuklardır.

Canlı ve subunit hMPV aşuları henüz prelinik çalışma aşamasındadır^{134,135}.

Pasif Bağışıklama

Palivizumab (humanize monoklonal RSV spesifik antikor) kasım veya aralık ayından başlanarak 15 mg/kg/doz intramüsküler, ayda bir kez, 5 ay uygulanır. İki yaş ve altında, prematür (35 gestasyonel haftadan küçük), bronkopulmoner displazisi, konjestif kalp yetmezliği, orta-ağır derece pulmoner

hipertansiyonu veya siyanotik konjenital kalp hastalığı olan hastalara önerilmektedir⁹⁵. Palivizumab profilaksisi ile birlikte yüksek riskli hastaların RSV enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatış hızlarında %39-78 oranında azalma olduğu görülmüştür^{136,137}.

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 görülmüştür¹³⁸.

Humanize poliklonal RSV spesifik immünglobulin (Respiratuar sinsisyal virüs immünglobulin, RSVIG) 500-750 mg/kg/doz intravenöz yoldan yüksek riskli hastalara uygulanır. Aylık 2-4 saatlik infüzyon gerektirmesi, sıvı yüklenmesine yol açabilmesi dezavantajlarıdır. Yüksek riskli süt çocukları ve küçük çocuklarda yapılan randomize bir çalışmada aylık yüksek doz (750 mg/kg/doz) RSVIG uygulamasıyla RSV'nin sebep olduğu bütün ASYE'nda %62, ciddi ASYE'nda % 72 azalma olduğu, hastanede kalış süresinin ve yoğun bakım ihtiyacının azaldığı görülmüştür¹³⁹. Bronkopulmoner displazili hastalarda yapılan başka bir çalışmada yüksek doz (750 mg/kg/doz) uygulaması ile mekanik ventilasyon ihtiyacında azalma olmamakla birlikte RSV'ye bağlı ASYE nedeniyle hastaneye yatış hızında %41 gerileme ve hastanede kalış süresinde %53 kısalma olduğu gösterilmiştir¹⁴⁰.

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

Prognoz ve Komplikasyonlar

Bronşiolit en çok 1-3 ay arasında ölümlere sebep olur. Doğum ağırlığı 1500 gramın altında olan prematüre süt çocuklarında mortalite 30/100000'dir¹⁴¹. Yüksek riskli çocuklarda mortalite hızı %5'e kadar yükselebilir¹⁴².

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

Bronşiolit Sonrasında Uzamış ve Tekrarlayan Hışıltı

Çocukların %20'sinde yaşamın ilk yılında en az bir hışıltı atağı görülmektedir¹⁴³. İlk üç yılda bu oran %40' a çıkmaktadır¹⁴⁴. 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 olabilmektedir¹⁴⁵. Postbronşiolitik hışıltı gelişen çocukların çoğunda tekrarlayan hışıltı atakları görülmektedir. RSV bronşioliti nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların % 40-50'sinde tekrarlayan hışıltı atakları saptanmıştır¹⁴⁶. Uzun dönem prospektif çalışmalarda bronşiolit ve tekrarlayan hışıltı arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. 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 saptanmıştır¹⁴⁷. Tucson kohortunda RSV enfeksiyonunun 6 yaşa kadar tekrarlayan hışıltı riskini arttırdığı bu yaştan itibaren riskin giderek azaldığı görülmüştür¹⁴⁸. Bu çalışmada RSV enfeksiyonu ile hastanın atopik durumu arasında ilişki saptanmamıştır. İsviçre'de RSV enfeksiyonu nedeniyle hastanede yatarak tedavi edilen 47 süt çocuğunun 7 yaşında yapılan değerlendirmelerinde kontrol grubuna göre tekrarlayan hışıltı prevalansının on kat yüksek, 13 yaşında yapılan değerlendirmelerde son bir yıl içerisinde tekrarlayan hışıltının kontrol grubuna göre beş kat yüksek olduğu saptanmıştır¹⁴⁹.

Rhinovirüs ve RSV bronşioliti sonrası tekrarlayan hışıltının gelişimini karşılaştıran çalışmalarda bu oranın RSV'li grupta %10-21, rhinovirüslü grupta %60-64 olduğu görülmüştür^{150,151}. Bosis ve ark.¹⁵² bir yaşından önce ilk hışıltı atağıyla gelen sağlıklı çocuklarda RSV, rhinovirus, influenza, hMPV, coronavirus, bocavirus, enterovirüs, paraechovirus ve atipik bakteri izolasyonu ile tekrarlayan hışıltı arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmada sadece RSV'nin tekrarlayan hışıltı ilişkili olduğunu saptadılar. Bununla birlikte Garcia-Garcia ve ark.'nın¹⁵³ yaptıkları çalışmada süt çocuğu döneminde geçirilen hMPV bronşiolitinin 3-5. yaşlarda astım ve diğer obstruktif akciğer hastalıklarının gelişimi için bu dönemde geçirilen RSV bronşioliti kadar önemli bir risk faktörü olduğu görüldü.

Hava yolu aşırı duyarlılığı havayolu düz kas kontraksiyonunu başlatan özgül olmayan bir stimulusa karşı havayolu duyarlılığı ve reaktivitesinin artmasıdır. Bronşiollerdeki enflamasyon bir çok yolla hava yolu obstruksiyonu ve hava yolu aşırı duyarlılığına neden olmaktadır. Siliyer epitelin fonksiyonlarının bozulması ve mukus kompozisyonunun değişmesi RSV ilişkili

havayolu obstruksiyonun gelişimine katkı sağlamaktadır¹⁵⁴. Enflamatuar hücre infiltrasyonu ve ödemin neden olduğu plazma protein fazlalığı ve hücresel debri nedeniyle mukus kompozisyonu değişmektedir. Ödem ve enflamatuar hücre infiltrasyonu havayolu duvarında yeniden yapılanmaya ve tamamen geri dönüşlü olmayan havayolu daralmasına neden olur^{155,156}. Küçük havayolu obstruksiyonuna bağlı olarak bronşiolitli çocuklarda akciğer fonksiyonlarının değiştiği gösterilmiştir¹⁵⁷. Bu değişiklikler akım hızında azalma, inspiratuar ve ekspiratuar dirençte artış ve torasik gaz hacminde artıştır. Bu değişikliklerden bazıları bir yıldan uzun süre devam edebilir. Eğer akciğer fonksiyonları zaten yetersizse bu değişiklikler tekrarlayan hışıltıya yatkınlık yaratır.

Viral enfeksiyonlar direkt epitel hasarına yol açarak antijen geçirgenliğinde artışa, epiteli örten sıvının osmolaritesinde değişime, epitelden salınan relaksan faktör kaybına ve endojen nitrik oksit üretiminde azalmaya neden olur^{158,159}. Normalde epitelle korunan C lifi sinir uçları dış uyaranlara maruz kalır. Bu sinir uçlarının aktivasyonu ile düz kas kasılması ve kolinerjik sinir uçlarından asetilkolin sekresyonunu sağlayan taşıyıcılar (substance P ve nörokinin A) salınır. Asetilkolin düz kastaki muskarinik M3 reseptörlerine bağlanarak kontraksiyona neden olur. Bu etki normalde asetilkolinin kavşak öncesi muskarinik M2 reseptörlerine bağlanmasıyla başlayan negatif geri besleme mekanizması ile son bulur. Viral enfeksiyon varlığında muskarinik M2 reseptör fonksiyonunun bozulduğu ve bu durumun asetilkolin salınımı ve parasempatik stimülasyonun tetiklediği hava yolu yanıtında artışa sebep olduğu saptanmıştır^{160,161}.

Respiratuar sinsisyal virüs enfeksiyonundan sonra akciğerde substance P düzeyinin artmış olarak saptanması bu nöropeptidin nörojenik ve hücresel enflamasyonda etkili olduğu görüşünü desteklemektedir¹⁶². Substance P reseptörünün nörokinin-1 ile bloke edilmesiyle RSV ilişkili havayolu aşırı duyarlılığı engellenebilmektedir¹⁶³. Normal akciğerde yüksek miktarda bulunan havayolu duysal nöropeptidi olan kalsitonin gen ilişkili peptid verilen farelerde RSV ilişkili havayolu aşırı duyarlılığının engellenebildiği görülmüştür¹⁶⁴. Bu bulgular nöropeptidler ve nöral yolların viral enfeksiyon sonrası gelişen havayolu fonksiyon bozukluğunda tedavi hedefi olarak düşünülebileceği görüşünü desteklemektedir.

Çocuklarda immün sistem 2 yaş civarında erişkin seviyesine ulaşacak şekilde olgunlaşmaktadır. Polisakkarit antijenlere karşı yanıt ilk iki yıldan sonra gelişmekte ve bu yaştan itibaren dalak erişkin tip histolojik yapıya sahip olmaktadır^{165,166}. Bir yaşından sonra hafıza T hücreleri ve mukozal immunité oluşmaya başlamaktadır^{167,168}. Immün yanıtların maturasyonundaki bu gecikmenin bronşial aşırı duyarlılık için risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Yenidoğan fare modeli ile yapılan bir çalışma bu görüşü desteklemektedir¹⁶⁹. Bu çalışmada fareler iki gruba ayrılarak ilk kez doğumdan kısa süre sonra (1 hafta) veya süttten kesme döneminde (3 hafta) ve 5 hafta sonra tekrar RSV ile enfekte edildiler. Primer enfeksiyondan sonra her iki yaş grubunda da hava yolu aşırı duyarlılığı gelişmekle birlikte yenidoğan farenin havayolunda daha çok mukus üreten hücre ve eozinofil olduğu, bronkoalveolar lavaj sıvısında IL13 seviyesinin daha yüksek IFN-γ seviyesinin çok daha düşük olduğu gösterilmiştir. İkinci enfeksiyon döneminde ise her iki grupta da IFN-γ seviyesi yüksekken IL-13 seviyesinin yenidoğan döneminde enfekte olanlarda çok yüksek, süttten kesme döneminde enfekte olanlarda çok düşük olduğu görülmüştür. Buna benzer şekilde üç aydan küçük RSV ile enfekte süt çocuğularda IL-4 seviyesinin sağlıklı kontrol grubu ve 3 aydan büyük RSV ile enfekte süt çocuğularla karşılaştırıldığında daha yüksek olması erken dönemde enfeksiyonun artmış Th-2 yanıtı ile ilişkili olduğu görüşünü desteklemektedir¹⁷⁰.

Viral enfeksiyonların allerjenlere karşı duyarlanmayı arttırıp arttımadığı tam olarak aydınlatılamamıştır. İnfluenza, PIV ve RSV enfeksiyonları ile yapılan hayvan deneylerinde viral solunum yolu enfeksiyonlarının inhale allerjenlere karşı duyarlanmayı arttırdığı bunun sonucunda hava yolu enflamasyonu, obstruksiyon ve aşırı duyarlılığında artış olduğu görülmüştür¹⁷¹⁻¹⁷³. Allerjen maruziyeti ile aynı dönemde geçirilen viral solunum yolu enfeksiyonlarının tolerans gelişimini engellediği, inhale allerjenlere karşı IgE aracılı alerjik duyarlanmayı arttırdığı gösterilmiştir. Havayolu mukozasının allerjenlere geçirgenliğinin artması ve dentritik hücrelerin solunum yolu epiteline göçü suçlanmaktadır. Sonuç olarak artmış antijen alımı ve daha etkin antijen sunumu ile duyarlanma kolaylaşmaktadır. Özellikle CD4⁺ T hücrelerinin, IL-4, IL-5 ve eozinofillerin havayolu aşırı duyarlılığını tetikleyen önemli regülatörler olduğu düşünülmektedir. Buna benzer olarak viral solunum yolu enfeksiyonları RSV çalışmaları gösterildiği gibi ortamda IL-4 düzeyinin artmasına neden

olarak alerjik duyarlanma riskini arttırabilirler¹⁷⁴. Allerjen maruziyeti ile birlikte tekrarlayan viral solunum yolu enfeksiyonları atopik astım gelişimine önemli ölçüde katkıda bulunabilir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta Populasyonu ve Örnek Toplanması

Çalışmaya ocak - haziran ayları arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniklerine başvuran ve yatan hasta servisinde izlenen 0-5 yaş arası hışıltısı olan çocuklar alındı. Çalışma için Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan izin alındı.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, yakınmaları ve yakınmalarının süresi, geçmişte tekrarlayan hışıltı öyküsü, varsa geçmişte yapılmış atopiye yönelik test sonucu, birinci derece akrabalarda atopi varlığı sorgulandı. Başvuru anındaki fizik muayene bulguları, pulse oksimetre değeri, tam kan sayımı, C reaktif protein (CRP) ve akciğer grafisi bulguları, klinik tanı, uygulanan tedaviler, varsa hastanede yatış süresi ve tedavi başladıktan sonra yakınmaların devam süresi kaydedildi.

Bronşiolit üst solunum yolu enfeksiyonu bulgularını takiben takipne (solum sayısının 2 aylık ve daha küçük hastalarda 60/dakika, 3-11 ay arası 50/dakika, 1-5 yaş arası yaşında 40/dakikanın üzerinde olması) ve hışıltı varlığı olarak tanımlandı. Nabız oksimetre ile ölçülen oksijen saturasyonunun %92'nin altında olması hipoksemi olarak kabul edildi. Üç veya daha fazla hışıltılı atak öyküsü olan hastalar hışıltılı çocuk olarak değerlendirildi. Kronik akciğer hastalığı olan çocuklar çalışmaya alınmadı. Astım veya tekrarlayan hışıltı kronik akciğer hastalığı olarak değerlendirilmedi.

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

Örneklerin Değerlendirilmesi

Hexaplex Plus sistemi (Prodesse, Inc., Milwaukee, Wis.), PCR'a dayanan bir teknik olup PIV 1,2,3, influenza A,B, RSV ve hMPV'nin hızlı tespitinde kullanılan bir çoklu RT- PCR tekniğidir.

Bu şekilde solunum yolu RNA virüslerin tespitinde, önce klinik örnekteki RNA'nın cDNA'ya çevrilmesi gerekmektedir. Daha sonra yukarıdaki 5 virüse özgü primerlerin aynı anda kullanıldığı çoklu PCR yöntemi ile virüslerin amplifikasyonu gerçekleştirilmektedir. PIV 1,2,3, influenza A,B, RSV ve

hMPV'nin tespit işlemi ise enzim hibridizasyon prob sistemi ile gerçekleştirilmektedir.

Hexaplex Plus multipleks PCR (Prodesse Inc.) tekniği üretici firmanın önerileri doğrultusunda gerçekleştirildi.

Öncelikle viral genomik RNA, nazal yıkantı örneğinde 400 µl alınarak, High Pure Viral Nucleic Acid Kit (Roche Applied Science, Germany)'i ile ekstrakte edildi.

a. RNA ekstraksiyonunun High Pure Viral Nucleic Acid Kit'i gerçekleştirilmesi

High Pure Viral Nucleic Acid Kit (Rouch Cat no: 1 858 874)'inin içeriği:

Bazı çalışma solüsyonları direkt kullanılmakla birlikte, bazılarının kullanılmadan önce hazırlanması gerekmektedir. Çalışma solüsyonlarının hazırlanışı Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1: Çalışma solüsyonlarının hazırlanışı.

Kit içeriği	Hazırlanış	Saklama koşulları
Proteinaz K	5 ml Elution Buffer'da çözüldü ve karıştırıldı.	Porsiyonlara ayrılarak -20°C'de saklandı.
Poly(A) taşıyıcı RNA	Poly(A) taşıyıcı RNA 0.5 ml Elution Buffer'da çözüldü	50 µl'lik porsiyonlara ayrılarak -20°C'de saklandı.
	Çalışma solüsyonu: her çalışma öncesinde, bir tüp (50 µl'lik) Poly(A) taşıyıcı RNA çözdürüldü ve 2.5 ml Binding Buffer ile karıştırıldı.	Her zaman kullanılmada önce taze olarak hazırlandı. Kalan kısımları saklanmadı.
İnhibitör Removal Buffer	Üzerine 20 ml absolüt etanal eklendi ve karıştırıldı.	Oda ısısında saklandı.
Wash Buffer	Üzerine 40 ml absolüt etanal eklendi ve karıştırıldı.	Oda ısısında saklandı.

RNA ekstraksiyonunun yapılışı:

- 400 µl yıkantı örneğinin üzerine, 400 µl Poly(A) taşıyıcı RNA eklenmiş Binding Buffer ve 50 Proteinaz K eklendi.

- Karıştırıldı ve 72 °C'de 10 dakika inkube edildi, daha sonra 100 µl binding buffer eklenerek karıştırıldı.

- High Pure toplama (örnek tüpleri) tüpleri, filtreli tüpler ile kombine edildi. Örnekler üstteki tüpe aktarıldı.

- 1 dakika 8.000xg'de santrifüj edildi.

• Daha sonra toplama tüpleri atılarak filtreli tüpler yeni toplama tüpleri ile kombine edildi.

• Üzerine 500 µl inhibitör removal buffer eklendi

• 1 dakika 8.000xg'de santrifüj edildi.

• Daha sonra toplama tüpleri atılarak filtreli tüpler yeni toplama tüpleri ile kombine edildi.

• Üzerine 450 µl wash buffer eklendi.

• 1 dakika 8.000xg'de santrifüj edildi.

• Toplama tüpleri atılarak filtreli tüpler yeni toplama tüpleri ile kombine edildi.

• Üzerine tekrar 450 µl wash buffer eklendi.

• 1 dakika 8.000xg'de santrifüj edildi.

• 10 saniye maksimum hızda (13.000xg'de) santrifüj edildi.

• Toplama tüpleri atılarak filtreli tüpler, ependorf tüpleri ile birleştirildi.

• Üzerine 50 µl elution buffer eklendi.

• 1 dakika 8.000xg'de santrifüj edildi.

• Tüpün dibindeki nükleik asit PCR'da kalıp olarak kullanıldı.

b. RT- PCR aşaması

Hexaplex plus kit içeriği

Reaktif:	Sayı
1. 1.05 ml hexaplex Plus Surpermix	4 vial
2. 1.5 ml RNase/DNase Free su	8 vial
3. 300 µl RT Mix	4 vial
4. 30 µl PIV-1 RNA kontrol	1 vial
5. 30 µl PIV-2 RNA kontrol	1 vial
6. 30 µl PIV-3 RNA kontrol	1 vial
7. 30 µl influenza Virus Tip A RNA kontrol	1 vial
8. 30 µl influenza Virus Tip B RNA kontrol	1 vial
9. 30 µl RSV A RNA kontrol	1 vial
10. 30 µl RSV B RNA kontrol	1 vial
11. 30 µl hMPV RNA kontrol	1 vial
12. 30 µl İnternal RNA kontrol	1 vial
13. 175 µl PIV probe	2 vial

14. 175 µl İnfluenza Virus probe	2 vial
15. 175 µl Hexaplex Plus RSV probe	2 vial
16. 175 µl hMPV Probe	2 vial
17. 175 µl Hexaplex Plus internal probe	2 vial
18. Hybridization Buffer	60 ml
19. 10X Wash Solution	220 ml
20. TMB Substrate A	100 ml
21. TMB Substrate B	100 ml
22. Stop Solution	60 ml
23. NeutrAvidin™ ile kaplı Strip Plate	7

Bu kitte PIV ve influenza viruslerinin alt tiplerinin ayrılabilmesini sağlayan havuzlanmış problemler olmadığı için bu viruslerin alt tip ayrımı yapılamamıştır.

Pozitif kontrol örneklerinin hazırlanışı:

Virus kontrol: Kontrol virus örnekleri, virus partikülleri olmayıp, ilgili viral dizileri içeren plazmidin RNA transkriptleridir. Kontrol viruslerinin 1:10'luk diüsyonu yapılarak cDNA sentezinde kullanılmışlardır.

İnternal kontrol: reaksiyon aşamasındaki inhibitörlerin kontrol edilmesi amacıyla kullanılmaktadır. 1: 10'luk diüsyonu hazırlanarak cDNA sentezinde aşamasından itibaren kullanılmışlardır.

Reverse Transkripsiyon aşaması: cDNA sentezi

Reverse transkriptaz mastermiksi (1 örnek için)

- RT mix.....11 µl
- 25 mM MgCl₂.....4 µl
- MMuLV reverse transcriptase.....1 µl
- RNA.....4 µl

Tüpler termal cycler'a yerleştirildi.

cDNA Sentez programı:

- 22°C'de.....10 dk
- 42°C'de.....30 dk
- 95°C'de.....5 dk
- 4°C'de.....∞ (muhafaza)

PCR amplifikasyon aşaması

PCR mastermix'inin hazırlanışı (1 örnek için)

- Supermix.....39,5 µl
- ampliTaq Gold DNA polymerase (5U/ µl).....0,5 µl
- cDNA.....10 µl

Tüpler termal cycler'a yerleştirildi.

Amplifikasyon koşulları

- 95°C'de.....10 dk
 - 95°C'de.....1 dk
 - 55°C'de.....30 sn
 - 72°C'de.....45 sn
 - 94°C'de.....1 dk
 - 60°C'de.....30 sn
 - 72°C'de.....30 sn
 - 72°C'de.....7 dk
 - 4°C'de.....∞ (muhafaza)
- } 2 siklus
- } 38 siklus

c. PCR ürünlerinin saflaştırılması

Qiagen QIAquick PCR purification Kit(Qiagen, cat no: 28104)'i üretici firmanın önerileri doğrultusunda kullanıldı.

Saflaştırmanın yapılışı:

- Steril 1.5 ml'lik plastik ependorf tüp içinde 50 µl PCR ürünü 250 µl PB buffer ile karıştırıldı.
- QIAquick spini 2 ml'lik toplama tüpünün içine yerleştirildi.
- Daha sonra örnek bu tülere ilave edildi.
- DNA'nın filtreli QIAquick spine bağlanması için 13.000 rpm'de 60 sn santrifüj edildi.
- Alttaki tüpün haznesine çöken sıvı döküldü. Aynı tüpe yeniden QIAquick spin tüpü geri yerleştirildi.
- Üzerine yıkamak için, 600 µl PE buffer ilave edildi.
- 13.000 rpm'de 60 sn santrifüj edildi.
- Alttaki tüpün haznesine çöken sıvı döküldü. Aynı tüpe yeniden QIAquick spin tüpü geri yerleştirildi.
- 1 dk kadar ilave santrifüj edildi.
- QIAquick tüpleri temiz 1.5 ml'lik ependorf tüplerine yerleştirildi.
- 50 µl EB buffer ilave edildi.

- 13.000 rpm'de 60 sn santrifüj edildi.
- Daha sonra bu saflaştırılmış PCR ürünleri 200 µl'lik ependorf tüplerine aktarıldı.

d. PCR ürünlerinin denatürasyonu

Saflaştırılmış ve 200 µl'lik ependorf tüplerine alınan PCR ürünleri termal cyclers'a yerleştirildi. 95°C'de 5 dk bekletildi. Daha sonra buz üzerine yerleştirildi. Bu işlem 1 sefer daha tekrarlanarak çift iplikçikli PCR ürünlerinin tek iplikçi hale dönmesi ile denatürasyon işlemi tamamlandı.

e. Enzim hibridizasyon aşaması

Her bir örnek için teker teker hazırlanması gereken prob ve hibridizasyon buffer miktarları aşağıdaki tabloda belirtilmiştir.

Tablo 2: Her bir örnek için hazırlanması gereken prob ve hibridizasyon buffer miktarları

	PIV probe	influenza Virüs probe	Hexaplex Plus RSV probe	hMPV Probe	Hexaplex Plus internal prob	Hibridizasyon buffer
1 örnek için	3.5 µl	3.5 µl	3.5 µl	3.5 µl	3.5 µl	66.5 µl

- NeutrAvidin ile kaplı mikropalaklarının her bir stripi bir hasta için kullanılmıştır.
- Her bir prob/hibridizasyon buffer karışımından 65 µl plakların uygun kuyucuğuna eklendi.
- Üzerlerine 5'er µl denatüre PCR ürünlerinden eklendi.
- Plastik plağın kenarlarına vurularak karışması sağlandı. 42°C'de 30 dk hibridizasyon için inkubasyona bırakıldı.
- Inkubasyon sonrası plaklar hemen 1XYıkama solüsyonu ile 5-10 defa yıkandı.
- Plaklar kuruduktan sonra TMB substrat A ve TMB B solüsyonları eşit hacimde karıştırılarak substrat solüsyonu hazırlandı.
- Her bir kuyucuğa 200 µl eklendi.
- 10 dk oda ısısında ve karanlık bir ortamda bekletildi.
- Süre sonunda kuyucuklara 50'şer µl stop solüsyon eklenerek reaksiyon sonlandırıldı.

- Kuyucukların optik dansitesi 450 nm'de (OD₄₅₀) spektrofotometrede okunarak kayıt edildi.

- Değerlendirme: OD'i 400nm'nin üzerinde olanlar pozitif olarak kabul edildi.

İstatistiksel Analiz

Bütün değişkenler için ve her bir grup için tanıtıcı istatistikler (ortalama ve standart sapma) hesaplanmıştır. Her bir parametre için normal dağılım gösterip göstermediğini Shapiro-Wilk testi ile test edilmiş ve normal dağılan parametreler için parametrik teknikler normal dağılmayan parametreler için parametrik olmayan teknikler kullanılmıştır. Hastalığın görülme sıklıkları bakımından iki grup karşılaştırması için iki oran testi kullanılmıştır. Ayrıca ikiden fazla gruplar arasındaki farklılıklar varyans analizi ile test edilmiştir. Grupların varyansları homojen olduğu için One-Way ANOVA testi ile test edilmiştir. İstatistiksel analizler için SPSS 11.5 ve Medcalc 10 paket programı kullanılmıştır.

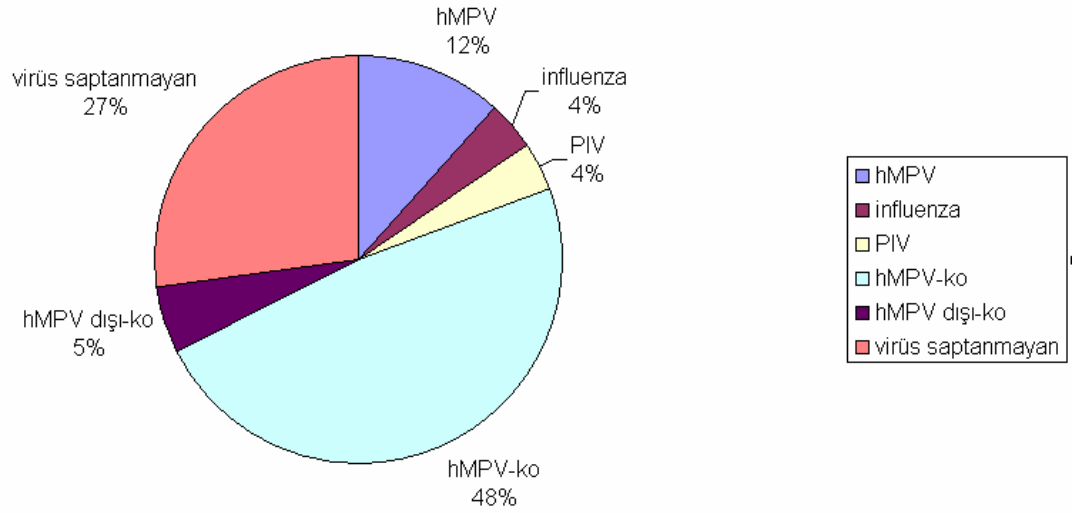
BULGULAR

Çalışma süresince Mersin Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniklerine başvuran ve 0-5 yaş arasında olan 298 çocukta hışıltı saptandı. Bu çocuklardan basit örnekleme yöntemi ile seçilen 77 hastanın örnekleri değerlendirildi. Çalışmaya alınan hastaların yaşları 1-60 ay arasında değişmekteydi. Ortalama yaşları 17 ± 15.5 ay olan hastaların 33'ü (%42.9) kız, 44'ü (%57.1) erkekti.

Çalışmaya alınan hastaların 35'inde (%45.4) tekrarlayan hışıltı öyküsü ve 10'unda (%13) birinci derece akrabalarında atopik hastalık öyküsü mevcuttu. Ailede atopik hastalık öyküsü olan hastaların 9'unda aynı zamanda tekrarlayan hışıltı yakınması vardı. Tekrarlayan hışıltı öyküsü olan hastaların hiçbirisi herhangi bir koruyucu tedavi almıyordu. Üç hastada geçmişte bakılan besin ve inhalan spesifik IgE'ler negatifti. Deri prick testi uygulanan üç hastadan ikisinin deri testi negatifken bir hastada pozitif.

Yetmiş yedi hastanın dokuzunda (%12) sadece hMPV, üçünde (%4) sadece influenza ve üçünde (%4) sadece PIV izole edildi. 41 (%53) hastada koenfeksiyon saptanırken 21 (%27) hastada bu virüslere rastlanmadı. Koenfeksiyonlar dahil edildiğinde hastaların 46'sında (%59.7) hMPV, 34'ünde (%44.2) influenza, 33'ünde (%43) RSV, 33'ünde (%43) PIV izole edildiği görüldü.

Koenfeksiyonu olan hastaların 37'sinde (%48) hMPV koenfeksiyonu, 4'ünde (%5) hMPV dışı koenfeksiyonlar saptandı (Şekil 1). hMPV koenfeksiyonu olan hastaların 20'sinde virüslerin hepsi, beş hastada hMPV, influenza ve RSV, dört hastada hMPV, PIV ve RSV, dört hastada hMPV ve influenza, 4dört hastada hMPV ve PIV izole edildi. hMPV dışı koenfeksiyonu olan dört hastanın ikisinde RSV ve influenza, diğer ikisinde RSV ve PIV birlikteliği olduğu görüldü.



Şekil 1: İzole edilen etkenlerin sıklığı

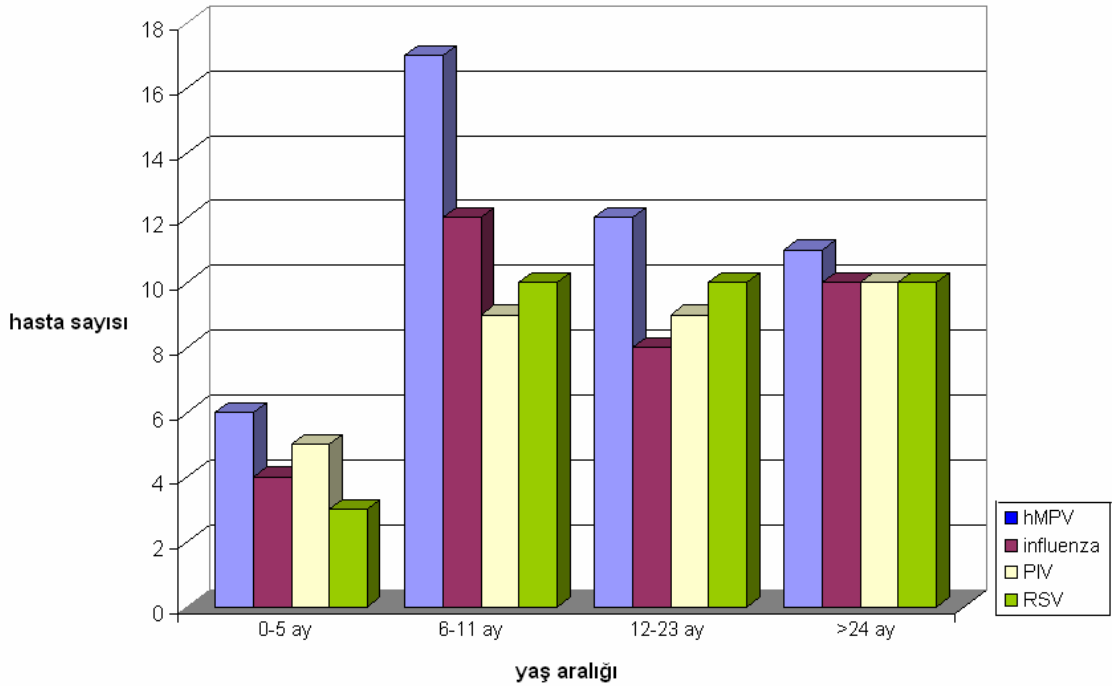
Respiratuar sinsisyal virüs ile enfekte olan 33 hastanın 19'u (%57.6), influenza ile enfekte olan 34 hastanın 19'u (%55), PIV ile enfekte olan 33 hastanın 19'u (%57.6), hMPV ile enfekte olan 46 hastanın 26'sı (%56.5) erkekti. Bu dört virüsten erkeklerin daha çok etkilendiği görülmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Hastaların yaşları ve izole edilen etkenler arasında anlamlı ilişki yoktu. Tekrarlayan hışıltı öyküsü ve izole edilen virüs arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 3).

İnsan metapnömovirüs koenfeksiyonu olan hastaların yedisinde (%18.9) atopi mevcutken hMPV dışı koenfeksiyon saptanan hastaların hepsinin atopisi olduğu görüldü.

Tablo 3: Sadece hMPV, influenza, PIV ile enfekte olan, hMPV koenfeksiyonu (hMPV-ko) ve hMPV dışı koenfeksiyonu (hMPVdışı-ko) olan hastaların demografik özellikleri

	hMPV n=9 (%)	İnfluenza n=3 (%)	PIV n=3 (%)	hMPV-ko n=37 (%)	hMPV dışı-ko n=4 (%)	P
Cinsiyet						
Kız	4 (44.4)	1 (33.3)	2 (66.6)	19 (51.3)	1 (25)	-
Erkek	5 (55.6)	2 (66.6)	1 (33.3)	18 (48.7)	3 (75)	-
Yaş (ay)	17.2 ± 15.5	16 ± 15.0	17.1 ± 16.0	17.5 ± 15.7	16.9 ± 15.5	-
Tekrarlayan hışıltı	3 (33.3)	2 (66.7)	2 (66.7)	21 (56.8)	1 (25)	-
Atopi %	0 0	3 100	1 33.3	7 18.9	4 100	-
Aile öyküsü %	2 22.2	1 33.3	3 100	5 13.5	4 100	- -

Virüs izole edilen 56 hastanın 8'i (% 14.3) 0-5 ay, 19'u (% 34) 6-11 ay, 15'i (% 26.7) 12-23 ay, 14'ü (% 25) 24-60 ay arasındaydı. hMPV tüm yaş gruplarında en çok izole edilen virüstü (Şekil 2).



Şekil 2: hMPV, influenza, PIV ve RSV'nin yaş aralıklarına göre dağılımı

İnsan metapnömovirüs ile enfekte hastaların % 37'si (17 hasta), influenza ile enfekte hastaların %35.2'si (12 hasta) 6-11 ay arasındayken RSV ve PIV 6 ay ve üzerindeki yaş gruplarında benzer oranlarda saptandı. Yaş

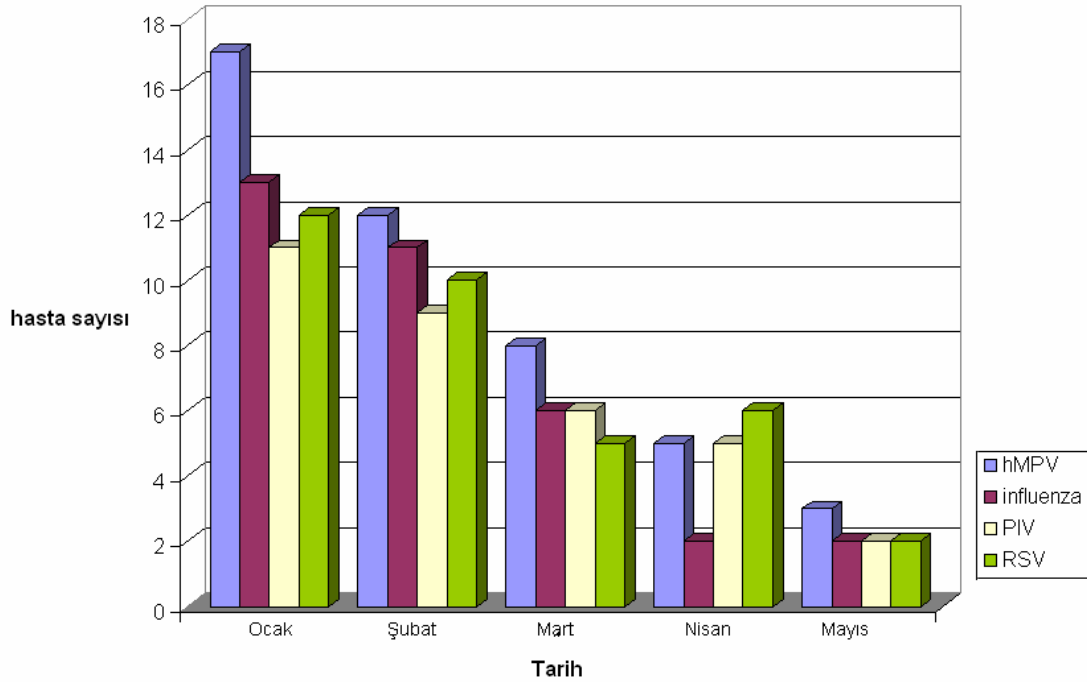
grupları ve izole edilen etkenler arasında anlamlı ilişki olmadığı görüldü (Tablo 4).

Tablo 4: hMPV, RSV, influenza ve PIV ile enfekte hastaların yaş dağılımları.

Yaş aralığı	hMPV n=46 (%)	RSV n=33 (%)	İnfluenza n=34 (%)	PIV n=33 (%)	p
<6 ay	6 (13)	3 (9)	4 (11.7)	5 (15)	*
6-11 ay	17 (37)	10 (30)	12 (35.2)	9 (27.2)	*
12-23 ay	12 (26)	10 (30)	8 (23.5)	9 (27.2)	*
≥24ay	11 (24)	10 (30)	10 (29.4)	10 (30.3)	*

p₁: hMPV-RSV, p₂: hMPV-influenza, p₃: hMPV-PIV, p₄: hMPV-ko- hMPV dışı-ko
*: p₁, p₂, p₃, p₄ >0.05

Örneklerin toplandığı ocak-haziran ayları arasında virüslerin en sık ocak ve şubat aylarında alınan örneklerden izole edildiği görüldü (Şekil 3).



Şekil 3: Çalışma süresince hMPV, influenza, PIV ve RSV'nin aylık dağılımı

Başvuru öncesinde hastaların hepsinde öksürük, 43 (%55.8) hastada ateş, 31 (%40.2) hastada burun akıntısı yakınması mevcuttu. Ateş ve öksürük yakınmasının sıklığı ve etkenler arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Burun

akıntısı yakınmasının sadece hMPV ile enfekte olan grupta hMPV koenfeksiyonu saptananlara göre daha sık olduğu görüldü (Tablo 5).

Ekspiryum güçlüğü, retraksiyon ve krepitan ral varlığı ile etkenler arasında anlamlı ilişki yoktu. hMPV dışı koenfeksiyonu olan hastaların hiçbirisinin hipoksemisi yokken hMPV koenfeksiyonu olan hastaların %32.4'ünün hipoksemisi mevcuttu (Tablo 5).

Başvuru anında ölçülen beyaz küre değerleri ve etkenler arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Ortalama CRP değeri sadece hMPV ile enfekte hastalarda 15 ± 19.8 mg/l, sadece PIV saptanan hastalarda 16 ± 18.33 mg/L, hMPV koenfeksiyonu olanlarda 13.9 ± 18.7 mg/l saptandı. Bu değerler sadece influenza izole edilen ve hMPV dışı koenfeksiyonu olan hastalara göre daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü (Tablo 5).

Akciğer grafisi bulguları değerlendirildiğinde sadece influenza izole edilenlerin hepsinin akciğer grafisi normalken sadece hMPV saptanan hastaların üçünün (%33.3) akciğer grafisi normaldi. hMPV dışı koenfeksiyonu olan hastaların hiçbirinin akciğer grafisinde infiltrasyon görülmezken hMPV koenfeksiyonu olanların %51.4'ünün grafisinde peribronşiyal infiltrasyon mevcuttu. Hastaların hiçbirisinin akciğer grafisinde atelettazi saptanmadı (Tablo 5).

Çalışmaya alınan 77 hastanın 44'üne (%57) bronşiolit, 30'una (%39) bronkopnömoni, 3'üne (%4) astım alevlenmesi tanısı koyuldu. Astım alevlenmesi tanısı alan hastaların hepsinde hMPV koenfeksiyonu saptandı. Sadece influenza izole edilen ve hMPV dışı koenfeksiyonu olan hastaların hepsi bronşiolit tanısı aldı. Sadece hMPV ile enfekte olan dokuz hastanın 5'ine (%55) bronşiolit, 4'üne (%45) bronkopnömoni tanısı koyuldu (Tablo 5). Virüs izole edilmeyen 21 hastanın 12'si (%57) bronşiolit, 9'u (%43) bronkopnömoni tanısı aldı.

Tablo 5: Virüs izole edilen hastaların klinik özellikleri, fizik muayene ve laboratuvar bulguları ve tanıları.

	hMPV n=9 (%)	İnfluenza n=3 (%)	PIV n=3 (%)	hMPV-ko n=37 (%)	hMPV dışı-ko n=4 (%)	p
Klinik özellikler						
Ateş	5 (55.6)	1 (33.3)	2 (66.6)	22 (59.4)	1 (25)	-
Öksürük	9 (100)	3 (100)	3 (100)	37 (100)	4 (100)	-
Burun akıntısı	8 (88.8)	2 (66.6)	2 (66.6)	16 (43.3)	2 (50)	p ₃ =0.001
Bulgular						
Ekspiryum güçlüğü	6 (66.7)	1 (33.3)	2 (66.7)	20 (54.1)	3 (75)	-
Krepitan ral	3 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	19 (51.4)	2 (50)	-
Retraksiyon	4 (44.4)	1 (33.3)	2 (66.7)	16 (43.2)	1 (25)	-
SPO ₂ ≤%92	3 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	12 (32.4)	0	-
Laboratuvar						
Lökosit (/mm ³)	10788 ± 2540	8750 ± 3266	9433 ± 2079	13187 ± 4963	11150 ± 2236	*
CRP (mg/L)	15 ± 19.8	1.63 ± 1.09	16 ± 18.33	13.9 ± 18.7	3 ± 4.08	*
Akciğer grafisi						
Normal	3 (33.3)	3 (100)	2 (66.7)	15 (40.5)	3 (75)	p ₁ <0.001
İnfiltrasyon	4 (44.4)	0	1 (33.3)	19 (51.4)	0	-
Hava hapsi	2 (22.2)	0	0	3 (8.1)	1 (25)	-
Klinik tanı						
Bronşiolit	5 (55.5)	3 (100)	2 (66.6)	18 (48.6)	4 (100)	p ₁ =0.007
Bronkopnömoni	4 (44.4)	0	1 (33.3)	16 (43.2)	0	-
Astım alevlenmesi	0	0	0	3 (8.1)	0	-

p₁: hMPV-İnfluenza, p₂: hMPV-PIV, p₃: hMPV- hMPV-ko, p₄: hMPV-ko- hMPV dışı-ko

*: p₁, p₂, p₃, p₄ >0.05

Hastaların 40'ı (%52) hastaneye yatırılarak izlendi. Hastanede kalış süresi 1-10 gün arasında değişmekteydi (ortalama 4.9±1.83 gün). hMPV dışı koenfeksiyonu olan hastaların hepsi ayaktan tedavi edildi. Diğer etkenler ile hastaneye yatış oranı ve yatış süresi arasında ilişki saptanmadı (Tablo 6).

Tablo 6: Virüs izole edilen hastaların hastaneye yatış oranı, yatış süreleri ve uygulanan tedaviler.

	hMPV n=9 (%)	İnfluenza n=3 (%)	PIV n=3 (%)	hMPV-ko n=37 (%)	hMPV dışı-ko n=4 (%)	p
Hastanede yatan	5 (55.6)	1(33.3)	2 (66.6)	20 (54)	0	-
Yatış süresi (gün)	2.65 ± 2.82	2	2.43 ± 2.93	2.89 ± 3.0	0	-
Tedavi						
Bronkodilatör	6 (66.7)	2 (66.7)	2 (66.7)	31 (83.8)	3 (75)	-
Antibiyotik	4 (44.4)	0	1 (33.3)	16 (43.2)	0	-
Steroid	2 (22.2)	0	0	9 (24.3)	0	-

p₁: hMPV-İnfluenza, p₂: hMPV-PIV, p₃: hMPV- hMPV-ko, p₄: hMPV-ko- hMPV dışı-ko

*: p₁, p₂, p₃, p₄ >0.05

Hastaların 61'ine (%79.2) bronkodilatör tedavi, 29'una (%37.7) antibiyotik tedavisi, 12'ine (%15.6) sistemik steroid, 21'ine (%27.2) oksijen desteği uygulandı. Ayaktan izlenen ve hastaneye yatırılan hastalara uygulanan tedaviler karşılaştırıldığında hastaneye yatırılanlarda antibiyotik (p<0.001) ve bronkodilatör (p<0.001) kullanma oranının daha yüksek olduğu, ayaktan izlenen hastaların hiçbirine sistemik steroid uygulanmadığı görüldü (Tablo 7). Bronkodilatör tedavi uygulama oranı ve etkenler arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Sadece influenza enfeksiyonu ve hMPV dışı koenfeksiyonu olanların hiçbirisine antibiyotik tedavisi verilmezken sadece hMPV izole edilenler hastaların 4'üne (%44.4), sadece PIV ile enfekte olanların 1'ine (%33.3) ve hMPV koenfeksiyonu olan hastaların 16'sına (%43.2) antibiyotik tedavisi uygulanmıştı. Antibiyotik tedavisi uygulananlar bronkopnömoni tanısı alan hastalardı. Virüs izole edilen hastalarda steroid tedavisinin sadece hMPV enfeksiyonu olan 2 hastaya ve hMPV koenfeksiyonu olan 9 hastaya uygulandığı saptandı. Bu iki grup arasında steroid uygulama oranı açısından anlamlı fark yoktu (p=0.892, Tablo 6).

Hastalar ayaktan izlenen ve hastanede yatan olarak iki gruba ayrıldığında virüs izolasyon oranının her iki grupta da benzer olduğu görüldü (Tablo 7).

Tablo 7: Ayaktan izlenen ve hastaneye yatırılan hastalara uygulanan tedaviler

	Ayaktan izlenen n=37 (%)	Hastanede yatan n=40 (%)	p
Bronkodilatör	23 (62.1)	38 (95)	<0.001
Antibiyotik	7 (19)	22 (55)	<0.001
Steroid	0	12 (30)	-
Virüs izole edilen	28 (75.6)	28 (70)	*

*: p>0.05

Tedavi sonrası ateş, burun akıntısı ve solunum sıkıntısının ortalama düzelme süresi ile etkenler arasında ilişki saptanmadı. hMPV koenfeksiyonu olanlarla karşılaştırıldığında sadece hMPV enfeksiyonu olanlar (p=0.020) ve hMPV dışı koenfeksiyonu olan hastaların (p=0.033) öksürük yakınmasının daha kısa sürede düzeldiği görüldü (Tablo 8).

Tablo 8: Virüs izole edilen hastalarda tedavi sonrası şikayetlerin ortalama düzelme süreleri

Tedavi sonrası Ortalama süre (gün)	hMPV n=9	İnfluenza n=3	PIV n=3	hMPV-ko n=37	hMPV dışı-ko n=4	p
Ateş	1.4 ± 1.25	0.66 ± 1.15	0.66 ± 1.15	1.05 ± 1.17	0	*
Öksürük	4 ± 1.87	3.66 ± 1.15	4.66 ± 0.57	6 ± 2.08	3.25 ± 2.06	p ₃ =0,020 p ₄ =0,033
Burun akıntısı	1.88 ± 1.05	1.33 ± 1.15	2.66 ± 2.51	1.62 ± 1.87	3.5 ± 1.29	*
Solunum sıkıntısı	1.77 ± 0.97	1.66 ± 1.15	1.33 ± 0.57	2.13 ± 1.51	0	*

p₁: hMPV-İnfluenza, p₂: hMPV-PIV, p₃: hMPV- hMPV-ko, p₄: hMPV-ko- hMPV dışı-ko

*: p₁, p₂, p₃, p₄ >0.05

Hastalar tekrarlayan hışıltı öyküsü olan ve olmayanlar olarak iki gruba ayrıldığında tekrarlayan hışıltı öyküsü olanların yaş ortalamasının daha yüksek olduğu görüldü (p=0.022). Bu iki grup klinik özellikler, fizik muayene ve laboratuvar bulguları, virüs izolasyon oranı, klinik tanı, hastanede yatış oranı, ortalama yatış süresi, uygulanan tedavi ve tedavi sonrası şikayetlerin düzelme süreleri açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 9).

Tablo 9: Tekrarlayan hişiltı öyküsü olan ve olmayan hastaların demografik ve klinik özellikleri, tanıları ve uygulanan tedaviler.

	Tekrarlayan hişiltı öyküsü olanlar n=35 (%)	Tekrarlayan hişiltı öyküsü olmayanlar n=42 (%)	p
Cinsiyet			
Kız	18 (51.4)	15(35.7)	*
Erkek	17 (48.6)	27(64.3)	*
Yaş (ay)	21.45 (±17.5)	13.3 (±12.7)	0.022
Virüs izole edilen	29 (82)	27 (64)	*
Klinik özellikler			
Ateş	19(54.2)	24(57)	*
Burun akıntısı	16(45.7)	25(59.5)	*
Solunum sıkıntısı	11(31)	10(23.8)	*
Bulgular			
Ekspiryum güçlüğü	17(48.6)	26(62)	*
Krepitan ral	17(48.6)	15(35.7)	*
Retraksiyon	16(45.7)	14(33.3)	*
SPO2 ≤%92	11(31)	10(23.8)	*
Laboratuvar			
Lökosit (/mm ³)	12674 (±3986)	11614 (±4905)	*
CRP (mg/L)	9.9 (±14)	15 (±21.5)	*
Akciğer grafisi			
Normal	16(45.7)	18(42.8)	*
İnfiltrasyon	17(48.6)	16(38)	*
Hava hapsi	2 (5.7)	8(19)	*
Klinik tanı			
Bronşiolit	18(51.4)	26(62)	*
Bronkopnömoni	14(40)	16(38)	*
Astım atak	3 (8.5)	0	-
Hastanede yatan	18(51.4)	22(52.3)	*
Yatış süresi (gün)	5.16 (±1.61)	4.6 (±2)	*
Tedavi			
Bronkodilatör	26(74.2)	35(83.3)	*
Antibiyotik	13(37)	16(38)	*
Steroid	7 (20)	5 (12)	*
Tedavi sonrası (gün)			
Ateş	0.8 (±1.05)	1.04 (±1.14)	*
Öksürük	5.8 (± 2.2)	5.14 (±1.77)	*
Burun akıntısı	1.42 (±1.57)	1.8 (±1.72)	*
Solunum sıkıntısı	1.94 (±1.43)	1.71 (±1.29)	*

*:p>0.05

İnsan metapnömovirüs koenfeksiyonu tekrarlayan hışıltı öyküsü olmayanlarla karşılaştırıldığında tekrarlayan hışıltı öyküsü olan hastalarda anlamlı olarak daha fazla saptandı. Sadece hMPV, influenza, PIV ve hMPV dışı koenfeksiyon saptanma sıklığı her iki grupta da benzer oranlardaydı (Tablo 10).

Tablo 10: Tekrarlayan hışıltı öyküsü olan ve olmayan hastalardan izole edilen virüslerin oranları.

	Tekrarlayan hışıltı öyküsü olanlar n=35 (%)	Tekrarlayan hışıltı öyküsü olmayanlar n=42 (%)	p
hMPV n=9	3 (8.5)	6 (14.2)	-
İnfluenza n=3	2 (5.7)	1 (2.3)	-
PIV n=3	2 (5.7)	1 (2.3)	-
hMPV-co n=37	21 (60)	16 (38)	0.05
Non-hMPV-co n=4	1 (2.8)	3 (7.1)	-

*: p>0.05

TARTIŞMA

Hışıltı, bebeklik ve çocukluk döneminin sık karşılaşılan sağlık sorunlarından birisidir. Çocukların %20'sinde yaşamın ilk yılında en az bir hışıltı atağı görülmektedir¹⁴³. İlk üç yılda bu oran %40' a çıkmaktadır¹⁴⁴. Bununla birlikte bu ataklara katkıda bulunan majör risk faktörleri özellikle viral enfeksiyonlar ve hava yollarındaki allerjik enflamasyon arasındaki ilişki henüz tam aydınlatılamamıştır. Günümüzde viral patojenlerin tespit edilmesinde PCR gibi duyarlılığı daha yüksek tekniklerin geliştirilmesi hışıltı nedeniyle tedavi edilen hastalardaki viral enfeksiyon prevalansının daha doğru değerlendirilmesini mümkün kılmaktadır.

Viral solunum yolu enfeksiyonları özellikle küçük çocuklarda akut hışıltının en sık nedenidir. Heyman ve ark'nın 2 ay-18 yaş arası hışıltı saptanan hastalarda yaptıkları bir çalışmada üç yaş altında hışıltı için dominant risk faktörünün viral enfeksiyonlar olduğu gösterilmiştir¹⁴. Bu çalışmada üç yaş altı çocukların %84'ünde viral ajan izole edilmiştir. Diğer çalışmalarda da bu oran %61.5-%88 arasında değişmektedir^{13,17,87}. Akut hışıltılı çocuklarda viral etkenlere ilişkin çeşitli yaş gruplarında yapılan çalışmalarda özellikle küçük çocuklarda en sık karşılaşılan etkenin RSV, büyük çocuklarda ise rhinovirüs olduğu görülmüştür. Heyman ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada 3 yaş altındaki çocuklarda en sık etkenler RSV ve influenza iken 3-18 yaş arası hastalarda en sık rhinovirüs izole edilmiştir. Williams ve ark'nın¹⁶ daha sonra aynı hasta grubuyla yaptığı çalışmada üç yaşından küçük hastalarda hMPV oranı %12.6, 3-9 yaş arası grupta %8.8 olarak saptanmış, 9-18 yaş arası hastalarda hMPV'ye rastlanmamıştır. Benzer şekilde Jartti ve ark'nın¹³ 3 ay-16 yaş arası çocuklarda yaptığı çalışmada süt çocuğu döneminde en sık RSV (%54), üç yaş ve üzerinde ise rhinovirüs'ün (%82) hışıltı etkeni olduğu görülmüştür. Bu çalışmada hMPV'nin tüm çocukluk çağında saptanma oranı %4 iken süt çocuğu döneminde bu oranın %11 olduğu görülmüştür. Chung ve ark'nın¹⁷ hastaneye yatırılan 5 yaş ve altı hışıltılı hastalarla yaptığı çalışmada rhinovirus tüm yaş gruplarında en sık rastlanan virüsken RSV özellikle bir yaş altındaki hastalarda diğer yaş gruplarına göre daha sık izole edilmiştir. Aynı çalışmada hMPV'nin 5 yaşından küçük hastalarda saptanma oranı %7.8'dir. Bizim çalışmamızda da daha önce yapılan çalışmalarla benzer olarak akut hışıltı saptanan hastaların %73'ünde solunum yolu virüsleri izole edildi. Daha

önce bu yaş grubunda yapılan çalışmalarla benzer şekilde sadece hMPV ile enfekte hastaların oranı %12 saptandı. Ancak diğer çalışmalardan farklı olarak hMPV ve influenzanın 6-11 ay arasında özellikle daha sık (sırayla %37 ve %35,2) görüldüğü, RSV ve PIV'ün ilk 5 ayda daha nadirken 6 ay-5 yaş arasındaki yaş gruplarında görülme sıklığının hemen hemen eşit olduğu saptandı.

Şimdiye dek yapılan çalışmalarda farklı metodolojik yöntemlerin kullanılması hMPV enfeksiyonlarının sıklığının ve diğer solunum yolu virüsleriyle karşılaştırıldığında klinik öneminin değerlendirilmesini güçleştirmektedir. Çalışmaların çoğu hastaneye yatırılan çocuklarda yapılmıştır. hMPV'nin sadece üst solunum yolu enfeksiyonu bulgularına yol açabildiği gibi krup, bronşit, pnömoni ve astım alevlenmesine neden olabildiği hatta bazı hastalarda yoğun bakım ihtiyacı gelişebildiği bilinmektedir^{16,38,87,175,176}. Princi ve ark.'nın¹⁷⁷ yaptığı çalışmada hMPV'nin neden olduğu bronşiolit, astım alevlenmesi ve pnömoni sıklığının RSV ile benzerken diğer çalışmalarda hMPV'nin sebep olduğu astım alevlenmesinin RSV'ye göre daha sık görüldüğü saptanmıştır^{16,38,175,177,178}. Wolf ve ark.'nın³⁸ ASYE nedeniyle hastaneye yatırılmış 5 yaşından küçük 516 çocukla yaptıkları çalışmada hMPV ile enfekte hastalar RSV, influenza A ve hMPV koenfeksiyonu olan hastalarla karşılaştırıldığında üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları, ateş öyküsü, fizik muayenede takipne ve ral varlığı, ortalama beyaz küre sayısı ve akciğer grafisinde infiltrasyon varlığı açısından fark olmadığı görüldü. Aynı çalışmada hMPV ile enfekte hastalarda hışıltı, ekspiryum güçlüğü, hipoksi ve akciğer grafisinde atelektazi oranının influenza A'ya göre daha yüksek olduğu saptandı. Bizim çalışmamızda sadece RSV izole edilen bir hasta grubu olmadığı için hMPV ve RSV'nin klinik ve laboratuvar özellikleri karşılaştırılmadı. Sadece hMPV ve sadece influenza ile enfekte iki grup karşılaştırıldığında Wolf ve ark.'nın çalışmasından farklı olarak ekspiryum güçlüğü ve hipoksi her iki grupta da benzer oranlarda saptandı. Wolf ve ark.'nın çalışmasında olduğu gibi bizim çalışmamızda da hMPV'nin influenzaya göre pnömoniyeye daha sık neden olduğu görüldü. Sadece influenza ile enfekte hastaların hepsi bronşiolit tanısı alırken sadece hMPV ile enfekte olan hastaların %55'ine bronşiolit, %45'ine bronkopnömoni tanısı koyuldu. Her iki grup arasında hastanede yatma oranı, ortalama yatış süresi, bronkodilatör uygulama oranı ve tedavi sonrası

şikayetlerin düzelme süresi açısından anlamlı fark yoktu. İnfluenza ile enfekte hastaların hiçbirisine antibiyotik ve steroid uygulanmadı.

Şimdiye dek yapılan çalışmalarda hMPV enfeksiyonunun klinik özelliklerinin PIV ile benzer olduğu görülmüştür^{91,179}. Bizim çalışmamızda da ailede atopi öyküsünün PIV ile enfekte hastalarda daha sık saptanmasının dışında demografik ve klinik özellikler, laboratuvar bulguları, tanılar ve tedavi sonrası şikayetlerin devam süresi arasında anlamlı fark yoktu.

hMPV'nin febril nöbetler, aritmi, döküntü, diyare, hepatomegali ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk yapabildiğini gösterir çalışmalar olmakla birlikte bizim hastalarımızda bu bulgulara rastlanmadı^{36,180}.

Heymann ve ark.'nın¹⁴ yaptığı çalışmada hışıltılı solunum nedeniyle hastaneye yatırılan 3 yaş altı hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek oranda viral etken izole edilmesi nedeniyle hMPV dahil herhangi bir virüsün pozitif saptandığı hastaların yatarak izlenme ihtimalinin daha yüksek olduğu görüşüne varılmıştır. Bizim çalışmamızda ise virüs izole edilen hastaların %50'si yatarak izlenirken, virüs izole edilmeyen hastaların %57'sinin yatarak izlenmesi virüs izolasyonunun hastaneye yatış için risk faktörü olmadığını düşündürmüştür.

Çeşitli çalışmalarda hMPV'nin RSV gibi havayolu değişikliklerine sebep olarak hışıltıya yol açabildiği gibi astımın başlangıcı ve tetiklenmesine neden olabildiği gösterilmiştir^{13,16,17,18,87,90,178}. Jartti ve ark.'nın birbirini izleyen iki çalışmasında akut hışıltı nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların %8 ve %4'ünde hMPV izole edilmiş ve hMPV'nin bu hastalığın tetikleyicisi olabileceği düşünülmüştür^{13,87}. Peiris ve ark ve Bosis ve ark.'nın yaptığı çalışmada hMPV'li hastalarda astım alevlenmesi oranı sırasıyla %18.8 ve %14.3 iken RSV'li hastalarda bu oran %6.3 ve %7.1 saptanmıştır^{36,90}. Ancak bu çalışmalarda hMPV'li hastaların yaş ortalamasının RSV'li hastalara göre daha yüksek olması nedeniyle bronşiolite göre astım alevlenmesinin bu grupta daha sık görüldüğü düşünülmüştür¹⁸¹. Bizim çalışmamızda üç hastaya astım alevlenmesi tanısı koyuldu. Bu hastaların hepsinde hMPV koenfeksiyonu saptandı. Bu hastaların yaş ortalaması (43.6±25 ay) daha önce yapılan çalışmalarla (15,24) uyumlu olarak bronşiolitli hastaların yaş ortalamasına (15.4±15.2 ay) göre daha yüksekti. Hasta sayısının az olması ve tek enfeksiyöz ajanın izole edilmemiş olması nedeniyle bizim çalışmamızda astım alevlenmesi

ve solunum yolu virüsleri arasındaki ilişki değerlendirilememiştir. Bununla birlikte beş yaş altında astım tanısı koyulmasının güç olması nedeniyle bu yaş grubunda hMPV ve astım arasındaki ilişkinin değerlendirilebilmesi için daha çok çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Çeşitli çalışmalarda¹⁸²⁻¹⁸⁴ hMPV'nin diğer solunum yolu virüsleriyle birlikte koenfeksiyonunun nadir olduğu bildirilmekle birlikte bizim çalışmamızda virüs izole edilen hastaların %48'inde hMPV koenfeksiyonu, %5'inde hMPV dışı koenfeksiyonlar saptanmıştır. Garcia-Garcia ve ark.¹⁷⁸, Wilkesmann ve ark.¹⁸⁰, Greensil ve ark.'nın⁹² serilerinde koenfeksiyon oranı sırasıyla %27.9, % 44.3, % 70 saptanmış ve bu durumun virüslerin mevsimsel dağılımının benzer olmasının bir sonucu olduğu düşünülmüştür. Şimdiye dek yapılan çalışmalarda hMPV'nin RSV ve influenza ile mevsimsel dağılımının benzer olmakla birlikte bizim çalışmamızda olduğu gibi özellikle ocak-mart ayları arasında daha sık izole edildiği görülmüştür^{17,175,178,180,185}.

Koenfeksiyonlarda hMPV'nin patojen olarak rolü henüz tam olarak anlaşılammıştır. hMPV koenfeksiyonunun daha ciddi klinik tabloya yol açıp açmadığı konusunda çelişkili sonuçlar mevcuttur. Greensil ve ark. RSV bronşioliti olan ve mekanik ventilasyona gerek duyulan hastaların %70'inde aynı zamanda hMPV'de izole etmiş ve hMPV koenfeksiyonunun RSV broşiolitinin ciddiyetini arttırdığı sonucuna varmışlardır⁹². Benzer şekilde Semple ve ark.'da 2 yaşından küçük, bronşiolit tanısı koyulan 196 süt çocuğu ile yaptıkları bir çalışmada orta derecede hasta infantların %14'ünde, oksijen ihtiyacı olan ağır derecede hasta infantların %26'sında ve mekanik ventilatöre bağlı hastaların %72'inde hMPV ve RSV birlikteliği olduğu görülmüştür. Bu çalışma sonucunda koenfeksiyonun mekanik ventilasyon ihtiyacı için rölatif riski on kat arttırdığı saptanmıştır¹⁸⁶. König ve ark.'nın prospektif çalışmasında da 3 yaşından küçük ve ASYE nedeniyle yoğun bakımda izlenen hastaların %60'ında RSV-hMPV koenfeksiyonu saptanmıştır⁹¹. Bununla birlikte diğer serilerde^{16,41,90,178,180,187} hMPV'nin RSV veya influenza ile birlikte enfeksiyonunun hastalığın ciddiyetini arttırmadığı sonucuna varılmıştır. Bizim çalışmamızda da sadece hMPV enfeksiyonu ve hMPV koenfeksiyonu saptanan hastaların klinik özellikleri karşılaştırıldığında sadece hMPV ile enfekte olanlarda tedavi sonrası öksürük yakınmasının daha kısa sürmesi ve burun akıntısı yakınmasının bu hastalarda daha sık görülmesi dışında tanı, hastaneye yatış oranı, yatış süresi, uygulanan

tedaviler ve oksijen ihtiyacı açısından anlamlı fark saptanmadı. Ancak hMPV dışı koenfeksiyonu olan hastaların hepsinin ayaktan tedavi edilmesi, hiçbirinin oksijen ihtiyacının olmaması, bu gruptan hiçbir hastaya antibiyotik ve steroid tedavisi uygulanmaması, tedavi sonrası öksürük yakınmasının hMPV koenfeksiyonu olan hastalara göre daha kısa sürmesi koenfeksiyonlarda hMPV varlığının hastalığın kliniğinin daha ağır seyretmesine neden olduğunu düşündürmektedir. Bununla birlikte bizim çalışmamızda hiçbir hastanın ventilatör ihtiyacının olmaması koenfeksiyonların ciddi hastalık üzerine etkisini değerlendirmeyi güçleştirmektedir.

Çalışmamızın sonuçlarına göre 0-5 yaş arası hışıltılı saptanan çocukların %73'ünde en az bir viral etken saptanmıştır. Bu yaş grubunda akut hışıltının en önemli nedeninin solunum yolu virüsleri olduğu görülmüştür. hMPV %59.7 ile en sık izole edilen ajan olup en sık 6-11 ay arası çocuklarda akut hışıltıya neden olmaktadır. Sadece RSV izole edilen hasta grubu olmadığı için hMPV ile RSV'nin klinik özellikleri karşılaştırılamamıştır. hMPV'nin influenza'dan daha çok bronkopnömoniye yol açtığı, hMPV ile PIV'ün klinik özelliklerinin benzer olduğu görülmüştür. Viral etken tespit edilen hastaların %73.2'sinde koenfeksiyon olduğu görülmüş ve bu durum solunum yolu virüslerinin benzer dönemlerde epidemilere yol açmasına bağlanmıştır. Koenfeksiyonlarda hMPV varlığının hastalığın kliniğinin daha ağır seyretmesine neden olduğunu düşünülmüştür. Tekrarlayan hışıltısı olan hastaların yaş ortalamasının olmayanlara göre daha yüksek olması dışında her iki grup arasında demografik ve klinik özellikler açısından fark saptanmamıştır.

SONUÇ ve ÖNERİLER

Sonuçlar

1. Hastaların %73'ünde solunum yolu virüsleri izole edildi.
2. Hastaların %12'sinde sadece hMPV, %4'ünde sadece influenza ve %4'ünde sadece PIV izole edildi.
3. Hastaların %53'ünde koenfeksiyon saptandı. %48'inde hMPV koenfeksiyonu, %5'inde hMPV dışı koenfeksiyonlar saptandı. Koenfeksiyon oranının yüksek oluşu virüslerin mevsimsel dağılımının benzer olmasına bağlandı.
4. Bu dört virüsten erkeklerin daha çok etkilendiği görülmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.
5. Hastaların yaşları ve izole edilen etkenler arasında anlamlı ilişki saptanmamakla birlikte hMPV tüm yaş gruplarında en çok izole edilen virüstü.
6. Ateş ve öksürük yakınmasının sıklığı, ekspiryum güçlüğü, retraksiyon ve krepitan ral varlığı ile etkenler arasında anlamlı ilişki saptanmadı.
7. hMPV dışı koenfeksiyonu olan hastaların hiçbirisinin hipoksemisi yokken hMPV koenfeksiyonu olan hastaların %32.4'ünün hipoksemisi mevcuttu.
8. Başvuru anında ölçülen beyaz küre ve CRP değerleri ile etkenler arasında anlamlı ilişki saptanmadı.
9. Sadece hMPV, sadece PIV saptanan hastaların ve hMPV koenfeksiyonu olanların ortalama CRP değerleri sadece influenza izole edilenlere ve hMPV dışı koenfeksiyonu olan hastalara göre daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.
10. Hastaların %57'sine bronşiolit, %39'una bronkopnömoni, %4'üne astım alevlenmesi tanısı koyuldu.
11. Sadece influenza izole edilen ve hMPV dışı koenfeksiyonu olan hastaların hepsi bronşiolit tanısı aldı.
12. hMPV dışı koenfeksiyonu olan hastaların hepsi ayaktan tedavi edildi. Diğer etkenler arasında hastaneye yatış oranı ve yatış süresi açısından anlamlı fark saptanmadı.
13. Ayaktan izlenen ve hastaneye yatırılan hastalara uygulanan tedaviler karşılaştırıldığında hastaneye yatırılanlarda antibiyotik ($p < 0.001$) ve

bronkodilatör ($p<0.001$) kullanma oranının daha yüksek olduğu, ayaktan izlenen hastaların hiçbirine sistemik steroid uygulanmadığı görüldü.

14. Bronkodilatör tedavi uygulama oranı ve etkenler arasında anlamlı ilişki saptanmadı.
15. Sadece influenza enfeksiyonu ve hMPV dışı koenfeksiyonu olanların hiçbirisine antibiyotik tedavisi uygulanmadı.
16. Steroid uygulanan hastalar hMPV koenfeksiyonu olan ve sadece hMPV izole edilen iki grupta yer almaktaydı.
17. Hastalar ayaktan izlenen ve hastanede yatan olarak iki gruba ayrıldığında virüs izolasyon oranının her iki grupta da benzer olduğu görüldü.
18. Tedavi sonrası ateş, burun akıntısı ve solunum sıkıntısının ortalama düzelme süresi ile etkenler arasında ilişki saptanmadı. hMPV dışı koenfeksiyonu olanların öksürük yakınmasının hMPV koenfeksiyonu olanlara göre daha kısa sürede düzeldiği görüldü ($p=0.033$).
19. Tekrarlayan hışıltı öyküsü olan hastaların yaş ortalamasının tekrarlayan hışıltı öyküsü olmayanlara göre daha yüksek olduğu görüldü. Bu iki grup klinik ve laboratuvar özellikler, virüs izolasyon oranı ve izole edilen etkenler açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı.

Öneriler

Beş yaş altı hışıltıyla başvuran hastalarda solunum yolu virüslerinin neden olduğu ASYE'nin yaş, cinsiyet, tekrarlayan hışıltı öyküsü ve ailede atopi öyküsünden bağımsız olarak en önemli hışıltı nedeni olduğu görülmüştür. Klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgularla viral ve bakteriyel ASYE ayrımının yapılması güçtür. Bu nedenle bu hastalara gereksiz antibiyotik tedavisi uygulamasının önlenmesi ve seçilmiş vakalarda uygun antiviral tedavinin uygulanması için solunum yolu sekresyonları ile virolojik tanı koyulmalıdır.

İnsan metapnömovirüs enfeksiyonunun klinik ve laboratuvar özellikleri RSV ile karşılaştırılmamakla beraber hMPV koenfeksiyonunun hMPV dışı koenfeksiyonu olan hastalara göre klinik olarak daha ağır seyretmesi ve tüm yaş gruplarında en çok izole edilen virüs olması nedeniyle RSV gibi hMPV'den korunmak için özgül olmayan yöntemlere önem verilmesi ve özgül yöntemlerin geliştirilmesi gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Henrickson KJ. Viral pneumonia in children. *Sem Pediatr Infect Dis J* 1998;9:217–33.
2. Jokinen C, Heiskanen L, Juvonen H, et al. Incidence of community-acquired pneumonia in the population of four municipalities in eastern Finland. *Am J Epidemiol* 1993;137:977.
3. Rudan I, Tomaskovic L, Boschi-Pinto C, et al. Global estimate of the incidence of clinical pneumonia among children under five years of age. *Bull World Health Organ* 2004;82:895.
4. Glezen P, Denny FW. Epidemiology of acute lower respiratory disease in children. *N Engl J Med* 1973;288:498.
5. T.C. Hükümeti – UNICEF 2001-2005 İşbirliği Programı. Türkiye’de çocuk ve kadınların durumu raporu. Aralık 2000:103–85.
6. Sağlık Bakanlığı, RSHMB, Hıfzısıhha Mektebi Müdürlüğü, Ulusal Hastalık Yüğü ve Maliyet Etkililik Çalışması, Hastalık Yüğü Final Raporu, Aralık 2004, Ankara. <http://www.hm.saglik.gov.tr> Erişim tarihi: 02.04.2008
7. Wilson NM. The significance of early wheezing. *Clin Exp Allergy* 1994;24:522-529.
8. Türkteş İ, Selçuk ZT, Kalyoncu AF. Prevalance of asthma and wheezing in Turkish children. World asthma meeting. 9-13 Aralık1998 Barselona/ İspanya. *Eur Respir J* 1998;(Suppl 29):52.
9. Boyce TG, Mellen GB, Mitchel EF. Rates of hospitalization for respiratory syncytial virus infection among children in medicaid. *J Pediatr* 2000;137:865-70.
10. Akinbami LJ, Schoendorf KC. Trends in childhood asthma: prevalence, health care utilisation , and mortality. *Pediatrics* 2002;110:315-22.

11. Rakes GP, Arruda E, Ingram JM. Rhinovirus and respiratory syncytial virus in wheezing children requiring emergency care. IgE and Eosinophil analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:785-90.
12. Rawlinson WD, Waliuzzaman Z, Carter IW. Asthma exacerbations in children associated with rhinovirus but not with human metapneumovirus infection. *J Infect Dis* 2003;187:1314-8.
13. Jartti T, Lehtinen P, Vuorinen T. Respiratory picornaviruses and respiratory syncytial virus as causative agents of acute expiratory wheezing in children. *Emerg Infect Dis* 2004;10:1095-1101.
14. Heymann PW, Carper HT, Murphy DD. Viral infections in relation to age, atopy, and season of admission among children hospitalised for wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:239-47.
15. 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.
16. 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.
17. Chung JY, Han TH, Kim SW. Detection of viruses identified recently in children with acute wheezing. *J Med Virol* 2007;79:1238-1243.
18. Schildgen O, Wilkesmann A, Simon A. Wheezing in patients with human metapneumovirus infection. *J Allergy Clin Immunol* 2005;117:223.
19. Mulholland K. Global Burden of Acute Respiratory Infections in Children: Implications for interventions. *Pediatric Pulmonology* 2003;36:469-474.
20. Murphy TF, Henderson FW, Clyde WA Jr, et al. Pneumonia: an eleven-year study in a pediatric practice. *Am J Epidemiol* 1981;113:12.
21. Klein JO. Bacterial Pneumonias. In: Feigin RD, Cherry JD (eds). *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier, 2004:299-311.

22. Boyer KM. Nonbacterial Pneumonia. In: Feigin RD, Cherry JD (eds). Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 5th ed. Philadelphia: Elsevier, 2004:286-98.
23. Pelton SI, Hammerschlag MR. Overcoming current obstacles in the management of bacterial community-acquired pneumonia in ambulatory children. Clin Pediatr (Phila) 2005;44:1.
24. Donowitz GR, Mandell GL. Acute pneumonia. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases, 5th ed. New York: Churchill Livingstone, 2000:717.
25. Nelson JD. Community-acquired pneumonia in children: Guidelines for treatment. Pediatr Infect Dis J , 2000;19:251-3.
26. Papadopoulos NG: Do rhinoviruses cause pneumonia in children ? Pediatr Respir Rev 2004;5:191-5.
27. Kahn J. Human Bocavirus: clinical significance and implications. Current Opinion in Pediatrics 2008,20:62-66.
28. Hall CB. Respiratory Syncytial Virus. In: Feigin RD, Cherry JD (eds). Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 5th ed. Philadelphia: Elsevier, 2004:2315-2341.
29. Schlesinger C, Koss M. Bronchiolitis: update 2001. Current Opinion in Pulmonary Medicine 2002;8:112-116.
30. Shay DK, Holman RC, Newman RD, et al. Bronchiolitis-associated hospitalizations among US children, 1980–1996. JAMA 1999;282:1440–1446.
31. Hall CB. Parainfluenza Viruses. In: Feigin RD, Cherry JD (eds). Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 5th ed. Philadelphia: Elsevier, 2004: 2270-2283.
32. Gleezen WP. Influenza Viruses. In: Feigin RD, Cherry JD (eds). Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 5th ed. Philadelphia: Elsevier, 2004:2252-2270.
33. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of influenza. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2003;52:1-36.

34. Meissner HC. Reducing the impact of viral respiratory infections in children. *Pediatr Clin N Am* 2005;52:695-710.
35. 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.
36. 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.
37. Foulongne V, Guyon G, Rodiere M, et al. Human metapneumovirus infection in young children hospitalised with respiratory tract disease. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:354-9.
38. 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.
39. 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.
40. Papadopoulos NG, Sanderson G, Hunter J, et al. Rhinoviruses replicate effectively at lower airway temperatures. *J Med Virol* 1999;58:100-104.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. Bastien N, Chui N, Robinson JL et al. Detection of human bocavirus in canadian children in a 1-year study. *J Clin Microbiol*. 2007;45:610-3.

45. 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.
46. 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.
47. Arnold JC, Singh KK, Spector SA, et al. Human bocavirus: prevalence and clinical spectrum at a children's hospital. *Clin Infect Dis* 2006;43:283-8.
48. Allander T, Jarthi T, Gupta S. Human Bocavirus and acute wheezing in children. *Clin Infect Dis* 2007;44:904-910.
49. Maggi F, Andreoli E, Pifferi M. Human bocavirus in Italian patients with respiratory diseases. *J Clin Virol*. 2007;38:321-5.
50. Cherry JD. Adenoviruses. In: Feigin RD, Cherry JD (eds). *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier, 2004:1843-1863.
51. McIntosh K. Adenoviruses. In: Behrman RE, Kliegman MR (eds). *Textbook of Pediatrics*. 17th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2004:1079-1080.
52. Monto AS. Medical Reviews: coronaviruses. *Yale J Biol Med* 1974;47:234-51.
53. 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.
54. Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, et al. A novel coronavirus associated severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003;348: 1953-66.
55. Peiris JSM, YeunKY, Osterhaus ADME, et al. The acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003;349:2431-41.
56. Leung C, Kwan Y, Ko P, et al. Severe acute respiratory syndrome in children. *Pediatrics* 2004;113:535-43.

57. van der Hoek L, Pyrc K, Jebbink MF, Identification of a new human coronavirus. *Nat Med* 2004;10:368-73.
58. 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.
59. van der Hoek L, Sure K, Ithorst G, et al: Croup is associated with the novel coronavirus NL63. *PLoS Med* 2005;2:240.
60. Han TH, Chung JY, Kim SW, et al. Human Coronavirus-NL63 infections in Korean children, 2004-2006. *J Clin Virol.* 2007;38:27-31.
61. 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.
62. Woo PC, Lau SK, Chu CM, et al. Characterization and complete genome sequence of a novel coronavirus, coronavirus HKU1, from patients with pneumonia. *J Virol* 2005;79:884-895.
63. Lau SK, Woo PC, Yip CC, et al. Coronavirus HKU1 and other coronavirus infections in Hong Kong. *J Clin Microbiol* 2006;44:2063-2071.
64. Esper F, Weibel C, Ferguson D, et al. Coronavirus HKU1 infection in the United States. *Emerg Infect Dis* 2006;12:775-9.
65. Vabret A, Dina J, Gouarin S, et al. Detection of the new human coronavirus HKU1: a report of 6 cases. *Clin Infect Dis* 2006;42:634-9.
66. Coffin S, Bronchiolitis: In-Patient Focus. *Pediatr Clin N Am* 2005;52:1047- 1057.
67. Meissner HC, Anderson LJ, Pickering LK. Annual variation in respiratory syncytial virus season and decisions regarding immunoprophylaxis with palivizumab. *Pediatrics* 2004;114:1082-4.
68. 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.
69. Knott AM, Long CE, Hall CB. Parainfluenza viral infections in pediatric outpatients: seasonal patterns and clinical characteristics. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:269-37.

70. Reed G, Jewet PH, Thompson J, et al. Epidemiology and clinical impact of parainfluenza virus infections in otherwise healthy infants and young children <5 years old. *J Infect Dis* 1997;175:807-13.
71. Perlstein PH, Kotagal UR, Boling C, et al. Evaluation of an evidence-based guideline for bronchiolitis. *Pediatrics* 1999;104:1334– 41.
72. 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.
73. LeSaux N, Gaubory I, MacDonald N. Maternal respiratory syncytial virus antibody titers: season and children matter. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:563-4.
74. Kahn J. Newly discovered respiratory viruses: significance and implications. *Current Opinion in Pharmacology* 2007;7:478-83.
75. 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.
76. 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.
77. 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.
78. Loughlin G, Moscona A. The Cell Biology of Acute Childhood Respiratory Disease: Therapeutic Implications *Ped Clin of North Am* 2006;53:929-59.
79. 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.
80. Welliver RC, Kaul TN, Sun M. et al. Defective regulation of immune responses in respiratory syncytial virus infection. *J Immunol* 1984;133:1925-1930.
81. Choi EH, Lee HJ, Yoo T, et al. A common haplotype of interleukin-4 gene IL4 is associated with severe respiratory syncytial virus disease in Korean children. *J Infect Dis* 2002;186:1207-1211.

82. Hoebee B, Rietveld E, Bont L, et al. Association of severe respiratory syncytial virus bronchiolitis with interleukin-4 and interleukin-4 receptor alpha polymorphisms. *J Infect Dis* 2003;187:2-11.
83. Hull J, Rowlands K, Lockhart E, et al. Variants of the chemokine receptor CCR5 are associated with severe bronchiolitis caused by respiratory syncytial virus. *J Infect Dis* 2003;188:904-7.
84. Lahti M, Lofgren J, Marttila R, et al. Surfactant protein D gene polymorphism associated with severe respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Res* 2002;51:696-9.
85. 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.
86. Douville RN, Bastien N, Li Y. Human Metapneumovirus elicits weak IFN-gamma memory responses compared with respiratory syncytial virus. *Immunol* 2006;176:5848-55.
87. Jartti T, van den Hoogen B, Garofalo RP et al. Metapneumovirus and acute wheezing in children. *Lancet* 2002;360:1393-4.
88. Mahabee-Gittens EM, Grupp-Phelan J, Brody AS, et al. Identifying children with pneumonia in the emergency department. *Clin Pediatr* 2005;44:427-35.
89. 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.
90. 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.
91. Konig B, Konig W, Arnold R, et al. Prospective study of human metapneumovirus infection in children less than 3 years of age. *J Clin Microbiol* 2004;42:4632-5.
92. Greensill J, McNamara PS, Dove W, et al. Human metapneumovirus in severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Emerg Infect Dis* 2003;9:372-5.

93. Wolf D, Zakay-Rones Z, Fadeela A, et al. High seroprevalence of human metapneumovirus among young children in Israel. *J Infect Dis* 2003;188:1865–7.
94. Lazar I, Weibel C, Dziura J, et al. Human metapneumovirus and severity of respiratory syncytial virus disease. *Emerg Infect Dis* 2004;10:1318–20.
95. AAP: Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics* 2006;118:1774-93.
96. Mazulli T. Laboratory Diagnosis of Infection Due to Viruses, Chlamydia, and Mycoplasma. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG (eds). *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier, 2003:1392-1409.
97. 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.
98. Kehl SC, Henrickson KJ, Hua W, et al. Evaluation of the Hexaplex assay for detection of respiratory viruses in children. *J Clin Microbiol* 2001;39:1696-701.
99. Cote S, Abd Y, Boivin G. Comparative evaluation of real-time PCR assays for detection of the human metapneumovirus. *J Clin Microbiol* 2003;41:3631-5.
100. Dodge J. Gastro-oesophageal reflux in infants. *Acta Paediatr* 1999;88:359-70.
101. Bush A. Diagnosis of asthma in children under five. *Prim Care Respir J*. 2007;16:7-15.
102. National Heart, Lung, and Blood Institute, National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Full report 2007. Washington, DC: U.S. Dept. of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute; 2007. <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.pdf>. Erişim tarihi: 04.04.2008

103. Piccioni P, Borraccino A, Forneris MP, et al. Reference values of forced expiratory volumes and pulmonary flows in 3-6 year children: a cross-sectional study. *Respir Res.* 2007; 8:14-24.
104. Holroyd HJ. Foreign body aspiration: potential cause of cough and wheezing. *Pediatr Rev.* 1988;10:59-63.
105. 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.
106. Purcell K, Fergie J. Concurrent serious bacterial infections in 2396 infants and children hospitalized with respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2002;156:322–324.
107. Levine DA, Platt SL, Dayan PS, et al. Risk of serious bacterial infection in young febrile infants with respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics.* 2004;113:1728–34.
108. Antonow JA, Hansen K, McKinstry CA, et al. Sepsis evaluations in hospitalized infants with bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J.* 1998;17:231–236.
109. Andrade MA, Hoberman A, Glustein J, et al. Acute otitis media in children with bronchiolitis. *Pediatrics.* 1998;101:617–9.
110. Kellner JD, Ohlsson A, Gadomski AM, et al. Bronchodilators for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD001266 .
111. Schweich PJ, Hurt TL, Walkley EI, et al. The use of nebulized albuterol in wheezing infants. *Pediatr Emerg Care.* 1992;8:184–188.
112. Schuh S, Canny G, Reisman JJ, et al. Nebulized albuterol in acute bronchiolitis. *J Pediatr.* 1990;117:633-7.
113. 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.
114. Numa AH, Williams GD, Dakin CJ. The effect of nebulized epinephrine on respiratory mechanics and gas exchange in bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:86–91.

115. 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.
116. King VJ, Viswanathan M, Bordley WC, et al. Pharmacologic treatment of bronchiolitis in infants and children. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004;158:127–137.
117. Neuzil KM, Mellen BG, Wrigt PE, et al. The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits and courses of antibiotic in children. *N Engl J Med* 2000;342:225-31.
118. Hedrick JA, Barzilai A, Behre U, et al. Zanamivir for treatment of symptomatic influenza A and B infection in children five to twelve years of age: a randomised controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:410-7.
119. Whitely RJ, Hayden FG, Reisinger KS, et al. Oral oseltamivir treatment of influenza in children. *Pediatr Infect Dis* 2001;20:127-33.
120. Liet JM, Millotte B, Tucci M, et al. Noninvasive therapy with helium-oxygen for severe bronchiolitis. *J Pediatr* 2005;147:812.
121. Martinon-Torres F, Rodriguez-Nunez A, Martinon-Sanchez JM. Heliox therapy in infants with acute bronchiolitis. *Crit Care Med* 2002;26:1731-36.
122. 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.
123. Cambonie G, Milesi C, Fournier-Favre S, et al. Clinical effects of heliox administration for acute bronchiolitis in young infants. *Chest* 2006;129:676.
124. Kerr MH, Paton JY. Surfactant protein levels in severe respiratory syncytial virus infection. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1115–8.
125. 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.
126. Ventre K, Haroon M, Davison C. Surfactant therapy for bronchiolitis in critically ill infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD005150.

127. 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.
128. 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.
129. 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.
130. Kapikian, AZ, Mitchell, RH, Chanock, RM, et al. An epidemiologic study of altered clinical reactivity to respiratory syncytial (RS) virus infection in children previously vaccinated with an inactivated RS virus vaccine. *Am J Epidemiol* 1969;89:405.
131. Wright, PF, Karron, RA, Belshe, RB, et al. Evaluation of a live, cold-passaged, temperature-sensitive, respiratory syncytial virus vaccine candidate in infancy. *J Infect Dis* 2000;182:1331.
132. Karron, RA, Wright, PF, Belshe, RB, et al. Identification of a recombinant live attenuated respiratory syncytial virus vaccine candidate that is highly attenuated in infants. *J Infect Dis* 2005;191:1093.
133. Polack, FP, Karron, RA. The future of respiratory syncytial virus vaccine development. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:65.
134. Buchholz, UJ, Nagashima, K, Murphy, BR, Collins, PL. Live vaccines for human metapneumovirus designed by reverse genetics. *Expert Rev Vaccines* 2006;5:695.
135. Cseke, G, Wright, DW, Tollefson, SJ, et al. Human metapneumovirus fusion protein vaccines that are immunogenic and protective in cotton rats. *J Virol* 2007;81:698.
136. 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.
137. 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.
138. 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.
 139. Groothuis JR, Simoes EAF, Hemming VG. Prophylactic administration of respiratory syncytial virus immune globulin to high risk infants and young children. *N Engl J Med* 1993;329:1524-30.
 140. PREVENT Study Group: Reduction of respiratory syncytial virus hospitalization in premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia using infection in preterm infants respiratory syncytial virus immune globulin prophylaxis. *Pediatrics* 1997;99:93-99.
 141. 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.
 142. 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.
 143. Wright AL, Taussig LM, Ray CG, Harrison HR, Holberg CJ. The Tuscon Children's Respiratory Study, II: lower respiratory tract illnesses in the first year of life. *Am Epidemiol* 1989;129:1232-46.
 144. Taussig LM, Holberg CJ, Wright AL. Prospective study of wheezing during the first 3 years of life. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:A375.
 145. Folkerts G, Busse WW, Nijkamp FP. Virus induced airway hyperresponsiveness and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1708-20.
 146. 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.
 147. 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.

148. Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ et al. Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:661-75.
149. Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R, et al. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:137-41.
150. Kotaniemi-Syrjanen A, Vainionpaa R, Reijonen TM, Waris M, Korhonen K, Korppi M. Rhinovirus-induced wheezing in infancy - the first sign of childhood asthma? *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:66-71.
151. Lehtinen P, Ruohola A, Vuorinen T, Vanto T, Jartti T, Ruuskanen O. Development of asthma after first time viral bronchiolitis [Abstract]. Presented at Frontiers in Neonatal and Infant Immunity. Madrid, Spain, March 18-20,2005.
152. Bosis S, Esposito S, Niesters HGM. Role of respiratory pathogens in infants hospitalized for a first episode of wheezing and their impact on recurrences. *Clin Microbiol Infect* 2008;14:677-684.
153. Garcia-Garcia ML, Calvo C, Casas I. Human metapneumovirus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma at age 5. *Pediatr Pulmonol* 2007;42:458-464.
154. Thurlbeck WM. Pathology of chronic airflow obstruction. *Chest* 1990;97:6-10.
155. Goldie RG, Pedersen KE. Mechanisms of increased airway microvascular permeability: role in airway inflammation and obstruction. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1995;22:387-396.
156. Pare PD, Roberts CR, Bai TR: The functional consequences of airway modelling in asthma. *Monaldi Arch Chest Dis*. 1997;52:589-596.
157. Martinez FD, Taussig LM, Morgan WJ. Infants with upper respiratory illnesses have significant reductions in maximal expiratory flow. *Pediatr Pulmonol* 1990;9:91-5.
158. Cuss FM, Barnes PJ. Epithelial mediators. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:32-5.
159. Nijkamp FP, Folkerts G. Nitric oxide and bronchial reactivity. *Clin Exp Allergy* 1994;24:905-14.

160. Fryer AD, el-Fakahany EE, Jacoby DB. Parainfluenza virus type 1 reduces the affinity of agonists for muscarinic receptors in guinea-pig lung and heart. *Eur J Pharmacol* 1990;181:51-58.
161. Larsen GL, Colasurdo GN. Neural Control Mechanisms within airways: disruption by respiratory syncytial virus. *J Pediatr* 1999;135:21-27.
162. Tripp RA, Barskey A, Goss L. Substance P receptor expression on lymphocytes is associated with the immune response to respiratory syncytial virus infection. *J Neuroimmunol*. 2002;129:141-153.
163. Dakkhama A, Park JW, Taube C. Alteration of airway neuropeptide expression and development of airway hyperresponsiveness following to respiratory syncytial virus infection. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005;288:761-70.
164. Dakkhama A, Larsen GL, Gelfand EW. Calcitonin gene related-peptide: role in airway homeostasis. *Curr Opin Pharmacol*. 2004;4:215-20.
165. Timens W, Boes A, Rozeboom-Uiterwijk T, et al. Immaturity of the human splenic marginal zone in infancy: possible contribution to the deficient infant immune response. *J Immunol* 1989;143:3200–6.
166. Rijkers GT, Sanders EA, BreukelsMA, et al. Infant B cell responses to polysaccharide determinants. *Vaccine* 1998;16:1396–400.
167. De Rosa SC, Andrus JP, Perfetto SP, et al. Ontogeny of gamma delta T cells in humans. *J Immunol* 2004;172:1637–45.
168. Gleeson M, Cripps AW. Development of mucosal immunity in the first year of life and relationship to sudden infant death syndrome. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2004;42:21–33.
169. Dakkhama A, Park JW, Taube C, et al. The enhancement or prevention of airway hyperresponsiveness during reinfection with respiratory syncytial virus is critically dependent on the age at first infection and IL-13 production. *J Immunol* 2005;175:1876-83.
170. Kristjansson S, Bjarnarson SP, Wennergren G, et al. Respiratory syncytial virus and other respiratory viruses during the first 3 months of life promote a local Th2-like response. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:805-811.
171. Schwarze J, CieslewiczG, Joetham A, et al. Critical roles for interleukin-4 and interleukin-5 during respiratory syncytial virus infection in the

- development of airway hyperresponsiveness after airway sensitization. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:380–6.
- 172.** Makela MJ, Kanehiro A, Dakhama A, et al. The failure of interleukin-10-deficient mice to develop airway hyperresponsiveness is overcome by respiratory syncytial virus infection in allergen-sensitized/challenged mice. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:824–31.
- 173.** Schwarze J, Gelfand EW. Respiratory viral infections as promoters of allergic sensitization and asthma in animal models. *Eur Respir J* 2002;19:341–9.
- 174.** Pala P, Bjarnason R, Sigurbergsson F, et al. Enhanced IL-4 responses in children with a history of respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy. *Eur Respir J* 2002;20:376–82.
- 175.** Manoha C, Espinosa S, Serge-Ludwig A. Epidemiological and clinical features of hMPV, RSV and RVs infections in young children. *J Clin Virol* 2007;38:221-26.
- 176.** van den Hoogen BG, Osterhaus ADME, Fouchier RAM. Clinical impact and diagnosis of human metapneumovirus infection. *Pediatr Infect Dis* 2004;23:25-32.
- 177.** Principi N, Esposito S, Bosis S. Human metapneumovirus in otherwise healthy infants and children. *N Eng J Med* 2004;350:1788-90.
- 178.** Garcia-Garcia ML, Calvo C, Perez-Brena P. Prevalence and characteristics of human metapneumovirus infections in hospitalised infants in Spain. 2006;41:863-871.
- 179.** Esper F, Martinello AR, Boucher D. A 1-year experience with human metapneumovirus in children aged <5 years. *J Infect Dis* 2004;189:388-96.
- 180.** Wilkesmann A, Schildgen O, Eis-Huebinger A. Human metapneumovirus infections causes similar symptoms and a clinical severity as RSV infections. *Eur J Pediatr* 2006;165:467-475.
- 181.** Principi n, Bosis S, Esposito S. Human metapneumovirus in pediatric patients. *Clin Microbiol Infect* 2006;12:301-308.
- 182.** Vicente D, Cilla G, Montes M. Human metapneumovirus and community-acquired respiratory illness in children. *Emerg Infect Dis* 2003;9:602-603.

- 183.** Viazov S, Ratjen F, Scheidhauer R. High prevalence of human metapneumovirus infection in young children and genetic heterogeneity of the viral isolates. *J Clin Microbiol* 2003;41:3043-5.
- 184.** Esper F, Boucher D, Weibel C. Human metapneumovirus infection in the United States: Clinical manifestations associated with a newly emerging respiratory illness in children. *Pediatrics*. 2003;111:1407-10.
- 185.** Von Linstow ML, Larsen HH, Eugen-Olsen J. Human metapneumovirus and respiratory syncytial virus in hospitalised Danish children with acute respiratory tract infection. *Scand J Infect Dis* 2004;36:578-84.
- 186.** Semple MG, Cowell A, Dpve W. Dual infection of infants by human metapneumovirus and human respiratory syncytial virus is strongly associated with severe bronchiolitis. *J infect Dis* 2005;191:382-386.
- 187.** Xepapadaki P, Psarras S, Bossios A. Human metapneumovirus as a causative agent of acute bronchiolitis in infants. *J Clin Virol* 2004;30:267-70.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

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

TÖF : Trakeoösophageal fistül
VCAM-1 : Vasküler hücre adezyon molekülü 1

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1. (İzole edilen etkenlerin sıklığı.)	42
Şekil 2. (hMPV, influenza, PIV ve RSV'nin yaş aralıklarına göre dağılımı.)	43
Şekil 3. (Çalışma süresince hMPV, influenza, PIV ve RSV'nin aylık dağılımı.)	44

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1. (Çalışma solusyonlarının hazırlanışı.)	35
Tablo 2. (Her bir örnek için hazırlanması gereken prob ve hibridizasyon miktarları.)	39
Tablo 3. (Sadece hMPV, influenza, PIV ile enfekte olan, hMPV koenfeksiyonu (hMPV-ko) ve hMPV dışı koenfeksiyonu (hMPVdışı-ko) olan hastaların demografik özellikleri.)	43
Tablo 4. (hMPV, RSV, influenza ve PIV ile enfekte hastaların yaş dağılımları.)	44
Tablo 5. (Virüs izole edilen hastaların klinik özellikleri, fizik muayene ve laboratuvar bulguları ve tanıları.)	46
Tablo 6. (Virüs izole edilen hastaların hastaneye yatış oranı, yatış süreleri ve uygulanan tedaviler.)	47
Tablo 7. (Ayaktan izlenen ve hastaneye yatırılan hastalara uygulanan tedaviler.)	48
Tablo 8. (Virüs izole edilen hastalarda tedavi sonrası şikayetlerin ortalama düzelme süreleri.)	48
Tablo 9. (Tekrarlayan hışıltı öyküsü olan ve olmayan hastaların demografik ve klinik özellikleri, tanıları ve uygulanan tedaviler.)	49
Tablo 10. (Tekrarlayan hışıltı öyküsü olan ve olmayan hastalardan izole edilen virüslerin oranları.)	50

EK- 1: TEZ ANAMNEZ FORMU

0-5 YAŞ ARASI AKUT VE TEKRARLAYAN HIŞILTILI ÇOCUKLARDA RSV, İNFLUENZA, PARAINFLUENZA, hMPV SIKLIĞI

Adı soyadı:

Tarih:

Yaşı/Cinsiyeti:

Dosya numarası:

Telefon:

Ateş süresi:

Öksürük süresi:

Burun akıntısı süresi:

Solunum sıkıntısı süresi:

Özgeçmiş:

Tekrarlayan hışıltı atakları:

Varsa geçmişte yapılmış atopiye yönelik test:

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

Fizik muayene:

A:.....°C SS:...../dk Nb:...../dk TA:.....mmHg SPO2: %.....

Laboratuvar:

WBC:

PMNL:

L:

M:

E:

CRP:

PAAC:

Nazofaringeal aspirat:

Tanı:

Tedavi:

Varsa hastanede yatış süresi:

Tedavi başlandıktan sonra yakınmaların devam süresi:

Ateş:

Öksürük:

Burun akıntısı:

Solunum sıkıntısı: