



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
2. BÖLGE KAMU HASTANELER BİRLİĞİ GENEL SEKRETERLİĞİ
DR. SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**HASTANE YÖNETİCİSİ: Doç. Dr. Nurullah OKUMUŞ
BAŞHEKİM: Doç. Dr. İbrahim KARAMAN**

**1AY- 5 YAŞ ARASI ALT SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONU
TANISIYLA YATAN ÇOCUKLARDA, NAZOFARİNGEAL
ÖRNEKTE MULTİPLEKS PCR İLE SOLUNUM YOLU
VİRÜSLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Özge METİN

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

KLİNİK ŞEFİ VE TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Gönül TANIR

TEMMUZ 2014



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
2. BÖLGE KAMU HASTANELER BİRLİĞİ GENEL SEKRETERLİĞİ
DR. SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**HASTANE YÖNETİCİSİ: Doç. Dr. Nurullah OKUMUŞ
BAŞHEKİM: Doç. Dr. İbrahim KARAMAN**

**1AY- 5 YAŞ ARASI ALT SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONU
TANISIYLA YATAN ÇOCUKLARDA, NAZOFARİNGEAL
ÖRNEKTE MULTİPLEKS PCR İLE SOLUNUM YOLU
VİRÜSLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Özge METİN

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

KLİNİK ŞEFİ VE TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Gönül TANIR

TEMMUZ 2014

TEŞEKKÜR

*Yan dal uzmanlık eğitimim süresince katkı ve desteklerinden dolayı hastane yöneticimiz
Sayın Doç. Dr. Nurullah OKUMUŞ ve
başhekimimiz Sayın Doç. Dr. İbrahim KARAMAN'a,
Yüksek bilgi birikimi ve tıbbi tecrübesi ile bizleri büyük bir özveri ve sabır ile yetiştiren,
değerli hocam Sayın Doç. Dr. Gönül TANIR'a,
Yan dal eğitimim süresince desteğini esirgemeyen Prof. Dr. Ener Çağrı DİNLEYİCİ'ye,
Birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım iyi günde kötü günde birlikte olduğum ve
varlıklarından mutluluk duyduğum sevgili arkadaşlarım
Türkan AYDIN TEKE, İclal BAYHAN,
Zeynep Gökçe GAYRETLİ AYDIN, Ayşe KAMAN'a,
Başta Rezzan KAPLAN ve Çiğdem ÖZYURT olmak üzere neşe ve huzur kaynağımız
kliniğimiz hemşire ve çalışanlarına,
Dokuz senemin birgün gibi geçtiğican dostum Nur ÖZ'e,
Desteğiyle hep yanımda olan arkadaşlarım Tolga AKCAN ve Nesibe ÜNAL'a,
Tezin yapımında emeği olan tüm asistan arkadaşlarıma,
Hayatımın her anında yanımda olan, hiçbir zaman desteğini ve emeğini esirgemeyen
biricik annem Aynur METİN'e, biricik kardeşim Bilge METİN TEKİN'e,
eniştem Hakan TEKİN'e ve
varlığıyla hayatımızın anlamı Özge Mira TEKİN'e
Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.*

Dr. Özge METİN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	Error! Bookmark not defined.
KISALTMALAR.....	v
ŞEKİLLER.....	vi
TABLolar	vii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. ASYE Nedeni Olan Respiratuvar Virüsler	7
2.1.1. Respiratuvar sinsityal virus	7
2.1.2. İnfluenza Virüsleri	13
2.1.3. Parainfluenza Virüsler	19
2.1.4. Koronavirüsler	22
2.1.5. İnsan Metapnömovirüsü	27
2.1.6. Adenovirüsler	30
2.1.7. Rinovirus	35
2.1.8. Bokavirüs.....	36
2.1.9. Parekovirüs	37
2.1.10. Enterovirüs	38
3. GEREÇ ve YÖNTEM	40
3.1. Hasta seçimi ve verilerin toplanması	40
3.2. Virolojik Tanı.....	42
3.3. İstatiksel Analiz.....	42
4. BULGULAR.....	44
4.1. Demografik özellikler	44
4.2. PCR sonuçları.....	44
4.3. Koenfeksiyon	47
4.4. Mevsimsel dağılım	48
4.5. Klinik Tablolar	48
4.6. Hastalık ağırlığı.....	50
4.7. Laboratuvar	51

4.8. Eşlik eden hastalık.....	52
4.9. Hospitalizasyon	52
4.10. Tedavi.....	53
4.11. Mortalite	53
5. TARTIŞMA	55
6. SONUÇLAR.....	65
7. KAYNAKLAR	67



ÖZET

METIN Ozge, Research of Respiratory Tract Viruses in Nasopharyngeal Sample by Using Multiplex PCR in Children, Hospitalised for Lower Respiratory Tract Infection, Between 1month-5years. Dr. Sami Ulus Maternity and Children's Training and Research Hospital, Thesis in Pediatric Infectious Diseases. Ankara, 2014.

Akut alt solunum yolu enfeksiyonları (ASYE) çocukluk çağında önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Çalışmamızda dört mevsimi de kapsayan bir yıllık dönemde hastaneye yatış gerektiren ASYE tanısı alan çocuklarda viral etkenlerin yaşa göre sıklığının, mevsimsel dağılımının, klinik özelliklerinin, klinik ağırlık derecesinin, tedavi ve sonucunun değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Ekim 2012-Ekim 2013 yılları arasında yatarak tedavi görmüş olan, solunum sekresyonlarından multipleks PCR örneği gönderilmiş 1 ay- 5 yaş arasında ASYE tanısı alan çocukların hastane otomasyon sistemindeki kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, prematürite öyküsü, geçmişte tekrarlayan hışıltı öyküsü, aşılama öyküsü, evde ÜSYE ve sigara içimi, başvuru öncesi semptom süresi ve başvuru anındaki fizik muayene bulguları, pulseoksimetre ile ölçülen oksijen saturasyonu değeri, tam kan sayımı, C reaktif protein, kan kültür sonuçları, klinik tanı, uygulanan tedaviler, uygulanan tedavilere yanıtı, hastanede yatış süresi kaydedildi. Multipleks real-time PCR testi olan FastTrackDiagnostics/RespiratoryPathogens 21^R (Luxemburg) ticari kiti kullanılarak solunum yolu virüsleri [influenza virus A, swH1N1, respiratuvar sinsityal virüs A/B (RSV), parainfluenza virüs 1-2-3-4 (PIV), koronavirüs (CoV) OC43/ 229E/ NL63/ HKU1, parekovirüs (PeV), enterovirüs (EV), adenovirüs (AdV), bokavirüs (BoV) ve insan metapnömovirüsü (hMPV)] varlığı açısından çalışıldı. 1ay- 5 yaş arasıASYE nedeni ile hastanede yatan çocuklar arasında, 12 aydan küçük ve özellikle 1-3 ay arasında olan bebeklerde etiyolojinin yüksek oranda virüsler olduğu, hastaneye yatış gerektiren çocuklarda en sık viral etkenin RSV ayrıca RV, PIV, CoV, hMPV ve BoV'un etken olarak saptandığı, viral koenfeksiyonun beşte bir oranında olduğu ve en sık RV ile koenfeksiyon olduğu, viral koenfeksiyonların hastalık yaş dağılımını, ağırlığını ve hastanede yatış süresini etkilemediği, viral etkenlerin belirli mevsimlerde yoğunlaştığı (RSV kış aylarında, hMPV kış sonunda, swH1N1 kış aylarında, CoV kış ve ilkbahar başında PIV yaz ve ilkbahar aylarında), viral etkenlerin boğmaca benzeri öksürüğe neden olduğu, tekli etken bakıldığında yaş grupları, beyaz küre ve CRP değerleri arasında fark olduğu (RSV daha küçük yaşta/ BoV ve hMPV daha büyük yaşta, hMPV enfeksiyonlarında daha yüksek CRP değerleri) sonuçlarına varılmıştır.

Key words: Lower Respiratory Tract İnfection, Multipleks PCR, Children.

KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AdV	Adenovirüs
AOM	Akut otitis media
APA	Amerikan Pediatri Akademisi
ASYE	Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu
BoV	Bokavirüs
CoV	Koronavirüs
CRP	C-reaktif protein
DFA	Direkt florasan antikor
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EIA	Enzyme immunoassay
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent-assay
EV	Enterovirüs
FTD	FastTrackDiagnostics/Respiratory Pathogens
HA	Hemaglutinin
HEF	Hemaglutinin - nöraminidaz füzyon
HMPV	İnsan metapnömovirüsü
HN	Hemaglutinin nöraminidaz protein
IFT	İndirekt floresan test
IVIG	İntravenöz immunoglobulin
NA	Nöraminidaz
NP	Nükleoprotein
Nt	Nötralizasyon test
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
PeV	Parekovirüs
PIV	Parainfluenza virüsü
RSV	Respiratuar sincityal virus
RV	Rinovirüs
SaO ₂	Oksijen Satürasyonu
SARS	Ciddi akut respiratuar sendrom
ÜSYE	Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu
WBC	Beyaz küre

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. SARS Dünya Haritası ve 31 Aralık 2003 Vaka Sayıları.....	25
Şekil 4.1. Viral ASYE Tanısı Alan Çocukların Yaş Gruplarına Göre Dağılımı	46
Şekil 4.2. Viral Etkenlerin Tekli ve Miks Bulunma Oranları.....	48
Şekil 4.3. Viral ASYE Etkenlerinin Mevsimsel Dağılımı.....	48



TABLolar

Tablo 2.1.	Hastanın Yaşına Göre ASYE Etiyolojik Ajanları	4
Tablo 2.2.	Şiddetli RSV enfeksiyonu için Risk Faktörleri	12
Tablo 2.3.	İnfluenza Virüslerinin Özelliklerinin Karşılaştırılması	13
Tablo 2.4.	Influenza Salgınları.....	16
Tablo 2.5.	İnfluenza Virüslere Etkili Antiviral İlaçlar.....	18
Tablo 2.6.	Çocuklarda PIV Enfeksiyonlarının Klinik ve Epidemiyolojik Özellikleri	20
Tablo 2.7.	İnsan ve Hayvan Koronavirüsleri	23
Tablo 2.8.	İnsan metapnömovirüsü Gen ve Proteinleri	27
Tablo 2.9.	Farklı Yaş Gruplarında HMPV Klinik Bulguları	29
Tablo 2.10.	Adenoviral enfeksiyon ilişkili Hastalıklar ve Serotipler	34
Tablo 3.1.	Pnömoni Ağırlık Skorlaması	41
Tablo 3.2.	Bronşiyolit Ağırlık Skorlaması.....	41
Tablo 4.1.	Hastaların demografik ve klinik özellikleri	45
Tablo 4.2.	Viral Etkenlerin Yaşa Göre Dağılımı	46
Tablo 4.3.	Tekli ve Miks Olarak Saptanan Viral Etkenlerin Yaşa Göre Dağılımı ve Koenfeksiyon Paternleri	47
Tablo 4.4.	Hastaların Klinik Tanıları	49
Tablo 4.5.	Hastalık Ağırlığı	50
Tablo 4.6.	Viral Etkenlere Göre Hastalık Ağırlığı.....	50
Tablo 4.7.	Tekli ve Miks Viral Etkenlere Göre WBC ve CRP değerleri.....	51
Tablo 4.8.	Tekli Virüslere Hastaların Özellikleri	51
Tablo 4.9.	Tekli ve Miks Etkenlere Göre Ortanca Hastanede Yatış Süresi (gün)	52
Tablo 4.10	Hastaların Aldıkları Tedaviler	54

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Alt solunum yolu enfeksiyonları (ASYE) pnömoni ve akut bronşiyoliti kapsar. Akciğer parankiminin enflamasyonu pnömoni tüm dünyada beş yaş altı çocuklarda önemli ölüm nedenlerinden biridir. Pnömoninin klinik belirtileri ateş, öksürük ve solunum sıkıntısını kapsar. Klinik olarak orta ve ağır pnömoni bebek ve küçük çocuklarda hastaneye yatış gerektirir (1). *Haemophilus pneumoniae* tip B, *Streptococcus pneumoniae* aşılarının yaygın kullanımı ile, ayrıca influenza, kızamık, suçiçeği ve boğmaca aşılarının uygulandığı ülkelerde bebek ve çocuklarda pnömoni insidansı azalmıştır. Ağır hastalık riski olanlarda bir monoklonal antikor olan palivizumab ile respiratuvar sinsityal virüs (RSV) mevsimi boyunca profilaksi uygulanması RSV enfeksiyonları nedeniyle hastaneye yatışı azaltır. Akut bronşiyolit obstrüktif hava yolu hastalığı belirtilerine yol açan, en sık olarak virüslerin neden olduğu ve esas olarak yaşamın ilk iki yılının bir hastalığıdır. Özellikle yaşamın ilk bir yılında önemli bir hastaneye yatış nedenidir (2).

Viral patojenler, bebeklerde ve beş yaşından küçük çocuklarda ASYE' nin belirgin bir nedenidir. Pnömoni nedeniyle hastanede yatan çocukların %45' inden virüslerin sorumlu olduğu bildirilmiştir. Pik insidansı yaşamın ilk yılında olan akut bronşiyolit tersine, viral pnömoninin en yüksek insidansı iki ile üç yaş arasındadır. Özellikle üç yaşından küçük çocuklarda viral pnömoniden esas olarak sorumlu olan ajanlar influenza ve RSV'dir. Pnömoniye neden olan diğer virüsler parainfluenza virüsler (PIV), adenovirüsler (AdV), rinovirüsler (RV) ve insan metapnömovirüsüdür (hMPV).

Alt solunum yolu enfeksiyonlarının ayırıcı laboratuvar tanısında solunum yolu sekresyonlarında viral antijen saptama testleri, virus izolasyonu ve viral DNA'nın polimeraz zincir yöntemi (PCR) ile saptanması kullanılır. Tanıda geleneksel altın

standart olan viral kültür yöntemi, zaman alıcı olması ve özel donanımlı laboratuvar gerektirmesi nedeniyle rutinde kullanımını düşüktür. Direk floresan antikor (DFA), lateks agglutinasyon, enzyme immunoassay(EIA) gibi antijen saptama testlerinin hızlı tanıya yeri olmasına rağmen duyarlılığı değişkendir. Son zamanlarda hızlı sonuç veren, duyarlılığı ve özgünlüğü yüksek olan moleküler teknikler, ASYE' nin viral nedenlerinin belirlenmesinde önemli bir gelişme sağlamıştır. Günümüzde, tek bir nazofaringeal örnekte birçok solunum yolu virusunun birlikte araştırılmasına olanak sağlayan multipleks kantitatif real time polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) sistemi geliştirilmiştir. Bu multipleks PCR, yüksek duyarlılık ve özgüllüğü nedeniyle hızlı tanıya tercih edilmektedir (3). Ayrıca bu testlerin yaygın kullanılması ile koronavirüs (CoV), bokavirüs (BoV), parekovirüs (PeV), enterovirüs (EV) solunum yolu enfeksiyonu etkenleri olarak belirlenmiştir.

Çalışmamızda dört mevsimi de kapsayan bir yıllık bir dönemde yenidoğanlar dışında bebeklerde hastaneye yatış gerektiren ASYE' de viral etkenlerin sıklığının, yaşa göre ve mevsimsel dağılımının, klinik özelliklerinin, klinik ağırlık derecesinin, tedavi ve sonucunun belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla ASYE ile ilişkili geniş bir viral panelin hızlı saptanmasını sağlayan multipleks RT-PCR kullanılmıştır. ASYE' ler klinik ve radyolojik olarak bronşiyolit, pnömoni ve bronkopnömoni olarak sınıflandırılarak, bu klinik tablolara hangi viral etkenin ya da etkenlerin yol açtığı, ayrıca viral koenfeksiyonların sıklığı klinik tabloya etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Akut solunum yolu enfeksiyonları çocukluk çağında önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Akut solunum yolu enfeksiyonları alt ve üst solunum yolu enfeksiyonları olarak ikiye ayrılabilir. Larinks ve altındaki bölge alt solunum yolları olarak kabul edilir. Bebeklerde pnömonin akut bronşiyolitten ayırımı güç olduğu için bu iki hastalığı kapsayan ASYE terimi de kullanılır (2).

Pnömoni:Sıklıkla bakteriler ve virüsler gibi infeksiyöz ya da infeksiyöz olmayan etkenlere yanıt olarak akciğer parankiminde (alveol ve intertisyum) gelişen akut bir inflamasyondur. Pnömoni; ateş, solunumsal belirtiler ve parankimal tutulumun fizik muayene ve/veya göğüs radyografi bulguları ile tanımlandığı klinik bir tablodur (4-8).

Bronşiyolit:Bronşiyolit, küçük havayollarının akut inflammatuvar obstrüksiyonuna bağlı olarak gelişen hışıltı, takipne ve dispne ile karakterize bir alt solunum yolu hastalığıdır.

Bronkopnömoni: Küçük bronşiyoller ve peribronşial alveollerin akut inflamasyonudur (4-7).

Pnömoni

Pnömoni, akciğer parankim dokusunun infeksiyöz ve noninfeksiyöz etkenlerle oluşan inflamasyonudur. ASYE dünyada çocukluk çağında morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir ve gelişmekte olan ülkelerde mortalite açısından diyare ile yarışmaktadır. Yılda yaklaşık olarak ortaya çıkan 158 milyon pnömoni epizodunun yaklaşık 154 milyonu gelişmekte olan ülkelerde gözlenir. Yılda yaklaşık üç milyon çocuğun ölümüne neden olan ASYE dünya genelinde beş yaş altı çocuk

ölümlerinin %29' undan sorumludur. Pnömonilerin çoğunun nedeni mikroorganizmalar olmasına rağmen, mide içeriği aspirasyonu, yabancı cisim aspirasyonu, ilaçlar, lipidli maddeler, hidrokarbonlar, radyasyon hipersensitivitesi gibi noninfeksiyöz nedenlerde pnömoniye yol açabilirler. Akciğer dokusundan direkt kültürün invaziv olması ve nadiren uygulanması nedeniyle pnömoniye yol açan mikrobiyolojik ajanın nedeninin belirlenmesi zordur. Üst solunum yolundan elde edilen örnekler ve balgam kültürleri kontaminasyon riski nedeniyle ASYE nedenini doğru olarak yansıtmayabilir. Yeni nesil tanı testleri ile çocuklarda ASYE' ye neden olan bakteriyel veya viral etkenlerin %40-80 kadarı saptanabilir (2). Viral etkenler süt çocuğu ve beş yaş altı çocuklarda ASYE' nin öne çıkan nedenlerindedir. Bronşiyolitik pik ortaya çıkma yaşı bir yaş altı olmasına rağmen viral pnömoni iki-üç yaş arasında pik yapar. Üç yaş altı çocuklarda influenza virüs ve RSV ana etkenlerdir. Pnömoni nedeni olan diğer virüsler PIV- 1, 2, 3, AdV, RV ve hMPV' dir. Yaşa göre etiyolojik ajanlar Tablo 2.1' de gösterilmiştir.

Tablo 2.1.Hastanın Yaşına Göre ASYE Etiyolojik Ajanları

Yaş	Etkenler (sıklık sırasına göre)
Yenidoğan (<3 hafta)	Grup B streptokok, <i>Escherichia coli</i> , diğer gram negatif basiller, <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Hemophilus influenzae</i> (tip b*, tiplendirilemeyen)
3 hafta- 3 ay	RSV, diğer respiratuar virüsler (PIV, influenza virüs, AdV), <i>S.pneumoniae</i> , <i>H.influenza</i> (tip b*, tiplendirilemeyen); eğer hasta ateşsizse; <i>Chlamydia trachomatis</i> düşünülmeli.
4 ay- 4 yaş	RSV, diğer respiratuar virüsler (PIV, influenza virüs, AdV), <i>S.pneumoniae</i> , <i>H.influenza</i> (tip b*, tiplendirilemeyen), <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , grup A streptokok

>5 yaş	<i>M. pneumoniae</i> , <i>S.pneumoniae</i> , <i>Chlamydophila pneumoniae</i> , <i>H. influenza</i> (tip b*, tiplendirilemeyen), influenza virüs, AdV, diğer respiratuar virüsler, <i>Legionella pneumophila</i>
--------	---

- *H. influenza tip b* aşılamaadan sonra nadiren görülmektedir.

Alt solunum yolu enfeksiyonları sonbahar ve kış aylarında daha sık olarak görülür ve solunumyolu viral enfeksiyonları her yıl mevsimler epidemiler yapar. Bu epidemiler tipik olarak sonbaharda genellikle krup tablosuna yol açan PIV enfeksiyonları ile başlayıp, kış aylarında üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE), bronşiyolit ve pnömoni tablosuna yol açan influenza virüsler, RSV ve hMPV enfeksiyonları ile devam eder. RSV süt çocuğu ve küçük çocukları etkilemesine rağmen, influenza virüsler her yaş grubunda akut solunum yolu hastalığına yol açabilir. Sürveyans çalışmaları ile viral epidemiler aylarının ortaya konulması viral etiyojolojiyi tahmin etmeye yardımcı olabilir.

Viral ve bakteriyel pnömoniler tipik olarak rinit ve öksürük gibi ÜSYE semptomları ile başlar. Ateş viral ve bakteriyel pnömonide olabilmesine rağmen viral pnömonide genellikle daha düşüktür. Takipne pnömoninin en sık bulgusudur. Ağır pnömonide yardımcı solunum kaslarının katılımı ile retraksiyonlar gibi artmış solunum yükü bulguları, özellikle bebeklerde siyanoz ve solunum yetmezliği gelişebilir. Göğüs oskültasyonunda ral ve hışıltı duyulabilir. Klinik olarak viral pnömoniye mikoplazma pnömonisi ve diğer bakteriyel pnömonilerden sıklıkla ayırmak zordur.

Bronşiyolit

Bronşiyolit, küçük havayollarının akut inflammatuvar obstrüksiyonuna bağlı olarak gelişen hışıltı, takipne ve dispne ile karakterize bir alt solunum yolu hastalığıdır. Mevsimsel prevelansı olan, yıllık epidemiler yapan, sıklıkla selim seyirli ve uzun süreli

komplasyonları nadir olan bir hastalıktır. İki yaş altındaki çocuklarda en sık görülen ASYE olan bronşiyolit 2. ve 8. aylar arasında pik yapar. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) verilerine göre her yıl 100 çocuktan 2.2' si bronşiyolitgeçirir. Kış aylarında (Kasım- Mart arası) daha sık görülmekle birliktegörülmekle birlikte yıl boyunca saptanabilir ve tüm dünyada yaygındır. Akut bronşiyolit sıklıkla viral bir hastalık olup en sık etken RSV' dir. HMPV, AdV, PIV, influenza virüs ve RV değişen sıklıklarda bronşiyolite neden olur.Bronşiyolit semptomları ÜSYE bulgularının 5.günü civarında pik yaparve hafif, orta veya ciddi solunum sıkıntısı gelişir. Öksürük, takipne ve solunum sıkıntısının ağırlığına bağlı olarak iştah azalması ve beslenme güçlüğü gelişir.Çocuk irritabl veya letarjiktir; taşikardi siktir.Göğüs antero- posterior çapının artması, karaciğer ve dalağın palpe edilmesi ile kendini gösteren hiperinflasyon bulguları saptanabilir.Oskültasyonda tiz frekanslı inspiratuvar hışıltı, hava girişinde azalma ve inspiratuvar raller duyulabilir.Preterm ve term yenidoğanlarda RSV enfeksiyonu minimal solunum sistemi bulgularıyla seyredebilir.Ancak letarji, irritabilite, emmede azalma ve apne olabilir (9).Akut gelişen viral solunum yolu enfeksiyonu bulguları ile birlikte hışıltı ve akciğer grafisinde havalanma artışı bronşiyolit tanısını düşündürür.

Tanı

Akciğer grafisinde infiltrasyon varlığı pnömoni tanısını destekler, plevral efüzyon veya ampiyem gibi olası komplasyonları gösterebilir. Viral pnömoni sıklıkla hiperinflasyonla birlikte birlikte bilateral bronşiyal infiltrasyon ve peribronşiyal kalınlaşma ile karakterizedir. Lober konsolidasyon tipik olarak pnömokokal pnömonide görülür. Tek başına radyolojik görünüm tanısaldır ve diğer klinik bulgularla birlikte değerlendirilmelidir (2).Periferik kan beyaz küre sayısı (WBC) viral pnömoniyi bakteriyel pnömoniden ayırmaya yardımcı olabilir. Viral pnömonide WBC normal ve

yükselmiş olabilir ancak genellikle 20,000/mm³ ten fazla değildir ve lenfosit hakimiyeti görülür. Bakteriyel pnömonide WBC sayısı genellikle yüksek olup 15,000-40,000 /mm³ arasındadır ve granülosit hakimiyeti vardır. Geniş plevral efüzyon, lobar konsolidasyon ve yüksek ateş bakteriyel etiyojijiyi düşündürür. *C. pneumoniae* veya *M. pneumoniae*' ya bağlı atipik pnömoniyi radyolojik ve laboratuvar bulgulara dayanarak bakteriyel pnömoniden ayırmak zordur (2).

Bakteriyel enfeksiyonun tanısı kan, plevral sıvı veya akciğer parankiminden organizmanın izolasyonu ile konulmaktadır. Yeterli balgam çıkaramayan küçük çocuklarda balgam kültürünün tanısasal etkinliği düşüktür. Pnömonokokal pnömonisi olan çocukların kan kültürü pozitiflik oranı sadece %10' dur. *M. pneumoniae* enfeksiyonu olan çocukların yaklaşık %50' sinde kanda soğuk aglütinin pozitifliği bulunur. Spesifik bir test olmayan soğuk aglütinin testi influenza virüs enfeksiyonlarında da pozitif bulunabilir.

Viral solunum yolu enfeksiyonlarının ayırıcı laboratuvar tanısında geleneksel altın standart olan viral kültür yöntemi, zaman alıcı olması ve özel donanımlı laboratuvar gerektirmesi nedeniyle rutin olarak kullanılmamaktadır. Hızlı tanıda yeri olan antijen saptama yöntemlerinin duyarlılığı yüksek değildir. Günümüzde birçok solunum yolu virüsünün birlikte araştırılmasına olanak sağlayan multipleks PCR, yüksek duyarlılık ve özgüllüğü nedeniyle hızlı tanıda tercih edilir (3).

2.1. ASYE Nedeni Olan Respiratuvar Virüsler

2.1.1. Respiratuvar sinsityal virus

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre RSV, tüm dünyada yılda 64 milyon yeni hastalık vakasından ve yıllık 160.000 ölümden sorumludur. Sadece ABD' de yılda 90.000 pediyatrik hastanın hastaneye yatışına ve her yıl 450' den fazlasının ölümüne

neden olmaktadır (10).RSV, bebeklik döneminde görülen bronşiyolit ve pnömonin en sık nedenidir. Erişkinlerde soğuk algınlığı şeklinde hastalık yapan RSV, bebeklerin ve küçük çocukların yaklaşık %40' ında 2-5 gün içinde alt solunum yollarına ilerler. RSV ile ilk enfeksiyon genellikle bronşiyolit ve/veya pnömoni ile sonuçlanır. Çocukluk çağındaki bronşiyolit olgularının yaklaşık %80'inden ve süt çocuğu pnömonilerinin %50'sinden RSV sorumludur (11). Tüm bebeklerin %50-70' i ilk bir yaşta, %95'i iki yaşına kadar RSV ile enfekte olur. Bundan sonraki yıllarda ise RSV' ye karşı serum antikorları gelişmesine rağmen RSV ile reenfeksiyonlar oluşabilir. RSV enfeksiyonları anneden geçen antikorlara rağmen şiddetli seyredebilen nadir hastalıklardandır (12,13).RSV'nin bilinen tek rezervuarı insanlardır. Bulaş sıkı temas koşulları altında ortaya çıkar. Kontamine sekresyonlar yoluyla direk yayılımın, hava ile taşınan damlacıklar yoluyla bulaştan daha önemli olduğu gösterilmiştir. Göz veya burun mukozasına inokülasyon ağız mukozasına göre daha etkilidir (14). Viral yayılım süresi 3-8 gündür, ancak küçük bebekler ve immün sistemi baskılanmış kişilerde 3-4 haftaya kadar uzayabilir. İnkübasyon süresi 2-8 gün arasında, sıklıkla 4-6 gündür (15,16).RSV enfeksiyonu salgınları tüm dünyada ve yılın belirli aylarında görülür. Her yıl belirli dönemde salgın oluşturmakla karakterize tek virüstür. Salgınlar genellikle sonbahar sonu-ilkbahar başı arasında dört ay sürer. Bu dönem RSV mevsimi diye adlandırılır. Her yıl salgınların olması ve yaşamın ilk aylarında enfeksiyonun yüksek insidansı yalnız RSV gibi insan virüslerine özgüdür (17).

RSV, zarflı ve orta büyüklükte (120-300 nm), segmentsiz, tek zincirli, negatif polariteli RNA virüsüdür. Virüsün subtip A (grup 1) ve subtip B (grup 2) olarakiki major antijenik grubu tanımlanmıştır. Subtip A ve B arasında özellikle glikoprotein G aminoasit homolojisi %53, 1 antijenik benzerlik ise yalnızca %5'tir. RSV subtip A'nın subtip B'ye göre daha yaygın olduğu bilinmesine rağmen, epidemilerin çoğunda her iki

virüs subtipi birlikte görülmektedir (18). Subtip A daha ciddi hastalık tablosuna neden olur, bunun mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber viral genom veya proteinlerdeki farklılıklardan kaynaklanabileceği düşünülür. Ancak her iki subtip ile oluşan hastalığın klinik ciddiyetinde farklılık olmadığını bildiren çalışmalar da vardır (18,19). Subtip B izolatlarının muhtemelen doku kültüründe daha yavaş ve daha düşük titrede üremesi nedeniyle laboratuvar tanısı daha zordur. Subtip B'nin konakta immün stimülasyon ile ilişkili immüno patolojik etkileri ve IgE veya inflamatuvar sitokinleri uyarması subtip A'ya göre daha azdır (18).

RSV, sıcaklık ve pH değişikliklerine, yavaş dondurulma ve çözülmeye karşı duyarlıdır. -30 derecede yavaşça dondurulup çözülmeye bırakılırsa enfektivitesinin tamamını kaybeder. RSV için optimal pH 7,5'tur. Asit pH'dan da olumsuz etkilenir. Eter, kloroform ve %0,1'lik sodyum deoksikolat, sodyum dodesil sülfat ve triton X-100 gibi çeşitli deterjanlarla çabuk inaktive olur. RSV ortamın neminden de etkilenir. Hastanın solunum yolu salgılarında bulunan virüs, oda sıcaklığında masa ve stetoskop gibi gözeneksiz yüzeylerde 3-30 saat, giysi veya kağıt gibi gözenekli yüzeylerde ve ellerde 1 saatten az canlı kalır (20).

RSV pnömoni ve /veya bronşiolite neden olur. Genellikle ASYE bulguları ortaya çıkmadan birkaç gün önce ateş, öksürük, nazal konjesyon, otit gibi ÜSYE bulguları görülür. Hastalığın başlangıç döneminde 38°C'yi geçmeyen ateş bulunur. Öksürük, takipne, burun kanadı solunumu, interkostal çekilme gibi bulgular ASYE'yi düşündürür. Hışıltı varlığında bronşiolit düşünülür. Altı aydan küçük bebeklerdeki tüm bronşiolit veya bronkopnömoni vakalarında RSV enfeksiyonundan şüphelenilmelidir. RSV'ye bağlı ASYE'lerde akciğer grafisinde çeşitli bulgular görülebilmekle birlikte en tipik olanı interstisyel infiltrasyon ve havalanma fazlalığıdır. Radyografide havalanma artışı, yaygın interstisyel tutulum, diyaframda düzleşme, peribronşiyal kalınlaşma ve

segmental atelettazi görülebilir. Atelettazi, sıklıkla sağ orta ve üst lobda görülür (21). Sağ st veya orta lobda subsegmental infiltrasyon olabilir. Plevral efüzyon çok nadir geliŖebilir. Havalanma fazlalığı ile sağ üst veya orta lobda konsolidasyon RSV enfeksiyonunu dŖndrmesine rağmen diğer virüsler veya bakterilerde aynı bulgulara neden olabilir. WBC sayısı normal veya yüksektir. Periferik yaymada lenfosit hakimiyeti beklenir, ancak akut strese bağlı olarak da sola kayma olabilir (12,15).

Laboratuvar tanı yöntemleri nazofaringeal sekresyonda virüsün saptanmasına dayanır. Bu testler bebeklerde eriŖkinlere göre daha duyarlıdır. Çünkü bebeklerde virüs sağılması daha uzun ve yoğundur (22). Kesin tanı hastaların solunum yollarından alınan örneklerden hücre kültürü ve shell- vial testleri ile virüsün izolasyonu veya direkt floresan antikor (DFA) ve “enzym-linked immunosorbent assay” (ELISA) gibi hızlı tanı testleri kullanılarak virüsün antijen yapısının gösterilmesi ile konulur. Ayrıca RSV genomunun saptandığı PCR ile de virüsün direkt tanısı mümkündür (23,24). Nazofaringeal sıvıda DFA ve EIA ile antijen saptama testlerinin rutin kullanımı, risk gruplarında spesifik antiviral tedavi kullanımına rehberlik etmesi, hastane enfeksiyonlarının ve gereksiz antibiyotik kullanımının önlenmesi için gereklidir. RSV antijenlerine karŖı oluŖan antikor yanıtı nötralizasyon testi (Nt), ELISA ve indirekt floresan test (IFT) gibi serolojik testlerle gösterilir (23).

RSV'nin ayırıcı tanısında, PIV'lerden özellikle PIV- 3, AdV ve *C. trachomatis* enfeksiyonları dŖnlmelidir. İmmün yetmezliği olan ocuklarda *Pneumocystis(carini)jirovecii* enfeksiyonunun belirtileri ile karıŖabilir. RSV pnömonisi bakteriyel pnömoni ile karıŖabilir. Bunun yanında çevresel allerjenlerin neden olduğu veya yabancı cisim aspirasyonuna bağlı olarak geliŖen bronkospazm olasılığı da ayırıcı tanıda dŖnlmelidir (25).

RSV ile oluŖan solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisi sadece seilmiŖ riskli

grup hastalarda kullanılan inhale ribavirin dışında semptomatiktir. RSV' ye bağlı ASYE tedavisi destekleyici solunum yolu bakımı, hidrasyonun sağlanması ve oksijen verilmesidir. Tedavide bronkodilatatörler, inhale epinefrin ve inhale veya sistemik steroidlerin kullanımı konusunda farklı yaklaşımlar ve sonuçlar mevcuttur (26). Ampirik antibiyotik tedavisi yararlı değildir (27,28). Bununla birlikte hastanın klinik durumu, akut faz reaktanları ve akciğer grafisi viral ve bakteriyel enfeksiyonu ayırmada veya ikili enfeksiyon olasılığını ortadan kaldırmada yeterli olmayabilir. Bu durumda uygun bakteriyel kültürler alınmalı ve hastanın yaşına uygun, toplum kaynaklı bakteriyel patojenlere veya nozokomiyal vakalarda hastane kaynaklı organizmalara uygun ampirik antibiyotik tedavisi kullanılmalıdır (27). Sadece yineleyen atakları olan, bronkodilatör tedaviye yanıt vermeyen ve ağır bronşiyolit tablosunda olan hastalarda sistemik prednizolon tedavisi 1–2 mg/kg/gün dozunda iki–üç gün boyunca uygulanabilir (29). 2009 yılında yapılan çalışmada sistemik steroid tedavisi ile bronşiyolite yol açan proinflatuar sitokinlerin trakeal aspirattaki konsantrasyonlarında anlamlı derecede azalma olmadığı bildirilmiştir (30). Son dönemde yapılan randomize klinik çalışmalar ve meta–analizlerde β 2–agonistlerin, hastaneye yatış oranı ya da hastanede kalış süresi, solunum sayısı ve oksijen saturasyonu üzerinde etkisiz olduğu, sadece klinik skorlarda orta derecede ve kısa süreli düzelme sağladığı sonucuna varılmıştır (31-33). Buna rağmen bronkodilatörler hastaneye yatan hastaların %75-80'inde uygulanmaktadır. Amerikan Pediatri Akademisi (APA) bronşiyolitli hastalarda ilk hışıltı atağında bronkodilatatörlerin kullanılmasını önermemektedir. Bazı çalışmalarda inhale epinefrin kullanımının bronşiyolitli olgularda etkili olduğu saptanmıştır. Rasemik epinefrinin yan etkilerinin fazla olması ve etki süresinin kısa olması nedeniyle yalnızca sağlık merkezlerinde kullanımı önerilir. Antikolinerjik ajanların RSV bronşiyoliti tedavisinde etkinliği gösterilememiştir (34). RSV enfeksiyonlarından korunmada el hijyeni,

kontamine çevresel yüzeylerin ve oyuncakların temizlenmesi gibi genel temizlik kurallarının uygulanması gereklidir. Kalabalıktan sakınma, sigara içilen ortamlardan uzak durma diğer önleyici faktörlerdir (35).

RSV ile oluşan ASYE'li bebeklerin çoğu hafif bir hastalık geçirmekte ve bir hafta içinde iyileşmektedir. Önceden sağlıklı olan hastaların %1'i ile kardiyopulmoner hastalık, immün yetmezlik, prematürite gibi risk faktörü taşıyan çocukların en az %50'sinin hastaneye yatırılması gerekir. Şiddetli RSV enfeksiyonları için risk faktörleri Tablo 2.2 de gösterilmiştir. Hastaneye yatırılan çocukların çoğu altı aylıktan küçüktür. Ortalama hastane kalma süresinin üç gün olduğu ve hastaların çoğu için oksijen ve hidrasyon sağlanmasının yeterli olduğu bildirilmiştir. Ancak hastaneye yatırılan bebeklerin %8 kadarı mekanik ventilatör tedavisine gereksinim gösterebilir (12). RSV enfeksiyonlarına bağlı ölüm oranı bakteriyel enfeksiyonlarının eşlik etmesi halinde %18 kadar yüksek olabilir. RSV enfeksiyonu geçirenlerde tekrarlayan ASYE gelişebilir. RSV, morbiditesi yüksek olan nozokomiyal enfeksiyonlardan sorumlu olabilir (36).

Tablo 2.2. Şiddetli RSV enfeksiyonu için Risk Faktörleri

Çevresel ve demografik risk faktörleri	Tıbbi risk faktörleri
1. Erkek cinsiyet	1. Prematürite
2. 6 aydan küçük olma	2. Kronik akciğer hastalığı
3. RSV sezonunun ilk yarısında dünyaya gelme	3. Doğumsal yada kazanılmış immünyetmezlik
4. Kalabalık ortamda yaşam	4. Doğumsal kalp hastalığı
5. Kardeş varlığı	
6. Hastane yatış	
7. Olası faktörler: Pasif sigara içiciliği, etnik köken	

2.1.2. İnfluenza Virüsleri

İnfluenza, influenza A ve B viruslerinin neden olduğu bir akut solunum yolu enfeksiyonudur. Solunum yolu virüsleri arasında antijenik değişime uğrayabilen tek virüstür. İnfluenza virüsler toplumda genellikle U tipi epidemik eğriye neden olur. Yani en yüksek atak hızı çocuklarda görülürken, mortalite oranı yaşlılarda ve özel risk gruplarında en fazladır. Her yıl okul öncesi ve okul çağı çocuklarının % 15 - 42'si influenza virüsü ile enfekte olur. İnfluenza mevsimi sırasında çocukların % 6 - 29'u influenza enfeksiyonu nedeniyle hastaneye başvurur ve özellikle iki yaş altı çocuklarda hastaneye yatış oranı %20'lere kadar çıkabilir. İnfluenza enfeksiyonu ABD' de yılda 55.000- 431.000 hastanın hastaneye yatışına ve yılda 3.000- 49.000 ölüme neden olmaktadır. 2009 influenza A (H1N1) pandemisi sırasında çocuklar önemli oranda etkilenmiş ve en yüksek pandemik influenza atak ve hospitalizasyon oranı çocuklarda ortaya çıkmıştır (37). İnfluenza kişiden kişiye doğrudan temas, damlacık, hava yoluyla veya kontamine sekresyonlarla bulaşır. Kuluçka süresi ortalama iki gündür (1-4 gün) (38). Semptomlar başlamadan önceki 24 saatte en fazla olan bulaştırıcılık semptomatik dönem boyunca sürerek genellikle hastalık başlangıcından sonra 7 gün içinde azalır. Küçük bebekler ve immun yetmezliği olanlarda bulaştırıcılık uzayabilir (39).

İnfluenza virüsleri Orthomyxoviridae ailesinden, 80-120 nm çapında, sferik ve filamentöz yapıda, negatif polariteli, tek zincirli, parçalı genomlu RNA virüsleridir. Matriks proteini ve nükleokapsid proteini gibi iki ayrı yapısal proteindeki antijenik farklılıklara göre influenza virüs A-B-C diye üç farklı gruba ayrılır. Segmentli genom yapısı rekombinasyon ve yeni influenza alt tiplerinin sentezine olanak verir. İnfluenza virüslerinin yapısı ve farklılıkları Tablo 2.3'de gösterilmiştir.

Tablo 2.3. İnfluenza Virüslerinin Özelliklerinin Karşılaştırılması

	İnfluenza A	İnfluenza B	İnfluenza C
--	--------------------	--------------------	--------------------

Genetik Yapı	8 gen segmenti	8 gen segmenti	7 gen segmenti
Yapı	10 viral protein M2 yapısı	11 viral protein NB yapısı	9 viral protein HEF yapısı
Konakçılar	İnsan, domuz, kuş, at	Sadece insan	İnsan, domuz
Epidemiyoloji	Antijenik şift ve drift	Antijenik drift	Antijenik drift
Klinik Özellikler	Pandemi	Epidemi/ endemi	Sporadik

İnfluenza A virüsünün 8 yapısal, iki yapısal olmayan olmak üzere toplam 10 proteini vardır. Üç büyük RNA segmenti PB1, PB2 ve PA olarak adlandırılan polimeraz proteinlerini kodlar. Orta büyüklükteki üç RNA segmentinden biri RNA sentezinde rol alan nükleoproteinlerini (NP) ve diğer ikisi hemaglütinin (HA) ve nöraminidaz (NA) olarak isimlendirilen zarf glikoproteinlerini kodlar. Zarfın iç kısmında tipe özelmatriks proteinleri (M1 ve M2) bulunur (40,41). Virüsü nötralize edici antikorlar, virüsün hücreye yapışmasında önemli olan HA antijenine karşı gelişir. Virüsün enfekte hücreden salınımında önemli olan NA enfeksiyonun ilerlemesinde rol oynar. NA solunum yollarındaki müköz tabakayı, nöraminik asidi ayrıştırarak uzaklaştırır. Böylece HA'lerin konak hücrelerine bağlanmasını kolaylaştırır. Ayrıca olgun virüsün hücreden tomurcuklanmasında rol alır. İnfluenza A virüsü için 9 (NA1 - NA9), influenza B virüsü için ise bir NA tipi tanımlanmıştır. İnfluenza C virüslerinde ise sadece hemaglütinin - nöraminidaz füzyon (HEF) glikoproteinleri mevcuttur. İnfluenza A virüsleri HA ve NA yüzey glikoproteinlerine göre alt tiplere ayrılır. İnfluenza A virüslerinde 15 HA ve 9 NA tipi saptanmıştır. Bu farklı HA ve NA yapıların yanyana gelmesi sonucunda değişik kombinasyonlarda (>400 kadar) virus tipi ortaya çıkar. İnsanlardan izole edilen influenza A virüslerinde, sadece HA 1, 2 ve 3, NA 1 ve 2 vardır. Çeşitli kanatlılar influenza A suşlarının gerçek rezervuarları olmasına rağmen, kanatlılardan insanlara doğrudan bulaş nadirdir. H5N1 suşları ile bugüne dek bildirilen insan olgu sayısı ile 267 ile sınırlıdır. Doğrudan bulaş açısından ciddi bir kaynak oluşturmayan kanatlıların,

epidemiyolojik açıdan önemli oldukları; özellikle göçmen kuşların belirli dönemlerde kıtalar arası hareketleri ile influenza suşlarının evrensel yayılımında rol oynadıkları saptanmıştır. Bu antijenlere karşı antikor gelişmesi sonucu immunité gelişir. Yeni bir HA veya NA tipi ortaya çıkması ile oluşan ana değişikliklere antijenik "shift" adı verilir. Alt gruplarda oluşan minör değişiklikler ise antijenik "drift" olarak adlandırılır (39). Tablo 2.4'te senelere göre influenza salgınları gösterilmiştir.



Tablo 2.4. Influenza Salgınları

Yıl	Subtip	Salgın durumu
1889-90	H2N8	Pandemi
1900-03	H3N8	Epidemi
1918-19	H1N1 (HswN1)	Pandemi
1933-35	H1N1 (H0N1)	Hafif Epidemi
1946-47	H1N1	Hafif Epidemi
1957-58	H2N2	Pandemi
1968-69	H3N2	Pandemi
1977-78	H1N1	Pandemi
2009-10	NH1N1	Pandemi

Çoğu çocuk ve adolesan influenza enfeksiyonunu komplikasyonsuz hafif hastalık şeklinde geçirir. İki yaş altındaki çocuklardaki influenza ilişkili ASYE, RSV veya PIV'e bağlı ASYE bulgularından ayrılamayabilir. İnfluenza virüse bağlı laringotrakeit veya trakeobronşit ağır seyredebilir ve bakteriyel süperenfeksiyon ile komplike olabilir. Bakteriyel pnömoni özellikle yüksek risk grubunda influenzanın önemli bir komplikasyonudur. *Staphylococcus aureus* ve *Streptococcus pneumoniae* sekonder bakteriyel pnömoni etkenleridir (38).

Viral kültür (yumurta veya hücre kültüründe) viral yayılımın maksimum olduğu dönem olan hastalığın ilk 72 saatinde alınmalıdır. Nazofaringeal sekresyon uygun transport besiyerine alındıktan sonra kültüre ekilir. Viral kültür influenza tanısında altın standart olmasına rağmen sitopatik etkinin görülmesi, virüsün hemadsorpsiyon ya da hemaglutinasyon ile saptanması için 6-7 gün geçmesi gereklidir. Nazofaringeal örneklerde influenza A ve B antijenlerine yönelik hızlı tanı testleri kullanılabilir ancak kültüre göre duyarlılığı %45-90 ve özgüllüğü %60-95 olarak değişkendir. Viral antijen

saptama testlerinin hastalığın ilk üç gününde viral salınımazalmadan alınması uygundur. Çift serum örneğinde titre artışının saptanmasında kompleman fiksasyon, hemaglutinasyon inhibisyon, nötralizasyon veya EIA yöntemlerikullanılabilir (39).DSÖ tarafından influenza virüsünün tanısına ve subtipinin belirlenmesine yönelik PCR protokollerinin güncellenmiş ve uygun primer prob ve pozitif kontrolleri içeren “İnfluenza PCR Test Kiti” ulusal influenza merkezlerine gönderilmiştir. Bugün için ülkemizde referans laboratuvarlarda tanı nazofarinksten alınan sürüntü örneklerinde PCR yöntemi ile konulmaktadır.

Çocuklarda influenza destek tedavisinde yatak istirahati, bol sıvı verilmesi, solunum yollarının nemlendirilmesi ve ateş, miyalji için asetaminofen gibi ajanların verilmesi önerilmektedir.

Hastaneye yatış gerektiren hastalarda ve influenza komplikasyonu riski yüksek olanlara antiviral tedavi verilmesi gereklidir. Antiviral tedavi, hastalığın ilk iki gününde verilirse daha etkilidir. İnflenzaya etkili antiviral ajanlar M2 protein inhibitörleri (amantadin ve rimantadin) veya nöraminidaz inhibitörleridir (zanamivir ve oseltamivir)(Tablo 2.5). Amantadin ve rimatadin influenza B'ye etkili değildir. Nöraminidaz inhibitörleri zanamivir ve oseltamivir hem A hem B influenza virüslere etkilidir.Nöraminidaz inhibitörleri enfekte hücrelerden virus salınımını engelleyerek etki ederler. Zanamivir 7 yaş ve üzerinde verilir, beş gün süreyle günde iki kez ve inhale toz olarak kendi özel cihazı içinde uygulanır. Oseltamivir bir yaş ve sonrasında günde iki kez oral ve beş gün süreyle verilir, tablet ve süspansiyonu vardır (39).

Tablo 2.5. İnfluenza Virüslere Etkili Antiviral İlaçlar

	Amantadin	Rimantadin	Zanamivir	Oseltamivir
Virüs tipi	Influenza A	Influenza A	Influenza A ve B	Influenza A ve B
Uygulama	Oral, 2-7 gün	Oral, 2-7 gün	İnhalasyon, 5 gün	Oral, 5 gün
Yaş (tedavi)	>1 yaş	>13 yaş	>7 yaş	>1 yaş
Doz (tedavi)	5 mg/kg/g,	5 mg/kg/g,	10mg/12 saat	4 mg/kg/g
Yaş (profilaksi)	>1 yaş	>1 yaş	verilmez	>13 yaş
Doz (profilaksi)	5 mg/kg/g, 2DB2	5 mg/kg/g,	-	75 mg/g
Yan etki	MSS, sinirlilik, anksiyete, sersemlik hissi		Hava yolu hastalığı	Bulantı, kusma

Aşılama influenzadan korunmada en etkili yöntemdir ve influenza aşıları altı ay ve üzerinde kullanım için onaylanmıştır (37). İnaktif influenza aşıları üç virus suşu içerir (genellikle 2A tipi, 1 B tipi). Her yıl bir önceki yılda dünyada görülen suşların bu kombinasyonda olmasına dikkat edilir. Soğuğa adapte trivalan canlı-attenue bir influenza aşı FDA onayı almıştır. İnaktif aşı kas içi olarak uygulanır. Aşı <9 yaşta ilk kez yapılıyorsa bir ay arayla o yıl için toplam 2 kez, daha önce yapılmışsa veya >9 yaşta yılda bir kez yapılır. 6-35 ay arasında 0.25 ml (yarımdoz), >36 ayda 0.5 ml uygulanır. Aşının genellikle ilk iki gün içinde gelişen; lokal ağrı (<13 yaş çocuklarda %10 kadar) veya sistemik (ateş, miyalji, halsizlik gibi) yan etkileri olabilir. Attenüe (zayıflatılmış) canlı virus aşısı intranazal, her iki burun deliğine 0.25 ml olmak üzere bir defada toplam 0.5 ml uygulanır, <9 yaş çocuklarda (5-8 yaş) ilk kez uygulanıyorsa altı hafta arayla iki kez uygulanır. 15 aya kadar olan daha küçük çocuklara da güvenle verilebileceğine yönelik çalışmalar olmasına rağmen şimdilik beş yaş altında önerilmez. Başlıca yan etkileri burun akıntısı, burunda dolgunluk hissi, kusma, başağrısı ve ateştir. Ağır

influenza enfeksiyonu için risk faktörleri arasında orak hücreli anemi, hemoglobinopatiler, HIV, diabetes mellitus, renal hastalık, kronik karaciğer hastalığı, kardiyovasküler hastalıklar, sürekli aspirin alma zorunluluğu, immünyüpresyon durumları sayılabilir. Sağlık personeli, 65 yaş üzeri gibi grupların ve aşı endikasyonu olan yüksek risk grubundaki çocuk ve adolesanlarla yakın teması olan kişilerin de aşı endikasyonu vardır. Ayrıca gripten korunmak isteyen her kişiye aşı yapılabilir. Gebelerin gebeliklerinin 2 veya 3. trimestrleri influenza mevsimine denk geliyorsa inaktif aşı ile aşılması önerilir. 2004 yılından itibaren APA 6-24 ay arasındaki bütün sağlıklı çocuklara ve 24 ay altındaki çocuklarla ev içi teması olan ve bakımını üstlenenlerin rutin aşılmasını önermektedir. Aşıların koruyuculuk süresi kısadır genellikle bir yıldan daha azdır. Aşı tercihan Eylül veya Ekim aylarında yapılır, ancak 2010-2011 sezonunda influenza enfeksiyonunun Ocak-Şubat aylarında başlaması aşının bu aylara kadar yapılabileceğini düşündürmektedir (39).

2.1.3. Parainfluenza Virüsler

Parainfluenza virüsler bebek ve küçük çocuklarda RSV' den sonra ASYE'nin önemli viral nedenlerinden biridir. İnsanda enfeksiyona neden olan beş tipi vardır (PIV 1,2,3,4A,4B). Beş yaşından önce çocukların çoğu üç PIV tipi ile enfekte olur. PIV-3 enfeksiyonları genellikle yaşamın ilk altı ayında görülmekle birlikte, PIV-1 ve PIV-2 enfeksiyonları bebeklik döneminden sonra görülür (42). Çocuklarda PIV enfeksiyonlarının özellikleri Tablo 2.6'da gösterilmiştir.

Beş yaş altı çocuklarda PIV enfeksiyonlarına bağlı hastaneye yatış oranı %0.1-0.5 arasında bildirilmiştir (p3- 6,7). ABD'de yılda PIV' e bağlı yaklaşık 30.000 kadar çocuğun hastaneye yattığı tahmin edilir (39).

Tablo 2.6.Çocuklarda PIV Enfeksiyonlarının Klinik ve Epidemiyolojik Özellikleri

	PIV-1	PIV-2	PIV-3	PIV-4
Yaş grupları	1-5 yaş	2-6 yaş	<6 ay	Bilinmiyor
Mevsimsel dağılım	Sonbahar	Sonbahar	Yıl boyunca, ancak baharda pik yapar	Bilinmiyor
Klinik bulgular				
Soğuk algınlığı	+++	+++	+++	+++
Akut otitis media	++	++	+++	+
Krup	++++	+++	++	+
Bronşiolit	++	++	++++	+
Pnömoni	++	++	++++	+
Tanı yöntemleri (tanı için testin güvenilirliği)				
Kültür	++	++	++	-
Hızlı tanı/ immunfloresan	++	++	+++	+
PCR	++++	++++	++++	++++
Viral yayılım	1 hafta	1 hafta	3 hafta	Bilinmiyor
Hastaneye yatış oranı	0.32-1.59/ 1000	0.1-0.86/ 1000	0.48-2.6/1000	Bilinmiyor

++++,%76-100; +++, %51-75; ++, %26-50; +, %1-25

Parainfluenza viruslar Paramyxoviridae ailesinden, 150-200 nm çapında, negatif polariteli, tek zincirli 150-200 nanometre boyutlarında RNA virüsleridir (43). Virüsün

en az 8 viral proteini vardır. Bunlar nükleokapsit, fosfoprotein, matriks proteini, füzyon glikoproteini, hemaglutinin nöraminidaz proteini (HN), polimeraz ve fonksiyonu belirlemeyen iki proteindir (C,D).Majör antijenler olan HN ve füzyon proteinleri lipid zarftan çıkıntı yapar ve nötralizan antikor oluşturma kapasitesi vardır. HN glikoproteinleri ayrıca konak hücre yüzeyindeki siyalik asitle ilişkiye girerek konak virüsün konak hücrelerine bağlanmasını sağlar.Daha sonra füzyon proteini virüs-konak hücre membran füzyonunu sağlar ve viral nükleokapsit hücre içine geçerek konak hücreyi enfekte eder. Viral replikasyon sonrası HN proteinin NA bölümü ön virusların hücre yüzeyinden tomurcuklanarak ve başka hücrelere enfekte etmek üzere salınımını sağlar (39).

Çocuklarda PIV enfeksiyonlarının yarısından PIV-3, geri kalan kısmının çoğundan PIV-1 ve daha azından PIV-2 sorumludur. PIV-4 enfeksiyonları nadirdir. PIV enfeksiyonları genellikle bütün yıl boyunca görülür ancak tip özgül pikler görülür. PIV-3 tüm yıl boyunca görülmekle birlikte, Nisan- Mayıs aylarında pik yapar. PIV-1 ve PIV-2 sonbahar epidemilerine neden olur (43).

Parainfluenza virüsler kişiden kişiye doğrudan temas, kontamine sekresyon ve damlacık yoluyla bulaşır. Kuluçka süresi 2-6 gündür. PIV hafif soğuk algınlığından ağır pnömoniye kadar değişen tablolara neden olabilir. Çocuklarda PIV enfeksiyonlarının yarısından fazlası %30-50' sinde akut otitis media (AOM) komplikasyonun geliştiği ÜSYE, yaklaşık %15'i ASYE' dir (43). ASYE genellikle PIV-2 ve PIV-3 ile ve bronşiyolit olarak ortaya çıkar. PIV enfeksiyonları erişkin ve pediatrik kematometik kök hücre nakli olanlarda ve solid organ transplant alıcılarında ciddi enfeksiyonlara neden olabilir. Ciddi kombine immün yetmezlik olgularında fatal pnömoni bildirilmiştir (43).

Laboratuvar tanıda altın standart nazofarinksten (aspirat, yıkama suyu, nazofaringial sürüntü örneği) veya alt solunum yolu sekresyonlarından (derin trakeal

aspirasyon, BAL) alınan kültür pozitifliğidir. Virüs oda ısısında canlılığını kaybettiği için, örnekler, hemen gönderilmeyeceksetransport besiyerinde ve 4 °C saklanaraklaboratuvara gönderilmelidir.Tip tayini içinadsorpsiyon ve immunofloresan tiplene kullanılır. Hızlı antijen saptama yöntemleri (EIA, immunfloresan) %60-95 duyarlılık gösterir.Serolojik test (çift serum) erken tanıda yararlı olmaz ve heterolog antikorlar sonucu etkileyebilir.PCR tanıda giderek daha fazla kullanılmaktadır (duyarlılık %95-100, özgüllük çok yüksek) (39).

PIV enfeksiyonları için halen etkisi kanıtlanmış spesifik bir antiviral tedavi yoktur. Ribavirinin in vitro etkinliği vardır ancak immun yetmezlik gibi riskli olgular dışında verilmemiştir. PIV'e karşı doğal enfeksiyon sonrası bağışıklık tam değildir. Reenfeksiyonlar sıktır ancak daha hafif seyredir. Bütün viral proteinlere karşı antikor gelişebilir, ancak sadece yüzey proteinlerine (HN ve Füzyon glikoproteini gibi) gelişen antikorlar nötralizan özelliindedir.Enfeksiyon sonrası hücresel immunité kanıtları gözlenmese bile T hücre yetmezliklerinde hastalık ağır seyredebilir (39).

PIV enfeksiyonlarının kontrolünde damlacık önlemleri önerilir. Hastaneye yatırılan hastalar arasında nozokomiyal bulaş gösterilmiştir (43). PIV aşılı ile ilgili çalışmalar devam etmekle birlikte henüz kullanımda olan veya lisans almış bir aşı yoktur.

2.1.4. Koronavirüsler

Koronavirüsler (CoV) insanlarda artan oranda patojen olarak saptanmaktadır. CoV enfeksiyonları soğuk algınlığı, krup, astım atakları, bronşiyolit ve pnömoninin %15 inden sorumludur. Ciddi akut respiratuvar sendroma (SARS) neden olan SARS-CoV 'un tanımlanmasından sonra surveyans çalışmaları artmıştır.

Koronavirüsler, 80-220 nm çapında, pozitif polariteli, tek zincirli RNA virüsleridir. Antijenik ilişkilere dayanarak CoV taksonomik olarak üç gruba ayrılmıştır (1-3). Grup 1 (alpha-) koronavirüs 229E (CoV-229E), koronavirüs NL63 (CoV-NL63), Grup 2 (beta-) koronavirus OC43 (CoV-OC43), yeni tanımlanan koronavirus HKU-1 (CoV-HKU1) ve Grup 3 (gama-) insan virüsü olarak bilinmeyen avian koronavirüsleri içerir. SARS epidemisinden sonra yeni CoV 'lar tanımlanmıştır. İnsanlarda hastalık yapan non- SARS virüsler CoV OC43, 229E, NL63 ve HKU1 dir (44). Tanımlanan insan koronavirüsleri Tablo 2.7' de gösterilmiştir.

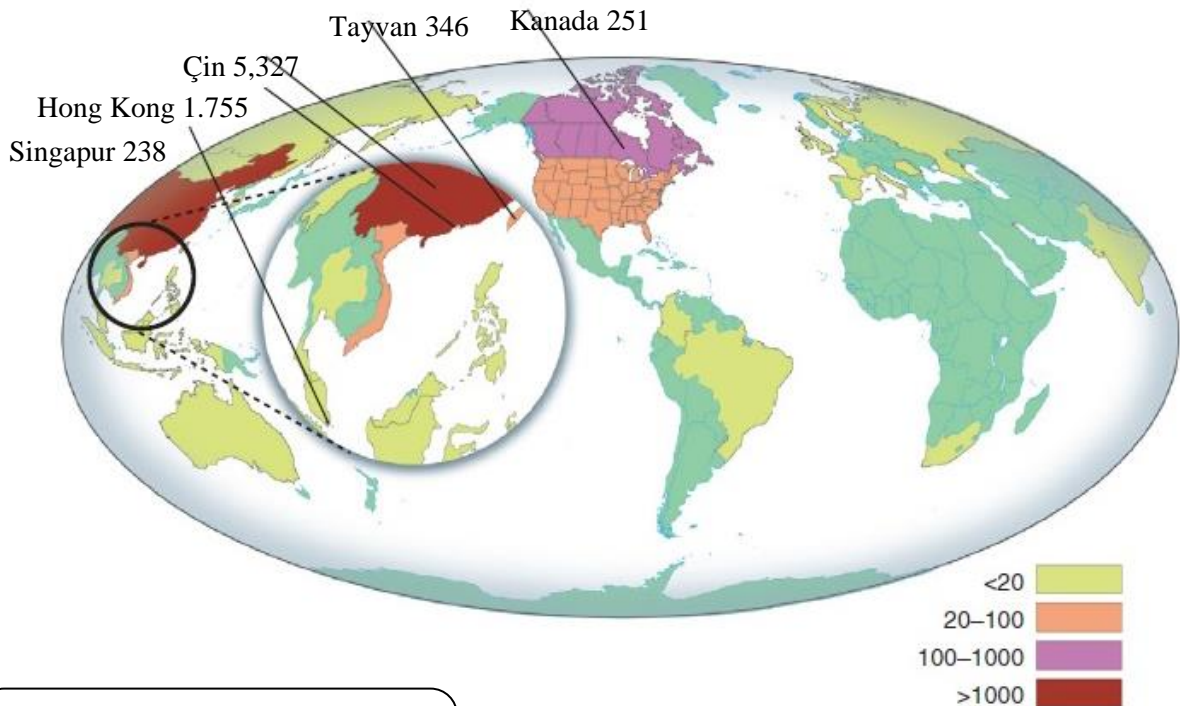
Tablo 2.7. İnsan ve Hayvan Koronavirüsleri

Grup	Virüsün Bilinen Adı	Kısaltma	Konak	Bağlantılı Hastalıklar
1	CoV-229E CoV-NL63 Feline infectious peritonitis virus	CoV-229E CoV-NL63 FIPV	İnsan İnsan Kedi	Solunum yolu enfeksiyonu Solunum yolu enfeksiyonu Hepatit, solunum yolu, enterik ve nörolojik hastalık
2	CoV-OC43 CoV-HKU1 Severe acute respiratory syndrome-CoV Mouse hepatitis virus	HCoV-OC43 HCoV-HKU1 SARS-CoV MHV	İnsan İnsan İnsan Fare	Solunum yolu enfeksiyonu Solunum yolu enfeksiyonu ve olası gastroenterit Ciddi akut respiratuar distress sendromu (SARS) Hepatit, ensefalit ve enterik enfeksiyon
3	Infectious bronchitis virus	IBV	Tavuk	Solunum yolu ve enterik enfeksiyon

SARS-CoV grup 2 den ayrı görünmektedir fakat bazı filogenetik analizler 4.Grup koronavirüslerin ilk üyesi olduğunu öngörmektedir.

SARS-CoV epidemisi Çin'de Kasım 2002' de başlamış ve Mart 2003' te ciddi akut pnömoni vakalarının DSÖ tarafından Hong Kong, Hanoi ve Singapur'da

bildirilmesiyle dünya genelinde dikkati çekmiştir. Hastalık sağlık çalışanlarına, ziyaretçilere, hastalara ve aile bireylerine yayılmıştır. Yayılım hızlı gelişmiş, ancak lokal olarak kalmıştır (şekil 2.1). Mortalite oranı %7-17 arasında, altta yatan hastalığı olanlarda ve 65 yaş üstünde %50' nin üzerinde bildirilmiş ve 12 yaş altında mortalite gözlenmemiştir. Bulgular benzer olmasına rağmen çocukluk döneminde belirgin daha selim seyredir. Global yayılım ve ciddi hastalıkla ilişkili olarak DSÖ; hastaların izolasyonu, damlacık ve solunum yolu izolasyonu, temaslıların bazı birimlerde karantinaya alınması, seyahat önlemleri ile yayılımı kontrol altına almıştır. Bu çalışmalarla yayılım Temmuz 2003'te sonlanmıştır. 2002-2003 epidemisinde insan-insan yayılımı yok veya çok sınırlıdır. SARS-CoV yayılımı damlacık yoluyla ve direkt temasla olmaktadır. Çoğu durumda indeks vakadan diğer kişilere sınırlı bulaşmasınarağmen damlacık çekirdeği yoluyla bulaş da gösterilmiştir. Damlacık çekirdeği ile bulaş durumunda tek vaka 100 veya daha fazla kişiyi enfekte edebilir (süper yayılım olayları) (45).



Toplam Vaka Sayısı : 8,096

Toplam Ölüm Sayısı : 774

Şekiller 31 Aralık 2003 tarihinden itibaren

Şekil 2.1.SARS Dünya Haritası ve 31 Aralık 2003 Vaka Sayıları

Seroprevelans çalışmaları sonucunda CoV-229E ve CoV-OC43 ile seropozitivitenin erken çocukluk çağında ortaya çıktığı ve erişkin dönemde %90-100' e ulaştığı bulunmuştur. CoV-NL63 ve CoV-HKU1 ile bilgiler daha az olsa da benzer serokonversiyon paternleri izlenmiştir. Suş spesifik antikor varlığına rağmen reenfeksiyon siktir. Farklı yaş gruplarında atak hızları benzerdir. CoV enfeksiyonları tüm yıl boyunca gözlenmesine rağmen her bir CoV için kış ve erken bahar aylarında pik sözkonusudur (44). Pik dönemi boyunca tüm ÜSYE' lerin %35 kadarından sorumludur. Amerika'da 2- 3 yılda bir CoV-229E ve CoV-OC43 ile salgınlar olmuştur (45).

Respiratuar CoV'lar nazofarinks silyalı epitelinde replike olur ve silyalı epitele direkt zarar verir ve kemokin- interlökin salınımı ile soğuk algınlığı semptomlarına neden olur. İnkubasyon dönemi iki gündür, semptomların pik zamanı viral yayılımla benzer olarak, inokulasyondan 3-4 gün sonradır. SARS-CoV enfeksiyonu bulaştan 4-7 günlük bir inkubasyon döneminden sonra (10-14 güne kadar uzayabilir)ateş ve diğer sistemik influenza benzeri semptomlarla hastalık başlar, birkaç gün ile bir hafta içinde öksürük ve dispne belirginleşir (45).

CoV-229E ve CoV-OC43%50' sinden fazlası asemptomatik seyreden solunum yolu hastalığı, yeni tanımlanan CoV-HKU1 ve CoV-NL63 soğuk algınlığı, krup, bronşiyolit ve pnömoni etkenidir. Ayrıca gastrointestinal sistem ve nörolojik hastalığa neden olduğu düşünülmektedir. Soğuk algınlığının %15 inden fazlasındanCoV sorumludur. Klinik olarak RV veyadiğer solunum yolu virüslerinden ayırtedilemez.Öksürük, burun akıntısı, halsizlik ve başağrısı en sık semptomlar olup

ateş %60 olguda vardır. CoV-NL63 üç yaş altı çocuklarda krup etkenidir. Astım ataklarına neden olabilir fakat ciddiyeti RSV ve RV'ye göre daha azdır (44).SARS-CoV enfeksiyonu ateş ve diğer sistemik influenza benzeri semptomlarla hastalık başlar, birkaç gün ile bir hafta içinde öksürük ve dispne belirginleşir. Hastalığın primer odağı akciğer olmasına rağmen, ishal, lökopeni, trombositopeni ve pan-lenfopeni gibi diğer sistem bulguları mevcuttur. Nötrofili kötü prognoz göstergesidir. Rinore ve boğaz ağrısı gibi ÜSYE bulguları sıklıkla gözlenmez.Pulmoner semptomlar akut respiratuvar distress sendromu gelişimi ile hastalığın ileri evresinde kötüleşebilir.Akciğer grafisinde sıklıkla perifer ve alt zon yerleşimli yamalı opasifikasyon alanları, spiral bilgisayarlı tomografide subplevral yerleşimli buzlu cam ve konsolidasyon alanları gözlenir (45).

Non-SARS CoV kültürde çok yavaş üremektedir. Multipleks RT-PCR viral tanı panellerinin kullanılması ile tanı olasılığı artmıştır.Kompleman fiksasyon, nötralizasyon, EIA veya western blot gibi yöntemler sadece araştırma düzeyinde kullanılır (44).SARS-CoV solunum yolu sekreyonlarında, kan, dışkı, idrar örneklerinde, akciğer ve böbrek doku örneklerinde saptanabilir. PCR çalışmalarıyla viral yükün hastalığın ikinci haftasında en yüksek olduğu ve bazen aylar sonra saptanabildiği gösterilmiştir (45).

SARS-CoVenfeksiyonlarında hastane enfeksiyon kontrol prosedürlerinin sıkı uygulanması gereklidir. Hayvanlar üzerinde etkili aşı bulunmuştur ve değişken etkinlikle kullanılmaktadır. SARS tekrar ortaya çıkarsa aşının hastalığın kontrolünde kullanılabileceği düşünülmesine rağmen inaktif, subunit ve canlı aşı çalışmalarına ihtiyaç vardır (45).

Ciddi SARS-CoV enfeksiyonlarının tedavisinde kortikosteroid ve intravenöz/oral ribavirin kullanılmıştır. SARS-CoV'a karşı invitro olarak zayıf etkinliği gösterilmiş olanribavirinin tedavide yararı olduğuna dair kanıt yoktur. Kortikosteroid

veya interferon- gama tedavisinin yararına ilişkin kısıtlı kanıt vardır. İnvitro etkinliği olan lopinavir/ritonavir gibi proteaz inhibitörlerinin tedavide etkinliği konusunda farklı görüşler vardır (45).

2.1.5. İnsan Metapnömovirüsü

İnsan metapnömovirüsü 2001 yılında tanımlanmış ve çocuklarda ciddi ASYE nedenlerinden biridir (46). Tüm bireyler bebeklik ve erken çocukluk döneminde hMPV ile karşılaşmasına rağmen, reenfeksiyonlar sıktır (47). Çocuklarda hMPV bronşiyolit (%47-84), astım (%11-25) ve pnömoni (%11-17) nedeniyle hastaneye yatışa neden olur (48).

İnsan metapnömovirüsü Paramyxoviridae ailesinden, Pneumovirinae subailesinden ve *Metapnömovirus* genusundan, negatif polariteli, tek zincirli segmentsiz RNA virüsüdür (48). Dokuz protein kodlamaktadır (Tablo 2.8). Birçok hMPV suşu için tam ve kısmi sekans analizleri yapılabilmektedir. Bu sekansların filogenetik analizleri sonucunda genogrup olarak adlandırılan herbiri iki minör subgrup içeren iki majör hMPV genetik subgrubu tanımlanmıştır. F proteini, majör subgruplar arasında %93-95, subgruplar arasında %97, G proteini majör subgruplar arasında %30-35, subgruplar arasında %70 benzerdir. Bu nedenle erken çocukluk döneminde bile homolog veya heterolog hMPV suşları ile reenfeksiyon ortaya çıkabilir (47).

Tablo 2.8. İnsan metapnömovirüsü Gen ve Proteinleri

İşaret	Nükleotidler (mRNA)	Moleküler Ağırlık(kd)	Fonksiyon
N	1200	44	Nükleoprotein; yapısal protein, replikasyon
P	885	33	Fosfoprotein; yapısal protein, replikasyon
M	765	28	Matriks; yapısal protein
F	1620	59	Konak hücre membranına virüsün tutunması ve füzyonu; nötralizan antikorların hedefi

M2-1	564	21	BilinmiyorRNA transkripsiyon/ replikasyonunu düzenler?
M2-2	204	8	Bilinmemektedir; RNA transkripsiyon/ replikasyonunu düzenler?
SH	552	21	Kısa hidrofobik; bilinmiyor
G	657-714	-75	Glikolize protein; konak hücreye tutunma
L	6018	231	Geniş protein; RNA polimeraz

İnsan metapnömovirüs enfeksiyonları kış sonu, ilkbahar başında, RSV mevsiminin ikinci yarısında yıllık epidemiler yapar. Sporadik enfeksiyonlar yıl boyunca oluşur. Sağlıklı çocuklarda yayılım süresi 1-2 haftadır, immüsuprese kişilerde haftalar- aylar boyunca devam edebilir. İnkübasyon dönemi 3-5 gündür. İnsanlar hastalığın tek kaynağıdır. Bulaş kontamine sekresyonlarla temas, damlacık ve kontamine yüzeyler yoluyla olmaktadır (46). HMPV%30' a varan oranda AOM ile komplike olabilensoğuk algınlığı,bronşiyolit, pnömoni ve krup etkenidir.Astım atağa neden olabilir. Hastalığın değişik yaşlardaki klinik bulguları Tablo 2.9' da gösterilmiştir. HMPV sadece solunum yolu örneklerinde saptanmış olduğu için replikasyonun solunum yolu epiteline sınırlı olduğu düşünülür. Hastaneye yatışprematürite, astım, immünyetmezlik ve kardiyak hastalık öyküsü olanlarda daha sık olmasına rağmen, sağlıklı çocuklarda da gerekli olabilir (47). Enfeksiyon üst solunum yoluna inokulasyon ile başlar, net olarak bilinmeyen bir mekanizma ile hızlıca alt solunum yoluna ilerleyebilir. Havayollarının küçük çapta ve yüksek dirençli olduğu ilk altı ayda ciddi ASYE, özellikle belirgin hışıltı gelişebilir. Reaktif havayolu hastalığına neden olabilecek altta yatan hastalığı olanlarda muhtemelenhMPV' nin düz kas hipertrofisi, inflamasyon veya artmış mukus üretimine neden olmasına bağlı olarak hayatın ileri döneminde ciddi wheezing atakları gelişebilir. Sağlıklı kişilerde uzun dönem sekel bırakmadan iyileşir (46). Çocuklarda hMPV ilişkili ASYE oranı %5-10 ve yaklaşık %50' si hayatın ilk altı ayındadır. hMPV enfeksiyonuklinik olarak RSV enfeksiyonuna benzerdir. İnfluenza, PIV, AdV, RV ve CoV gibi diğer viral etkenler küçük çocuklarda benzer hastalığa neden olabilir (47).

RSV ve hMPV koenfeksiyonları ve koenfeksiyonların daha ciddi seyrettiği, yoğun bakım ünitesine yatış endikasyonu geliştirebildiği bildirilmiştir. HMPV genomu viral yayılım bitmesine rağmen hastalıktan haftalar sonra saptanabilir olması nedeniyle gerçek koenfeksiyonların tanımlanması zor olabilir(46).

AOM dışında bakteriyel koenfeksiyon hMPV ile sık değildir (47).

Tablo 2.9. Farklı Yaş Gruplarında HMPV Klinik Bulguları

Süt çocuğu dönemi
Bronşiyolit Pnömoni Krup Astım atak Üst solunum yolu enfeksiyonu Akut otit
Büyük çocuk / Erişkin
Üst solunum yolu enfeksiyonu Krup Larenjit Bronşit Astım atak Pnömoni Kronik obstruktif pulmoner hastalık alevlenmesi

Pnömoni veya hışıltısı olan bebek ve küçük çocuklarda geç kış dönemlerinde tanıdan şüphelenmelidir. Yardımcı laboratuvar bulguları nonspesifiktir. Lenfopeni ve karaciğer enzim yüksekliği bildirilmiştir. Hastaneye yatırılan hastalarda anormal akciğer grafisi bulguları %26-53 oranında saptanmıştır. Akciğer grafisinde RSV enfeksiyonuna benzer olarak peribronşiyal kalınlaşma, perihiler infiltrasyon, yamasal opasiteler ve havalanma artışı saptanır (48). HMPV tanısında geleneksel viral kültür teknikleri duyarlı değildir. Virüs sınırlı sayıda hücre tipinde yavaş çoğalma nedeniyle, replikasyon için tripsin gerekir (47). HMPV için hızlı antijen testi yoktur. Tanıda PCR, geçirilmiş enfeksiyonun tanısında IFAT gibi serolojik yöntemler kullanılır (48).

İnsan metapnömovirüs enfeksiyonunun spesifik antiviral tedavisi yoktur. Tedavinin esası oksijen verilmesi ve intravenöz olarak hidrasyonun sağlanmasına dayanır. Bronkodilatör ve kortikosteroidlerin yararını değerlendiren kontrollü klinik çalışmalar yoktur. Deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda bronkodilatör ve kortikosteroid tedavisi yararlı bulunmuştur (47). Ribavirin ve RSV intravenöz immunoglobulin hücre kültüründe RSV ve hMPV'yi inhibe etmeye yeteneği eşit bulunmuştur. Fare modelinde ribavirin ile birlikte kortikosteroid tedavisinin viral titreleri ve akciğerde histolojik inflamasyonunu azaltmakta etkili olduğu bildirilmiştir. Hayvan modellerinde hMPV spesifik füzyon inhibitörlerinin yararlı olabileceği gösterilmiştir. Çocuklarda ortalama hastanede yatış süresi 3-5 gündür (48).

Hastaneye yatırılan hastalarda enfeksiyon kontrol önlemleri alınmalıdır. RSV enfeksiyonu olan hastalardan ayrı izole etmek koenfeksiyonu önlemek açısından önemlidir (46). Korunmada etkili bir aşı yoktur. HMPV F ekspres eden rekombinan şimerik sığır/PIV 3 aşısı hamsterlerde immunojenik olarak bulunmuştur. Pavilimumaba benzer hMPV- spesifik monoklonal antikorların koruyucu olduğu ve hayvan modellerinde terapötik etkili olduğu gösterilmiştir (47).

2.1.6. Adenovirüsler

Adenovirüs enfeksiyonları yılboyu endemik enfeksiyonlara neden olur. Diğer respiratuvar virüslerle gözlendiği gibi mevsimsel dağılım gözlenmez. Kış, ilkbahar ve erken yaz aylarında salgınlara neden olabilir. Tüm yaş gruplarında AdV enfeksiyonları görülebilir ancak 6 ay- 5 yaş arasında pik yapar. Solunum sistemi yapan suşların bulaş enfekte solunum sekresyonlarıyla doğrudan temas ve damlacık yoluyla, enterik suşların bulaş fecal-oral yolla olur. Organ transplantı ile de geçiş görülür (49).

Adenovirüs Adenoviridae ailesinden, 70-90 nm boyunda zarfsız, ikozahedral protein kapsüllü, çift zincirli DNA virüsüdür (50). Serotipler biyokimyasal, yapısal,

biyolojik ve immünolojik özelliklerine göre A–G olacak şekilde 7 subgrupta sınıflandırılmıştır. Farklı türlerin doku eğilimi ve hedef organları olması nedeni ile farklı klinik enfeksiyonlara neden olurlar, Tablo2. 10’da gösterilmiştir (49).Subgrup B ve C lenfoid hücrelerde latent enfeksiyon yapabilir. Grup C, E ve bazı B virüsleri solunum yolu enfeksiyonlarına, grup D oküler ve gastrointestinal enfeksiyonlara, grup A ve F gastrointestinal enfeksiyonlara neden olurlar (50). Sürveyans çalışmalarında en sık saptanan serotipler adenovirus 3,2,1 ve 5’ tir.

İnkubasyon süresi 2-14 gündür (49).Asemptomatik enfeksiyonlar sıktır.AdV serotiplerinin sadece üçte biri klinik olarak belirgin hastalıkla ilişkilidir.AdV enfeksiyonlarını klinik olarak RSV, hMPV, RV, rotavirus, grup A streptokok ve diğer viral – bakteriyel patojenlerden ayırt etmek zordur. Solunum yolu enfeksiyonları çocuk ve erişkinlerde AdV enfeksiyonlarının sık görülen klinik formudur. Süt çocuklarında primer enfeksiyonlar bronşiyolit veya pnömoniye neden olur. AdV pnömonisi yüksek ateş,lober konsolidasyon, parapnömonik efüzyon ile tipik bakteriyel pnömoniyi taklit edebilir (51). Çocukluk çağı pnömonilerinin yaklaşık %10-20 sinden AdV sorumludur. En ciddi solunum yolu enfeksiyonu tip 3 ve 7 ile nekrotizan pnömonidir. Ciddi solunum yetmezliği ile obliteratif bronşiyolit gelişebilir. AdV 1-5, 7, 14, 21 çocuklarda bronşektazi ile sonuçlanabilen pnömoniye neden olur.Hiperlüsen akciğer sendromu, ve prematüre bebeklerde bronkopulmoner displazi nedeni olabilir. Boğmaca benzeri öksürük veya boğmaca ile koenfeksiyona neden olabilir (49).Askeri kışlalarda belirgin morbiditeye neden olan ateşli solunum yolu hastalığı salgınlarının nedeni adenovirus 4,7, atak oranı %25- >%90 arasındadır.

İmmünsüprese kişiler özellikle hematopoetik kök hücre ve solid organ nakil alıcılarında pnömoni, hepatit, gastroenterite bağlı organ yetmezliği ve dissemine enfeksiyona yol açabilir. AdV enfeksiyonları hematopoetik kök hücre alıcılarında

nakilden sonraki 100 gün içinde pulmoner veya dissemine hastalıkla, solid organ alıcılarında ise transplante edilen organ tutulumu ile ortaya çıkar. İmmüsuprese çocuklar erişkinlere göre daha risklidir. Transplant alıcılarında dissemine veya AdV pnömonisine bağlı ölüm oranı %60-80 dir.

Adenovirüs enfeksiyonlarından epidemiyolojik ve klinik bulgulara dayanılarak şüphe edilebilir. Ancak hiçbir bulgu tanıyı doğrulamak için yeterli değildir (51). Nazofarinks, boğaz, idrar, ve dışkıdan virüs izolasyonu akut enfeksiyon tanısını destekler ancak bu bölgelerde enfeksiyon yokluğundada izole edilebilir. Kan, plevra, perikard, beyin omurilik sıvısı ve dokudan izolasyonu invazif enfeksiyonun güçlü kanıtıdır. AdV, inkubasyondan sonra 3-5 gün içinde hücre kültüründe sitopatik etkisi ile karakteristik ‘üzüm salkımı’ görünümü oluşturur. AdV serotip belirlenmesi için nötralizasyon veya hemaglutinasyon- inhibisyon testleri kullanılır. AdV tip 40-41 gibi bazı serotipler zor ürer ve kültür tanı için duyarlı ve güvenilir değildir. AdV antijenleri solunum yolu sekresyonlarında 24 saat içinde sonuçlanabilen DFA testleri ile saptanabilir (49). Solunum yolu örneklerinde IFA’ nın duyarlılığı %40-60 ve kültüre göre daha düşüktür (50). Diğer hızlı antijen tanı yöntemleri özellikle dışkı örneklerinde yararlı olan immunokromotografi ve lateks aglütinasyondur. Bu testin uygulanması kolaydır ve yanıt alınır (49). Çalışmalarda 30 dakikadan kısa sürede sonuçlanan bir immunokromotografi test viral kültür ve PCR gibi referans testlerle karşılaştırdığında duyarlı ve özgün bulunmuştur. PCR gibi moleküler testler hızlı, duyarlıdır (51). PCR ile AdV DNA’nın saptanması tanı, serotip belirlenmesi ve birçok örnekten kullanılabilir olması nedeni ile önemlidir. Özellikle immüsuprese hastalarda viral yükün belirlenmesi izlemde yararlıdır (50). Serolojik yöntemler grup-reaktif antikor (kompleman-fiksasyon test, EIA) veya tip-spesifik antikor (nötralizasyon veya hemaglutinasyon-inhibisyon) testlerini içerir. Serolojik testlerin normal konakta akut

enfeksiyon tanısında duyarlılığı %50 ve altındadır. İmmünsüprese konakta da güvenilir değildir (49).

Tedavidebelirgin klinik yararı olan spesifik antiviral ajan yoktur (51). Trifluridin, ribavirin, gansiklovir, ve sidofovir AdV' ye karşı invitro etkilidir. İmmün süprese hastalarda sidofovir tercih edilen ajandır.Belirgin nefrotoksisitesi olduğu için yan etkileri azaltmak için hidrasyon sağlanarak ve probenesidle kombine edilerek verilebilir. Akut myokarditi olan pnömoni ve dissemine enfeksiyonu olan immün süprese olgularda intravenöz immunoglobulin (IVIG)kullanılır (49).

Adenovirüs 4 ve 7 ye karşı canlı aşılar 1970-1999 arasında ABD' de kullanılmıştır. Kullanımının kaldırılması ile kışlalarda yaygın salgınlar olmuştur ve tekrardan kullanıma girmiştir. Aktif aşılama ile AdV enfeksiyonlarından korunma askeri kışlalar dışında uygun değildir. İmmunoglobulin ile pasif immunizasyonun immunoprolaksi ve salgın kontrolünde etkinliği kanıtlanmamıştır. Nozokomiyal AdV enfeksiyonları gelişebilir. Salgınlar yenidoğan yoğun bakım ünitesinde ve kök hücre nakil ünitelerinde meydana geldiğinde virüs hızlıca yayılabilir ve ciddi mortalite ve morbiditeye neden olur. El ve hasta malzemelerinin alkol, deterjanlar veya klorheksidinle yıkanması yeterli değildir. Virüs zarfsız olduğu için bu ajanlara dirençlidir. Kontamine ekipmanlar sodyumhipoklorid %1 solusyonla 10 dakikada veya otoklavlama ile dezenfekte edilebilir. Ellerde yıkamayla bile 10 sn. kalabildiği için tek kullanımlık eldiven kullanılmalıdır.Trakeostomi bakımı için maske ve önlük giyilmelidir.

Tablo 2.10. Adenoviral enfeksiyon ilişkili Hastalıklar ve Serotipler

Sendrom	Belirtiler ve Semptomlar	Dahil edilen serotipler	
		Sık	Nadir
ÜSYE	Koriza, farenjit, ateş, tonsillit, diyare ile	1-3, 5,7	4,6,11,18, 21,29,31
ASYE	Bronşit, Laringotrakeobronşit, bronşiolit, pnömoni, ateş, koriza, öksürük	3,4,7,21	1,2,5,6,14, 35
Pertussis benzeri öksürük	Paroksizmal öksürük, kusma, ateş, ÜSYE semptomları	5	1-3, 12, 19
Enfeksiyöz-mononükleoz veya Kawasaki benzeri hastalık	Ateş, halsizlik, irritabilite, servikal lenfadenopati, farenjit, raş, konjuktivit	-	-
Faringokonjonktival ateş	Farenjit, konjuktivit, ateş, koriza, başağrısı, raş, adenopati, diyare ile	2,3,4,7, 14	1,5,6,8,11, 16,19,37
Endemik keratokonjuktivit	Keratit, başağrısı, preaurikuler adenopati, farenjit ve diyare ile	3,8,19, 37	2,4,7,10,11,1 3,17,20,21,23
Akut hemorajik (foliküler) konjuktivit	Kemozis, subkonjuktival kanama, preaurikuler adenopati, ateş	11	1,2-8,9,10,14, 15-17, 19, 20,22,34,37
Genitoüriner hastalık	Sistit (sıklıkla hemorajik), nefrit, orşit, uretrit, servisit, ülseratif genital lezyonlar, farenjit ve ateş ile	2,11,37	1,5,7,18,19, 21,31,34,35
Gastrointestinal hastalık	Kusma ve diyare ile gastroenterit, intusepsiyon ile karın ağrısı, pseudoapandisit sendromu veya mezenterik lenfadenit	3,5,7,31, 40,41	1,2,8,12-17, 21,25,26,29
Santral sinir sistemi hastalığı	Menenjit, ensefalit, reye sendromu	7	3,26,32
Kardiyak hastalık	Myokardit, perikardit	7, 21	-
immünsüprese konakta hastalık	Diyare, raş, ÜSYE, pnömoni, hepatit, hemorajik enterokolit, sistit, dissemine hastalık	1,2,3,5,7, 11,34,35	21,29-31,37- 39, 43,45

Fetus ve yenidoğan	Hidrops, myokardit, pnömoni hepatit, dissemine hastalık	3	35
--------------------	--	---	----

2.1.7. Rinovirus

Rinovirüs çocuklarda ve erişkinlerde soğuk algınlığının en sık nedenidir. Çocuklarda ve erişkinlerde ASYE' ye yol açabilir. RV dünya genelinde yaygındır ve serotip ile epidemiyolojik/klinik özellikler açısından ilişki gösterilememiştir. Ilıman iklimlerde sonbahar ve ilkbaharda pik yapar, fakat tüm sene boyunca hastalık görülür. Küçük çocuklarda astım ataklarının majör tetikleyicisi olup, okulların açıldığı sonbahar aylarında RV pik dönemi ile eş zamanlı atak sayısında belirgin artış gözlenmiştir (52). Bulaş küçük damlacık, büyük damlacık veya doğrudan temasla olur. Enfeksiyon nedeni olabilmesi için virüs oral inokulasyon yeterli değildir. Nazal mukozada ve konjonktivada birikmelidir (53).

Rinovirus 30 nm boyutunda tek zincirli pozitif polariteli, zarfsız DNA virüsüdür. Picornaviridae ailesi 9 tür içerir RV, EV, PeV ve hepatovirüs insanlarda enfeksiyona neden olur. RV immünolojik serotip, reseptör tip, antiviral duyarlılık ve genotipe göre sınıflandırılmıştır. Serotiplendirme sınıflandırmada geleneksel yöntemdir (54). İmmün antiserum kullanarak yaklaşık 100 serotip belirlenmiş ve RV-A/RV-B olacak şekilde genetik sekans benzerliğine dayanarak sınıflandırılmışlardır. RT-PCR ile yeni bir sınıf RV-C grubu bulunmuştur. Rinovirüsler zarfsız oldukları için el ve cansız yüzeylerde saatlerce kalabilir (52). Çocuklar hastalığın bulaşında ana kaynaktır.

Enfeksiyon nazofarinkste başlar ve nazal mukozaya, bazı vakalarda da alt solunum yollarında bronşiyal epitel hücrelerine yayılır. RV doğrudan hücresel hasara neden olmadığı için konak immün yanıtını uyarak patolojik etki gösterdiği düşünülür.

Çoğu RV enfeksiyonu semptomatik, %15 kadarı asemptomatiktir. Tipik bulgular; hapşırma, nazal konjesyon, rinore, boğaz ağrısıdır. İnkubasyon süresi 1-4

gündür. Öksürük ve ses kısıklığı vakaların üçte birinde vardır. Ateş diğer solunum yolu virüslerine göre daha azdır. Çocuklarda semptomların süresi daha uzun olup, viral yayılım üç haftaya kadar devam edebilir. RV akut hışıltı, AOM, erişkinlerde ağır pnömoni, astım atak ve kronik obstruktif pulmoner hastalık nedenidir. Astım ve hışıltı öyküsü olan küçük çocuklarda büyük çocuklara göre hastaneye yatış daha siktir. İmmünsüprese konakta hayatı tehdit eden hastalığa neden olabilir (52). Viral kültür zor ve üremenin yavaş olması nedeniyle seçilen bir yöntem değildir. Kültür için nazal yıkama örnekleri nazal sürüntüye göre daha üstündür (53). Hızlı antijen testi yoktur. PCR duyarlı ve özgül bir tanı aracıdır. Serolojik testler birçok serotip olması nedeni ile pratik değildir.

Rinovirüs enfeksiyonlarının tedavisi esas olarak semptomatiktir. Bir kapsid bağlacıyı ajan olan plekonarilin in vitro etkinliği vardır. İnterferon- gama' nın tedavide etkinliği araştırılmaktadır. Aşılama birçok serotip olduğu ve serotip spesifik immunité gerekli olduğu için pratik değildir (53). Hastalıktan korunmada el yıkama önemlidir (52).

2.1.8. Bokavirüs

Bokavirüs (BoV) 2005 yılından beri bir solunum yolu patojeni olarak tanınmaktadır. Çoğunlukla diğer solunum yolu virüsleriyle birlikte bulunmasına rağmen, tek başına patojenik olduğuna ve özellikle küçük çocuklarda hışıltı ve solunum sistemi hastalığına neden olduğu ile ilişkili bilgiler artmaktadır. Özellikle akut respiratuvar hastalığı olan çocuklarda yapılan prevelans çalışmalarında respiratuvar sekresyonlarda %1.5-19 BoV saptanmıştır (55). Seroepidemiyolojik çalışmalarda BoV enfeksiyonun özellikle ilk dört yaş içinde erken çocukluk çağında edinildiği belirlenmiştir.

Bokavirüs Parvoviridae ailesinin bir üyesidir.Parvoviridae ailesi vertebralıları veya vertebrasızları enfekte etmesine göre iki subgruba ayrılmıştır: Parvovirinae ve Densovirinae. Parvovirinae ailesi de transkripsiyon haritasına göre (otonomik veya helper virüsler aracılığı ile replikasyon ve sekans homolojisine göre) beş gruba bölünmüştür;*Parvovirüs*, *Dependovirüs*, *Erythrovirüs*, *BoV*ve *Amdovirüs*.BoV genç hayvanların solunum ve gastrointestinal yollarını enfekte eden parvovirüslerdir. BoV nükleotid sekansları belirlenmiş ve hayvan parvovirüsleri ile %42-43 aminoasit benzerliği saptanmıştır (55).

Bocavirüs tanısında tek yöntem respiratuar sekresyonlar, kan ve dışkıdaPCR teknikleri ile saptanmasıdır (55).

Henüz bilinen bir spesifik tedavisi yoktur. Destek tedavisi uygulanmalıdır.

2.1.9. Parekovirüs

Parekovirüs-1 diğer EV'lere benzer şekilde geç yaz- erken kış dönemlerinde meydana gelen mevsimsel dağılımı söz konusudur. PeV-3 ün Avrupa'da iki yılda bir görüldüğü belirlenmiştir.Seroprevelans çalışmalarının çoğu PeV-1 ve PeV-3 ile dir.Bu çalışmalarda bir yaş altı çocukların tamamında PeV-1' e karşı antikor yanıtının olduğu saptanmışve hayatın erken dönemlerinde serokonversiyon olduğu kanıtlanmıştır (56). PeV diğer Picornaviridae ailesinin üyeleri gibi barsakta çoğalır ve bulaş fekal-oral yolla bulaşır.Solunum yoluyla bulaş da belirlenmiştir.

ParekovirüsPicornaviridae ailesinden, küçük, zarfsız, pozitif polariteli, tek zincirli segmentsiz RNA virüsüdür. RV, EV, poliovirüs ve hepatovirüsler de Picornaviridae ailesine aittir. PeV diğer pikornavirüslerin sahip olmadığı bazı atipik biyolojik ve moleküler özelliklere sahiptir. VP1 kodlama bölgesindeki filogenetik analizler taban alınarak belirlenen 16 tip olmasına rağmen, çalışmaların çoğundaPeV 1-

8 tipleri saptanmıştır. Çocuk ve erişkinlerde PeV-1' i takiben sık olarak PeV-3, PeV-4 ve PeV-6 enfeksiyonları bildirilmiştir (57).

Parekovirüs enfeksiyonları hayatın ilk yıllarında değişken klinik tablolara neden olur. Özellikle yenidoğan dönemi ve üç aydan küçük bebeklerde asemptomatik enfeksiyondan sepsis, menenjit ve ensefalit gibi orta ve ağır hastalık semptomlarına neden olabilir. PeV-3' ün PeV-1' e göre daha küçük bebekleri ve sıklıkla üç ay altı bebekleri etkilediği gösterilmiştir (56).

Parekovirüs enfeksiyonları solunum yolu enfeksiyonları ile ilişkilidir. İtalya ve İngiltere'de respiratuvar semptomları olan hastanede yatan çocuklarda yapılan iki retrospektif çalışmada, PeV prevalans oranları %0.4 ve %1.2 bulunmuştur. Diğer respiratuvar virüslerle koenfeksiyon oranı yüksek olduğu için, PeV'in solunum yolu enfeksiyonlarındaki gerçek etiyolojik rolünü belirlemek zordur (56).

Parekovirüs enfeksiyonu tanısında başlangıçta viral kültür kullanılmış, ve çoğalmanın yavaş olduğu gösterilmiştir. PeV-1 ve PeV-2' nin aksine PeV-3 daha az ve kısıtlı hücre tipinde ürer. Araştırma amaçlı serolojik testler geliştirilmiş, ancak hiçbiri uygun bulunmamıştır. PCR, viral kültüre göre uygulaması hem hızlı hem de kolay olduğu için esas tanı yöntemidir (56).

Parekovirüse karşı etkili spesifik bir antiviral ajan yoktur. Destek tedavisi önerilir. Kapsid ve 3C- proteaz inhibitörlerinin rolü ile ilgili çalışmalar ve monoklonal antikor geliştirme çalışmaları vardır. Ciddi vakalarda IVIG destek amaçlı olarak kullanılmaktadır (56).

2.1.10. Enterovirüs

Enterovirüsler yaz dönemi boğaz ağrısı, sıklıkla öksürük ve koriza ile birlikte 'undiferansiye febril hastalık'ı da içeren ÜSYE'lerin büyük çoğunluğundan sorumludur. RV ve *Mikoplazma pneumonia*'nın neden olduğu ÜSYE' den klinik olarak

ayrılmaz. Koksakivirüs A21 ve A24 en iyi tanımlanmış soğuk algınlığı etkeni olan EV'lerdir. Koksakivirüs A21 ve A24' ün neden olduğu soğuk algınlığıyüksek ateşle seyrederek. Koksakivirüs A21 askeri kışlalarda salgınlara neden olmuştur. Küçük partiküllü virüsü ile enfeksiyon üst solunum yoluna sınırlı kalmayıp trakeobronşit ve pnömoniye neden olur. Ekovirüs serotip 4, 8, 9, 11, 20, 22, 25 respiratuvar hastalıkla ilişkilidir. Grup B koksakivirüs hastalık spektrumu koriza, laringotrakeobronşit, bronşiolit ve intertisyel pnömoni veya yamalı bronkopnömonidir. Pnömoni çocuklarda, daha nadiren erişkinlerde görülür. Ciddi ASYE sık olmamasına rağmen ekovirüs 6, 9, 11, 33 ve EV- 71 ilişkili ciddi pnömoni vakaları bildirilmiştir (58).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hasta seçimi ve verilerin toplanması

Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Ekim 2012- Ekim 2013 yılları arasında yatarak tedavi görmüş olan, solunum sekresyonlarından multiplex PCR örneği gönderilmiş 1 ay- 5 yaş arasında ASYE tanısı alan çocuklar çalışmaya alındı. Hastaneye yatışları arasında üç hafta veya daha fazla süre olan üç hasta her yatışı ayrı başvuru ve ayrı ASYE epizodu olarak değerlendirilerek çalışmaya iki defa alındı. Bu hastaların hastane otomasyon sistemindeki kayıtları retrospektif olarak incelendi. Yenidoğan döneminde ve 5 yaşından büyük hastalar, hastane kökenli ASYE olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, prematürite öyküsü, geçmişte tekrarlayan hışıltı öyküsü, aşılama öyküsü, evde ÜSVE ve sigara içimi, başvuru öncesi semptom süresi ve başvuru anındaki fizik muayene bulguları, pulseoksimetre ile ölçülen oksijen saturasyonu (SaO₂) değeri, tam kan sayımı, C reaktif protein (CRP), kan kültür sonuçları, klinik tanı, uygulanan tedaviler, uygulanan tedavilere yanıtı, hastanede yatış süresi kaydedildi. DaBT, IPV, Hib aşılarının ilk üç dozunu almış hastalar primer aşılması tam, rapel dozu yapılmış hastalar primer aşılması tam ve rapelli, eksik doz aşısı bulunan hastalar aşıları eksik olarak belirtildi. Prematürite öyküsü olan hastalar; 33-36 hafta prematüre, 28- 32 hafta ileri prematüre, 28 hafta altı doğum öyküsü olan hastalar çok ileri prematüre olarak belirlendi. Çalışmaya alınan hastaların son tanıları hastaların dosyaları incelenerek bronşiyolit, pnömoni ve bronkopnömoni olacak şekilde kaydedildi. Bronşiyolit, üst solunum yolu enfeksiyonu bulgularını takiben takipne (solunum sayısının 2 ay ve daha küçük hastalarda 60/dk, 3-11 ay arası 50/dk, 1-5 yaş arası 40/dk' nın üzerinde olması) ve hışıltı varlığı olarak tanımlandı. Pnömoni; ateş

ve/veya akut solunumsal belirtilerle akciğer grafisinde parankim altutulum, bronkopnömoni; pnömoni bulguları ile birlikte hışıltı olması, boğmaca; öksürük nöbetleri ile birlikte inspiratuvar whooping veya postusif kusma olarak tanımlandı. Üç veya daha fazla hışıltılı atak öyküsü olan hastalar hışıltılı çocuk olarak değerlendirildi.

Ayrıca bakteriyel enfeksiyon ayırıcı tanısı için kan kültürü sonuçları, etiyojolojiye yönelik mikoplazma IgM/IgG, klamidyaya IgM/IgG alınmış hastaların sonuçları ve boğmaca benzeri öksürüğü olan hastalardan alınmış boğmaca PCR ve kültür sonuçları değerlendirildi.

Altta yatan hastalık (astım, hışıltılı çocuk, kardiyak hastalık, nörolojik hastalık, kronik akciğer hastalığı, immun yetmezlik), eşlik eden ek hastalık (kızamık, su çiçeği) varlığı incelendi.

Hastalık ciddiyeti, DSÖ pnömoni hastalık ciddiyeti ve Türk Toraks Derneği bronşiyolit hastalık skorlaması yapılarak değerlendirildi (Tablo 3.1, 3.2)

Tablo 3.1. Pnömoni Ağırlık Skorlaması

Hafif	Hipoksi ve beslenme problemi yok
Orta	Oksijen ve/veya nazogastrik sonda ile beslenme gereksinimi ve/veya $SaO_2 < \%93$
Ağır	Yoğun bakım ihtiyacı

Tablo 3.2. Bronşiyolit Ağırlık Skorlaması

	Hafif	Orta	Ağır
Apne	Yok	Yok	Var
Solunum sayısı/dk	<50	50-70	>70
Nabız/dk	<140	140-160	<160
Retraksiyon	Hafif	Orta	Ağır
SaO₂ (%)	>93	86-92	<85

Siyanoz	Yok	Yok	Var
---------	-----	-----	-----

3.2. Virolojik Tanı

Numunelerin toplanması: Hastalardan alınmış nazofaringeal ya da boğaz sürüntü örnekleri Virocult MW950 markalı viral transport vasıtasıyla Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları Daire Başkanlığı, Ulusal İnfluenza ve Diğer Solunum Yolu Virüsleri Ünitesine "Real Time PCR Solunum Yolu Multipleks Sistemi" ile gönderildi.

Nükleik asit İzolasyonu: Virocult ile laboratuvar gelene numuneleresi viral transport vasıtaları ile edildikten sonra Qiagen EZ1 Virus Mini Kit v2.0 (Qiagen, Germany) ile RNA izolasyonu intern kontrol eklenerek üreticinin talimatlarına göre yapıldı.

Real Time Multiplex PCR (RT-PCR): Solunum Yolu Virüsleri Multiplex RT-PCR tanı sistemi için çalışmaya uygun klinik örnekler FastTrack Diagnostics/Respiratory Pathogens 21^R (Luxemburg) (FTD) (İnfluenza virus A, H1N1 pdm, İnfluenza virus B, RV, RSV A/B, PIV 1/2/3/4, CoV OC43/ 229E/ NL63/ HKU1, PeV, EV, AdV, BoV, hMPV, IC) ticari kiti kullanılarak ABI7500 Real Time PCR (Applied Biosystems, USA) cihazında solunum yolu virüsleri varlığı açısından çalışıldı.

3.3. İstatistiksel Analiz

Öncelikle değişkenlerin tanımlayıcı özellikleri (ortalama, ortanca ve sıklık) bulundu. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadıkları kontrol edildi. Normal dağılan sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında ikili gruplarda student t test, normal dağılmayan sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında ikili gruplarda Mann-

Whitney U test kullanıldı. İki den çok grupların karşılaştırılmasında normal dağılanlarda ANNOVA, normal dağılmayanlarda Kruuskall-Wallis testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması ki-kare testi ile yapıldı. $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi. Sonuçların değerlendirmesinde “Statistical Package for Social Sciences- SPSS 17” (Chicago, ABD) programı kullanıldı



4. BULGULAR

4.1. Demografik özellikler

Bir yıllık çalışma dönemi sürecinde 1 ay- 5 yaş arası hastaneye ASYE tanısı ile yatırılan PCR multipleks alınmış 245 çocuk hasta çalışmaya alındı. Hastaların 141'i (%57,5) erkek, 104'ü (%42,5) kız, ortalama yaş 4 ay (1-56 ay) olarak bulundu. Hastaların ortanca yaşı 4 ay (2-8ay, IQR) olarak saptandı. Hastaların demografik özellikleri Tablo 4.1' de gösterildi.

4.2. PCR sonuçları

Çalışmada 210 hastada (%85.7) bir veya daha fazla virüs için pozitif sonuç, 35 hastada (%14.3) negatif sonuç saptandı. Herhangibir virüs için pozitif sonuç olan hastaların yaş ortalaması ile negatif olan hastaların yaş ortalaması arasında anlamlı fark gösterilmedi (sırasıyla $6,3 \pm 7,0$ ay, $7,3 \pm 10,1$ ay; $p = 0,451$). Koenfeksiyonlar dahil edildiğinde RSV örneklerde en sık saptanan etken olup ($n=130$, %61), bunu RV ($n=50$, %23.8) ve PIV ($n=17$, %8.1; PIV-1=2, PIV-3= 11, PIV-4= 4) izlediği görüldü. HMPV 15 hastada (%7.1), CoV 16 hastada (%7.7; CoV-43= 7, CoV 63=5, CoV 229= 4), BoV 13 hastada (%6.2), swH1N1 altı hastada (%2.9), EV 10 hastada (%4.8), AdV iki hastada (%1), PeV bir hastada (%0.5) pozitif bulundu.

Ortalama yaş, ortanca yaş ve yaş aralıklarına göre izole edilen viral etkenler Tablo 4.2' de gösterildi. Ortanca yaş RSV saptanan hastalarda üç ay, hMPVsaptanan hastalarda altı ay, BoVsaptanan hastalarda 11 ay, RVsaptanan hastalarda beş ay, PIV saptanan hastalarda 3,5 ay, CoVsaptanan hastalarda üç ay ve swH1N1 saptanan hastalarda 3,5 ay olarak bulundu. RSV ile BoV ve RSV ile hMPV arasında ortanca yaşa göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.01$, $p<0.05$). RSV saptanan hastaların

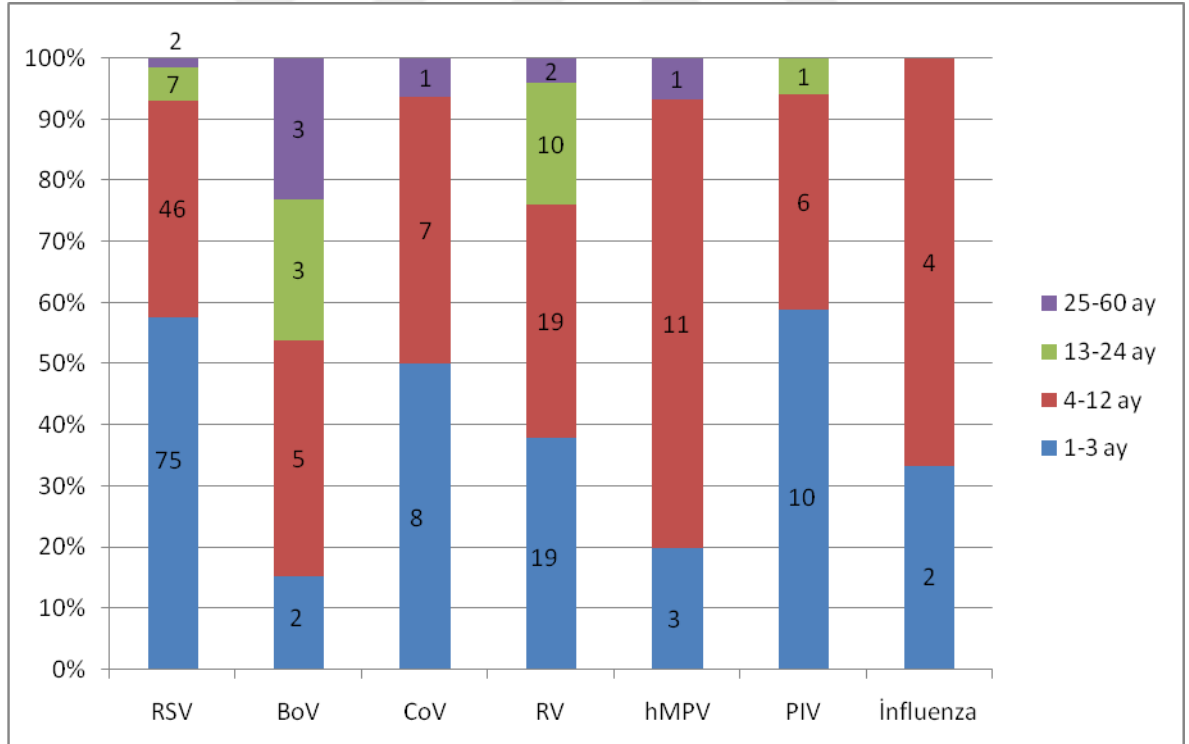
ortanca yaşı BoV ve hMPV saptanan hastalardan daha düşük bulundu. Ayrıca hastaların yaş grubuna göre dağılımı şekil 4.1’ de gösterildi. Çalışmamızda olguların çoğu 12 ay altında ve özellikle 1-3 ay arasında idi.

Tablo 4.1.Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Yaş ortalaması	6.4 ± 7.5
Yaş aralığı (n, %)	
1-3 ay	121 (%46,7)
3-12 ay	105 (%40.6)
12-24 ay	24 (%9.3)
24-60 ay	9 (%3.5)
E/K (n)	141/104
Evde ÜSYE (n,%)	154 (%62.9)
Sigara maruziyeti (n,%)	147 (%60)
Başvuru öncesi semptom süresi(ortalama gün)	5.5 ± 4.2
Yaşına göre aşılama durumu	
Primer aşılması tam	77 (%31.4)
Primer aşılması tam ve rapelli	18 (%17.3)
Primer aşılması eksik	150 (%61.2)
Prematürite öyküsü (n,%)	42 (%17.1)
Prematür	21 (%8.6)
İleri prematür	15 (%6.1)
Çok ileri prematür	6 (%2.4)
Altta yatan hastalık	
Astım	1 (%0.4)
Hışıltılı çocuk	21 (%8.6)
Nörolojik hastalık	10 (%4.1)
Kardiyak hastalık	12 (%4.9)
Kronik akciğer hastalığı	5 (%2.1)
Down sendromu	4 (%1.6)
İmmun yetmezlik	1 (%0.4)
Semptom ve bulgular (n,%)	
Ateş	89 (%36.3)
Öksürük	236 (%96.3)
Burun akıntısı	112 (%45.7)
Kusma	48 (%19.6)
İshal	17 (%6.9)
Döküntü	7 (%2.9)
Hırıltı	154 (%62.9)
Wheezing	49 (%20)
Takipne	230 (%93.9)
Apne	4 (%1.6)
Morarma	44 (%18)
Retraksiyon	206 (%84.1)
Yoğun bakım ihtiyacı	13 (%5.3)

Tablo 4.2. Viral Etkenlerin Yaşa Göre Dağılımı

	Total n (%)	Ortalama yaş (ay)	Ortanca	Range (ay)
RSV	130(%61)	4,6±4,6	3(1-7)	1-25*
swH1N1	6 (%2.9)	4,2±3,5	3,5(1-7)	1-10
hMPV	15 (%7.1)	7,1±5,5	6,0(4,0-8,0)	3-25
BoV	13 (%6.2)	15,9±15,2	11 (5-21,5)	1-56*
RV	50 (%23.8)	8,4±7,6	5(2-12)	1-25
PIV	17 (%8.1)	4,9±3.5	3,5(3,0-8,0)	1-13
CoV	16 (%7.7)	6,8±8,3	3(3,0-7,8)	2-36

**Şekil 4.1.** Viral ASYE Tanısı Alan Çocukların Yaş Gruplarına Göre Dağılımı

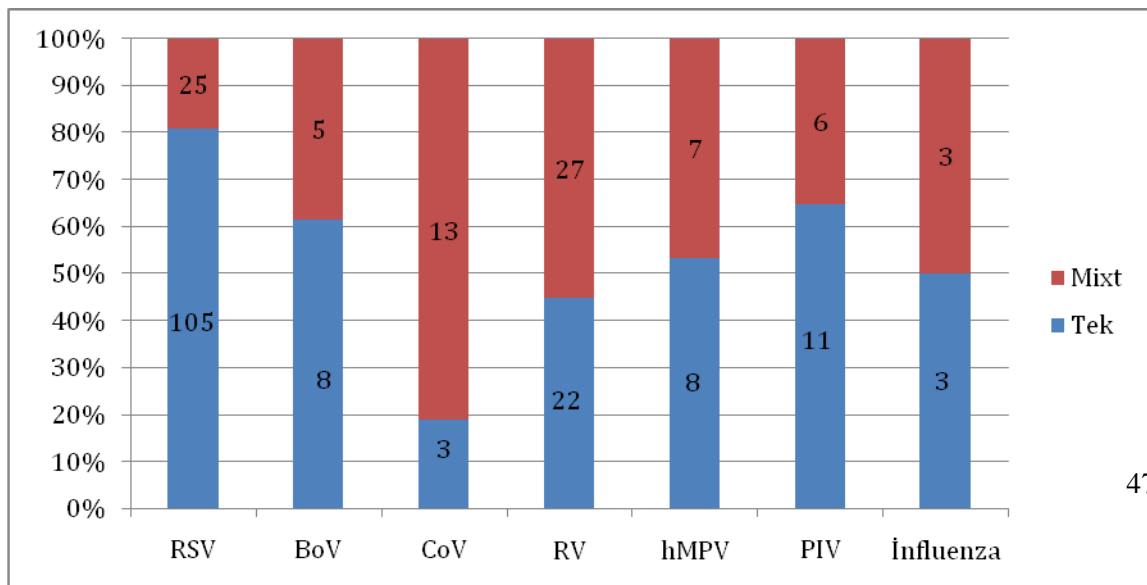
4.3. Koefeksiyon

47 örnek (%19.2) iki veya daha fazla virüs için pozitif, 45 örnek iki virüs için, iki örnek üç virüs için pozitif. Koefeksiyonlarda en sık saptanan virüs 27 örnekte RV, 25 örnekte RSV, 13 örnekte CoV idi. Bunu takiben EV 8 örnekte, hMPV 7 örnekte, PIV altı örnekte, BoV beş örnekte bulundu. Tek virüs veya birden fazla virüsle enfekte olmuş hastaların yaşları arasında fark bulunmadı. Ayrıca sık saptanan viral etkenlerin tekli ve miks olduğu hastaların ortanca yaşı ve koefeksiyon paternleri Tablo 4.3'de gösterildi. Tekli ve miks enfeksiyonların oranı şekil 3'de gösterildi

Tablo 4.3. Tekli ve Miks Olarak Saptanan Viral Etkenlerin Yaşa Göre Dağılımı ve Koefeksiyon Paternleri

	Yaş (ay) (%25-75)			Enfeksiyon Birlikteliği (n)					
	Teketken	Miks	P	RV	RSV	PIV	BoV	CoV	hMPV
RSV	2(1-7)	3(2-7,5)	0,123	10	-	2	1	9	3
BoV	11,5(9,3-30,0)	7(1,5-21,5)	0,354	5*	1	-	-	-	-
CoV	3 (2-)	4(3-7,5)	0,900	1	9	-	-	-	1
RV	8,5(2-13,5)	4(2-11)	0,498	-	10	4	5*	1	2
hMPV	5(3,3)	8(4-12)	0,094	2	3	-	-	1	-
PIV	4(3-8)	3(2,8-4,3)	0,350	4	2	-	-	-	-
İnfluenza	5(1-)	2(1-)	0,700	1	2	-	-	-	-

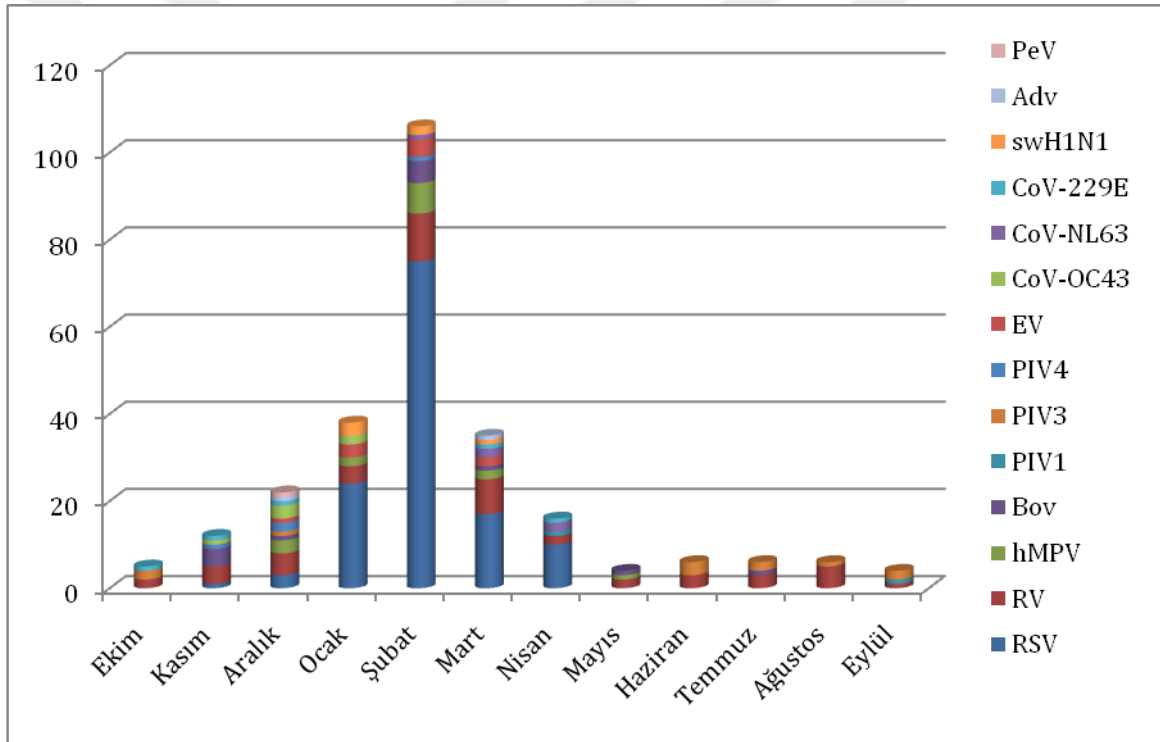
*Üçlü enfeksiyonuda içermektedir.



Şekil 4.2. Viral Etkenlerin Tekli ve MiksBulunma Oranları

4.4. Mevsimsel dağılım

RSV kış aylarında, hMPV kış sonunda, swH1N1 kış aylarında, CoV kış ve ilkbahar başında, PIV yaz ve ilkbahar aylarında, RV her mevsim görülmesine rağmen kış ve ilkbahar başında yoğunlaşma olduğu gözlemlendi. Diğer virüslerin mevsimsel dağılımı pozitif vakaların sayısı az olduğu için belirlenemedi. Virüslerin mevsimsel dağılımı Şekil 4.3' de gösterilmiştir.



Şekil 4.3. Viral ASYE Etkenlerinin Mevsimsel Dağılımı

4.5. Klinik Tablolar

Hastaların klinik tanıları en sık bronkopnömoni (n=133, %54.3), daha sonra pnömoni (n=87, %35.5) ve en az sıklıkta bronşiyolitti (n=25, %10.2). Hem pnömoni, hem bronşiyolit ve hem de bronkopnömonide en sık saptanan etken RSV idi (n=54,

n=9, n=67; %62.1, %36, %50.4).Viralkoenfeksiyon; bronkopnömonisi olan 28 hastada (%21.1), pnömonisi olan12 hastada (%13.8),bronşiyoliti olan 7 hastada (%28) tespit edildi.Tekli enfeksiyonu olan, miks enfeksiyonu olan veya viral enfeksiyonu olan ve olmayan hastalarda ki bronşiolit, pnömoni ve bronkopnömoni sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Hastaların Klinik Tanıları

		Bronşiyolit	Pnömoni	Bronkopnömoni	p
Toplam	Virüssaptanan	17,1	34,3	48,6	0,229
	Virüssaptanmayan	9,0	35,7	55,2	
RSV	Tek	6,7	42,9	50,5	0,989
	Miks	12,0	32,0	56,0	
İnfluenza	Tek	0,0	100,0	0,0	1,000
	Miks	0,0	66,7	33,3	
Hmpv	Tek	25,0	0,0	75,0	0,467
	Miks	0,0	0,0	100,0	
BoV	Tek	0,0	12,5	87,5	0,069
	Miks	20,0	40,0	40,0	
RV	Tek	9,1	27,3	63,6	0,959
	Miks	11,1	22,2	66,7	
PIV	Tek	9,1	27,3	63,6	0,503
	Miks	0,0	66,7	33,3	
CoV	Tek	27,3	63,6	0,0	0,766
	Miks	30,8	23,1	46,2	

Boğmaca benzeri öksürüğü olan toplam 42 hasta mevcuttu ve bunların 40' indan boğmaca kültürü alındı. Hastaların ikisi kesin boğmaca tanısı aldı. Kesin boğmaca tanısı alan iki hastada iki aylık ve tek boğmaca aşılıydı.Ayrıca her iki hastanındaPCR sonucu RV pozitif olarak geldi. Boğmaca benzeri öksürüğü olan hastalar incelendiğinde 28 hastada tekli etken, 7 hastada multipl etken (bir hastada üçlü etken pozitif), 7 hastada da

etken saptanmadı. Viral etkenler incelendiğinde; 19 hastada RSV, 10 hastada RV, beş hastada PIV-3, iki hastada CoV, iki hastada BoV, iki hastada swH1N1, bir hastada PIV-4 pozitif saptandı. En fazla boğmaca benzeri öksürük yapan etken RSV olarak belirlendi.

4.6. Hastalık ağırlığı

Hastalar klinik olarak hastalık ağırlığına göre sınıflandırıldığında hafif vaka sayısı 58 (%23.7), orta ağırlıkta vaka sayısı 161 (%65.7), ağır vaka sayısı 26 (%10.6) olarak belirlendi. Tekli etken ve miks etkenler arasında ve virüs saptanan ve saptanmayan grup arasında hastalık ağırlığı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.5). Etkenlere göre hastalık ağırlık yüzdeleri tablo 4.6' de gösterildi.

Tablo 4.5. Hastalık Ağırlığı

	Tek etken (n=163)	Miks (n=47)	p	Virüs Pozitif	Virüs Negatif	p
Hafif	43(%26,4)	9(%19,1)	0,356	52(%24,8)	6(%17,1)	0,144
Orta	105(%64,4)	33(%70,2)		138(%65,7)	23(%65,7)	
Ağır	15(%9,2)	5(%10,6)		20(9,5)	6(%17,1)	

Tablo 4.6. Viral Etkenlere Göre Hastalık Ağırlığı

	Hafif (n, %)	Orta (n, %)	Ağır (n, %)
RSV tek	35 (%25.9)	62 (%47.7)	8 (%6.1)
RSV miks	6 (%4.6)	15 (%11.5)	4 (%3.1)
hMPV tek	1 (%6.2)	7 (%43.7)	-
hMPVmiks	-	7 (%43.7)	1 (%6.2)
CoV tek	1 (%6.2)	1 (%6.2)	1 (%6.2)
CoV miks	1 (%6.2)	11 (%68.7)	1 (%6.2)
PIV tek	4(%23.5)	6 (%35.3)	1 (%5.9)
PIN miks	4 (%23.5)	1 (%5.9)	1 (%5.9)
BoV tek	-	7 (%53.8)	1 (%7.7)
BoVmiks	1 (%7.7)	3 (%23.1)	1 (%7.7)
RV tek	2 (%4)	18 (%36)	3 (%6)

RV miks	7 (%14)	18 (%36)	2 (%4)
swH1N1tek	-	3 (%50)	1 (%16.7)
swH1N1 miks	-	2 (%33,3)	-

4.7. Laboratuvar

Hastaların ortalama periferik kan WBC(/mm³) ve serum CRP (mg/dL) değerleri tekli ve miksetkenlere göre hesaplandı. RSV' nin miksetken olduğunda, tekli etken olmasına göre WBC ve CRP değerini anlamlı olarak yükselttiği saptandı. Diğer virüslerin tekli ya da miksetken olmasına göre WBC ve CRP düzeyini anlamlı olarak etkilemediği bulundu. Tekli ve miksviral etkenlere Göre WBC ve CRP değerleri Tablo 4.7'de gösterildi. Etken spesifik bakıldığında en yüksek beyaz küre değeri PIV, en yüksek CRP değerleri hMPV enfeksiyonunda görüldü. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulundu, tablo 4.8' de gösterildi.

Tablo 4.7. Tekli ve Miksviral Etkenlere Göre WBC ve CRP değerleri

	Ortanca (aralık) WBC (/mm ³)(%25-75)			Ortanca (aralık) CRP (mg/dl)(%25-75)		
	Tek enf.	Ko-enf.	P	Tek enf	Ko-enf.	p
RSV	9000(6650-12650)	11700(9200-14250)	0,005*	5(2-20,5)	17(5-68)	0,006*
swH₁N₁	7600(6000-)	13600(6600-)	1,000	15(1-)	2(1-)	0,700
hMPV	10600(6150-16100)	9500(7400-13900)	0,779	50(15,5-83)	49(18-75)	0,955
BoV	13450(9475-17600)	13600(10150-14850)	0,622	12,5(4,5-19,3)	7(4-10)	0,222
RV	11750 (9600-15275)	12500 (9100-14300)	0,427	7(3-13)	9(3-28)	0,290
PIV	13800(12300-16800)	11950(10350-15550)	0,350	4(1-10)	8(5,8-16,8)	0,216
CoV	12800(9800-)	9300(7800-13750)	0,364	11(2-)	13(3,5-56,5)	0,900

Tablo 4.8. Tekli Virüslere Hastaların Özellikleri

	RSV (n=105)	RV (n=22)	hMPV(n=8)	PIV(n=11)	BoV(n=8)	CoV(n=8)	P
Yaş (ay)	2(1-7)	8,5(2-13,5)	5(3,3-6)	4(3-8)	11,5(9,3-30)	3(2-)	<0,001*

WBC (/mm³)	9000 (6650-12650)	11750 (9600-15275)	10600 (6150-16100)	13800 (12300-16800)	13450 (9475-17600)	12800 (9800-)	0,001*
CRP (mg/dL)	5(2-20,5)	7(3-13)	50(15,5-83)	4(1-10)	12,5(4,5-19,3)	11(2-)	0,022*
Yatış Süresi (gün)	6(5-8)	7(6-9,3)	6,5(5,3-8,8)	7(5-12)	5,5(4-10)	7(7-)	0,498

Çalışmamızda bir hasta dışında tüm hastalardan kan kültürü alındı. Üç hastanın kan kültüründe *Streptococcusoralis /mitis*, bir hastanın kan kültüründe *Hemophilusspp.*, bir hastanın kan kültüründe *Sphingomonaspaucimobilis.*, bir hastanın kan kültüründe *S. epidermidis* üremesi, bir hastanın plevra sıvı kültüründe *Streptococcuspneumoniae* tip 3 üremesi mevcuttu. Kan kültürü üremesi olan hastaların hepsinde eşlik eden RSV koenfeksiyonu görüldü. İki hastada RSV ile hMPV ve CoV229E birlikteliği saptandı. 15 hastadan mikoplazmaIgM/IgG, altı hastadan klamidyayIgM/IgG bakılmış ve hepsinegatif bulundu.

4.8. Eşlik eden hastalık

İki hastada eş zamanlı kızamık enfeksiyonu, yedi hastada suçiçeği enfeksiyonu vardı. Kızamık olan hastalarda respiratuvarviral patojen tespit edilmedi. Suçiçeği olan hastalarda saptanan virüsler; RSV (3), hMPV (2), BoV (2), RV (2), swH1N1 (1), EV (1) idi.

4.9. Hospitalizasyon

Hastaların hastanede yatış süreleri incelendiğinde etkenlere göre tekli ve mikse enfeksiyonlar arasında ve tek patojenle enfekte olan hastaların hastanede yatış süreleri arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Tekli ve Mikse Etkenlere Göre Ortanca Hastanede Yatış Süresi (gün)

	Tekli enf	Miks	P
RSV	6(5-8)	7(5-10,5)	0,257

swH1N1	9(4-)	8(8-)	1,000
hMPV	6,5(5,3-8,8)	9 (8-12)	0,189
BoV	5,5 (4-10)	5 (5-5,5)	0,833
RV	7(6-9,25)	6(5-8)	0,250
PIV	7(5-12)	7(4,8-11,5)	0,884
CoV	7(7-)	7(5-14,5)	0,521

4.10. Tedavi

Hastaların aldıkları tedaviler tablo da gösterildi. Toplam 33 hastada hastanın takibinde antibiyotik değişikliği yapıldı. Altı hastada kan kültüründe üreme olması nedeniyle (beş hastada 3. kuşak nonpseudomonalsefalosporine, bir hastada *Sphingomonas paucimobilis* üremesi nedeni ile anti-pseudomal 3. kuşak sefalosporine) değişiklik yapıldı. On hastada klinik iyileşme olmaması nedeniyle (3. kuşak sefalosporine), 17 hastada ise klinik kötüleşme olması nedeniyle antibiyotik değişikliği yapıldı. Bu 17 hastadan pnömotoraks ve invajinasyon/barsak perforasyonu gelişen iki hastaya mekanik ventilatör tedavisi uygulandı ve antibiyotik tedavisi karbapenem+glikopeptit olarak değiştirildi. Diğerlerinde 3. kuşak sefalosporin+glikopeptid olarak antibiyotik değişikliği yapıldı. Primerimmün yetmezlik hastalığı ve suççuğu olan öyküsü olan bir hasta 3.kuşak sefalosporin+aminoglikozit+asiklovir tedavisi aldı. Hastaların aldıkları tedaviler Tablo 4.10'da gösterildi. Tekli ve miksenfeksiyonu olan hastalarda inhaleadrenalin/oral prednisolon ve inhalesteroid (budesonid) kullanım sıklığı sırasıyla %34,4 vs %51,1 p=0,056 ve %7,4 vs%14,9 p=0,146 olarak bulundu.

4.11. Mortalite

Çalışma dönemi boyunca üç hasta (%1.2) ASYE nedeni ile kaybedildi. Birinci hasta; önceden sağlıklı 13 aylık ağır bronkopnömoni tanılı olup yatışının ikinci gününde solunum yetmezliği nedeni ile kaybedildi. Bu hastanın multipleks PCR sonucu PIV-3

pozitif olarak geldi. İkinci hasta; önceden sağlıklı üç aylık ağır bronşiyolit tanılı olup yatışının üçüncü gününde solunum yetmezliği nedeni ile kaybedildi. Hastanın multipleks PCR sonucu negatif idi. Üçüncü hasta; iki aylık altta yatan kompleks kalp hastalığı bulunan (komplet AVSD) ağır pnömoni nedeniyle yatırılmış hasta yatışının 18. gününde solunum ve kalp yetmezliği nedeni ile kaybedildi. Hastanın multipleks PCR sonucu EV pozitif olarak geldi.

Tablo 4.10 Hastaların Aldıkları Tedaviler

	n, %
Amoksisilin/ klavulanik asit	35 (% 14.3)
Sulbaktam/ ampisilin	88 (%35.9)
Seftriakson	20 (%8.2)
Sulbaktam/ ampisilin+ Klaritromisin	40 (% 16.3)
Amoksisilin/ klavulanikasit+Klaritromisin	35 (% 14.3)
Seftriakson+Klaritromisin	24 (%9.8)
Klaritromisin	1 (%0.4)
Antibiyotik tedavisi almayan	1 (%0.4)
Tedavi değişikliği	33 (% 13.5)
Diğer tedaviler	
Oral prednisolon/adrenalin	94 (38.4)
Budesonide	23 (%9.4)
Oseltamivir	18 (%7.3)

5. TARTIŞMA

Dünyada her yıl beş yaşından küçük 150 milyon çocuk pnömoni tanısı alır, 20 milyon çocuk pnömoni nedeni ile hastaneye yatırılır ve iki milyondan fazla çocuk da yaşamını yitirir. DSÖ' nün 2005 yılı raporuna göre, beş yaş altında, her yıl ortaya çıkan 10,5 milyon çocuk ölümünün %19'undan pnömoniler sorumludur(59). Çocuklarda görülen ASYE' lerin nedeni %50-%90 oranında virüslerdir. ASYE nedeni olan virüsler RSV, influenza A ve B, PIV-1-2-3 ve AdV'dir. 2001' den itibaren yeni virüslerin respiratuvar enfeksiyonlarla ilişkili olduğu belirlenmiştir. Bu virüsler hMPV, SARS-CoV, CoV- NL63, CoV- OC43, CoV- 229E, CoV-HKU1, PIV- 4, BoV ve PeV' dir. Solunum yolu patojenlerini saptamaya yönelik kullanılan geleneksel testler, viral kültür ve/veya IFA yöntemi ile viral antijenin saptanmasını içerir. Viral kültür altın standart olarak kabul edilmesine rağmen, zaman alıcı olduğu için hızlı tanı sağlamaz. IFA ile viral antijen saptanması hızlı sonuç verir, ancak bazı virüsleri saptamada duyarlılığı kısıtlıdır. Moleküler yöntemler ASYE tanısında belirgin iyileşme yaratmıştır. RT-PCR testi solunum yolu virüslerini saptamada hızlı, duyarlı ve özgül bir yöntem olarak kullanılmaya başlamıştır. Bu yöntem IFA ve kültüre oranla %30-40 daha fazla viral enfeksiyonun tanısını sağlamasının yanında, klasik solunum virüslerine ek olarak IF ve kültürle saptanamayan BoV, CoV gibi daha yeni patojenlerin tanınmasına da olanak sağlamıştır (60). Sadece tek bir respiratuvar virüsün tanısında kullanılan monopleks RT-PCR ile yapılan çalışmalarda duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla RSV için %94.4-100, RV için %91,3-100, influenza için %98, PIV için %95-100 ve hMPV için %96-98.8 olarak bildirilmiştir (61). Daha yeni olarak geliştirilen multipleks PCR ile bir klinik örnekte, bir testle çok sayıda respiratuvar virüs aynı anda belirlenmektedir. Monopleks PCR ile FTD multipleks PCR' nin karşılaştırıldığı bir çalışmada FTD %92.2 sensitif ve %99.5

spesifik bulunmuştur (62). Ayrıca dört farklı multipleks PCR testinin karşılaştırıldığı bir çalışmada benzer sonuçlar alınmıştır (63). Çocuklarda ASYE' nin viral etkenini ortaya koyan bu testlerin kullanımının artması, antibiyotik kullanımının azalması ve hedeflenmiş antibiyotik kullanımını sağlayarak antibiyotik direncinin önlenmesinde yardımcı olur. Ek olarak viral enfeksiyonların hızla belirlenmesi ile nozokomiyal bulaşın önüne geçilebilir (64). Çalışmamızda duyarlılığı ve özgünlüğü yüksek olan bir multipleks RT-PCR test paneli kullanılmıştır.

Çeşitli çalışmalarda solunum yolu enfeksiyonu olan çocuklarda viral etken saptama oranı %45.7 ile %92.6 arasında bildirilmiştir (64-68). Bu çalışmada hastaneye yatış gerektiren bebek ve küçük çocuklarda %86 oranında viral ajan belirlenmiştir. Viral- viral koenfeksiyon oranı %19 olarak bulunmuştur. Çalışmamızı oluşturan hasta grubunda 12 aydan küçük ve özellikle 1- 3 ay arasında bebeklerin çoğunluğu oluşturması, viral etken saptama oranının yüksek olması ile ilişkili olarak düşünülmüştür. Benzer olarak, beş yaş altı çocukları kapsayan diğer çalışmalarda da viral enfeksiyonların yüksek oranda saptandığı gösterilmiştir (69-72). Çocuklarda bir veya birden fazla viral etkenle koenfeksiyon çeşitli çalışmalarda %4- %33 olarak bildirilmiştir (64). Çalışmamızda en sık RV, takiben RSV ve CoV' nin koenfeksiyona neden olan viral etkenler olduğu saptanmıştır. Viral koenfeksiyon paternlerinin araştırıldığı çalışmalarda farklı viral etkenler sorumlu bulunmuştur. Çin'de 397 ÜSYE ve ASYE' li çocuğun dahil edildiği bir çalışmada, ASYE olanlarda %25.9 koenfeksiyon oranı, PIV en sık etken, Almanya'da 254 ÜSYE ve ASYE' li çocukta %16.1 koenfeksiyon oranı, RSV en sık etken, Türkiye'de ÜSYE dahil 103 akut solunum yolu enfeksiyonu olan 103 çocukta %20.6 koenfeksiyon oranı, RSV en sık etken, İspanya'da 884 ASYE' li çocuk hastada %30 koenfeksiyon, BoV en sık etken olarak bulunmuştur (64,66,67,72). Çeşitli respiratuvar virüs kombinasyonları koenfeksiyonlardan sorumlu

olarak bildirilmiştir. RSV-hMPV ve RSV-RV kombinasyonları çocuklarda en sık bildirilenler arasındadır (73-75). Bizim çalışmamızda da benzer olarak en sık kombinasyonun RSV-RV koenfeksiyonu olduğu saptanmıştır. RSV-RV kombinasyonunun sık olması, her iki virüsün de pozitiflik oranının yüksek olmasının yanında RV persistansı ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. RV ve BoV' ün nazofarinkste iki aya kadar kalabileceği gösterilmiştir (67,76). RSV-CoV koenfeksiyonu çalışmamızda, diğer çalışmalara göre daha fazla ve ikinci sıklıkta saptanmıştır (66,69). Çalışmamızda sık saptanan kombinasyonlar arasında olan RV-EV, İsveç' te yapılan bir çalışmada en sık (%36.3) koenfeksiyon paterni olarak bulunmuştur (68). Almanya'da yapılan bir çalışmada en sık belirlenen virüsler RSV ve BoV, en sık kombinasyon olarak bulunmuştur (67). Türkiye'de yapılan bir çalışmada en sık belirlenen virüsler RSV, PIV, RV, AdV ve en sık koenfeksiyonlar RSV/PIV ve RV/AdV olarak bulunmuştur (64).

Respiratuvar sınırsız virüs tüm dünyada, ılıman iklimlerde RSV mevsimi olarak bilinen sonbahar sonundan, ilkbahar başına kadarki dönemde özellikle iki yaş altındaki bebeklerde ASYE nedeniyle hastaneye yatışın en sık viral nedenidir (64,76-78). ABD' de her yıl 132,000 - 172,000 beş yaşından küçük, 100,000- 126,000, bir yaşından küçük çocuğun RSV enfeksiyonları nedeniyle hastanede yattığı bildirilmiştir (79).RSV' nin dünya genelinde beş yaş altı çocuklarda her yıl 34 milyon respiratuvar hastalığa neden olduğu ve bunların %10 unun hastaneye yatış gerektirdiği tahmin edilir (80,19). RSV beş yaş altı çocuklarda akut bronşiyolit olgularının %40-90' ından, iki yaş altı pnömoni olgularının %50' sinden sorumludur (82). Bu çalışmada ASYE nedeni ile hastaneye yatan hastaların yarısından RSV' nin sorumlu olduğu, sıklık sırasına göre diğer etkenlerin RV, PIV, CoV, hMPV ve BoV olduğu bulunmuştur. Mevsimsel kış epidemileri sırasında hastanede yatan akut bronşiyolitli çocuklarda en sık belirlenen

viral etkenin yaklaşık %70 oranında RSV olduğu, bunu yaklaşık %3 ile %25 oranında RV veya PIV ve %3 ile %19 oranı ile hMPV' nin izlediği bildirilmiştir (83). Benzer birçok çalışmada en sık etken RSV bulunmuştur (68,84). Ancak çalışmanın yapıldığı yer, mevsim ve hasta popülasyonuna göre ASYE etkenlerinin dağılımı farklı olabilir. Çin'de 397 ÜSYE ve ASYE' li çocukta yapılan bir çalışmada ASYE'de en sık etkenler RV (%27.86) ve PIV (%26.32) ve RSV%9.91 ve BoV %8.36 olarak daha düşük sıklıkta saptanmıştır (66). Esas olarak soğuk algınlığı etkeni olan ve üst solunum yolunu enfekte eden RV' nin son zamanlarda alt solunum yolunda da replike olabildiği ortaya konmuştur (54). RV genellikle kopatojen olarak ASYE ağırlığını artıran bir faktör olarak tanımlanmasına rağmen tek etken olarak bronşiyolit ve viral pnömoni etkeni olarak da bildirilmiştir (85,86). Çalışmamızda hastaların yarısından biraz fazlasında koenfeksiyon etkeni olarak saptanan RV' nin hastaların geri kalan yarısında da tek başına etken olabildiği bulunmuştur. Bu sonuçlar Türkiye' de yapılan diğer bir çalışmada RV' nin benzer şekilde tek başına yada koenfeksiyon olarak solunum yolu enfeksiyonlarında etken olabildiği bulgusu ile uyumludur (64). 2009 yılında H1N1 influenza A virüsü bir pandemiye neden olmuştu. Bu sürenin dışında kalan çalışmamızda bu virüsün sorumlu tek influenza virüsü olarak tek başına ya da koenfeksiyonlarla ASYE etkeni olduğu ortaya konmuştur. Diğer çalışmalarda da H1N1' in pandemi dışında, çocuklarda çalışmamıza benzer olarak düşük oranlarda hastaneyeyatış gerektiren ASYE etkeni olduğu bildirilmiştir (76-78). Yeni tanımlanan virüslerden olan BoV ASYE etkeni olarak dünya genelinde değişik oranlarda ASYE etkeni olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda diğer çalışmalara benzer bir oranda bulunmuştur (66,87,88). AdV ilişkili ÜSYE oranı yüksek olmasına rağmen, ASYE etkeni olarak sık bildirilmemiştir (64). Ülkemizde yapılan çalışmalarda AdV ilişkili ASYE oranı %3.4-10 bildirmiştir (89,90). Bizim çalışmamızda AdV ilişkili ASYE oranı

çok daha düşük bulunmuştur. Çalışma PeV ilişkili ASYE tek olguda ve CoV-OC43 ile koenfekte bulunmuştur. Üç aydan küçük bebeklerde nedeni bilinmeyen ateş ve sepsis etkeni olarak tanımlanan PeV, İtalya ve İngiltere’de respiratuvar semptomları olan hastanede yatan çocuklarda yapılan iki retrospektif çalışmada, %0.4 ve %1.2 oranlarında etken olarak bulunmuştur (91,92). Diğer respiratuvar virüslerle koenfeksiyon oranı yüksek olduğu için, PeV’ in solunum yolu enfeksiyonlarındaki gerçek etiyolojik rolünü belirlemek zordur ve detaylı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda viral etkenlerin dağılımı yaş grubu açısından incelendiğinde etken saptanan ve saptanmayan hastaların yaş ortalamaları ve tekli ve miks enfeksiyonu olan hastaların yaş ortalamaları arasında anlamlı fark bulunmamasına rağmen RSV saptanan olgularda yaş ortalaması en düşük ve BoV saptanan olgularda en yüksekti. 12 ay altı bebeklerde RSV’nin neden olduğu ASYE’nin sık bir hastaneye yatış nedeni olduğu ve bu hastalarında çoğunluğunun 1-3 ay arasında olduğu, 12-24 arasında RV sıklığında artma ve iki yaşından sonra BoV prevelansının arttığı gözlemlendi. Türkiye’de yapılan bir çalışmada, RSV ve RV pozitif saptanan hastaların yaş ortalamasının düşük ve BoV ve CoV pozitif hastaların yaş ortalamasının yüksek olduğu, hMPV ve PIV pozitif hastaların yaş ortalamasının benzer olduğu gösterilmiştir (64). Malezya’ dan yapılan başka bir çalışmada RSV enfeksiyonlarının üç yaş altı çocuklarda daha sık, influenza A enfeksiyonlarının ise her yaş grubunu etkilediği gösterilmiştir (93). Türkiye’ de yapılan akut bronşiyolitli iki yaş altı 62 bebeğin değerlendirildiği bir çalışmada RSV saptanan olgularda yaş ortalamasının en düşük, BoV saptanan olgularda ise en yüksek olduğu görülmüş, fakat hastaların yaşları ile viral etkenler arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (94). Bir başka çalışmada çalışmamıza benzer şekilde BoV enfekte çocukların yaş ortalaması RSV enfekte çocuklarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (67). BoV

seropozitiflik oranının iki ay altı çocuklarda %91.8 olması, dördüncü ayda en düşük seviyeye (%25) düşmesi, ancak 48 ay üzerinde %85 üzerine çıktığının gösterildiği bir çalışmada 4-6 aydan küçük bebeklerin BoV' a karşı maternal antikolar nedeniyle korunduğu ve enfeksiyonların çoğunun erken çocukluk döneminde geçirildiği sonucuna varılmıştır (95,96).

Solunum yolu enfeksiyonlarında viral patojenlerin mevsimsel dağılımı iklim koşullarına bağlı olarak yıllara ve bölgelere göre değişir. Çalışmamızda RSV'nin kış aylarında, hMPV'nin kış sonunda, swH1N1'nin kış aylarında, CoV'un kış ve ilkbahar başında, PIV'in yaz ve ilkbahar aylarında, RV'nin kış ve ilkbahar başında yoğunlaştığı ancak her mevsimde görüldüğü saptanmıştır. Çin' de yapılan bir çalışmada ASYE' llerde RSV kış ve ilbaharda, influenza sonbahar ve kış aylarında, PIV yaz ve sonbaharda, EV yaz aylarında etken olarak saptanmış, RV için mevsimsel dağılım gösterilmemiştir (66).Türkiye'de çalışmamıza benzer şekilde mevsimsel dağılım bildirilmiştir (64).BoV enfeksiyonlarının mevsimsel dağılımının değerlendirildiği çalışmalarda Kore'de bahar aylarının sonları- yaz aylarının başında, Çin'de kış ve ilkbahar aylarında pik yaptığı, Fransa'da Kasım- Mart ayları arasında daha sık etken olarak saptandığı, Kanada'da virüs aktivitesinin tüm yıl boyunca sürdüğü bildirilmiştir (97-99). Bu çalışmada BoV vakalarının çoğunluğu Şubat ve Kasım aylarında yoğunlaşmıştır.

Bu çalışmada hastalara en sık bronkopnömoni, bunu takiben pnömoni ve bronşiyolit tanıları konulmuş, bronşiyolit, pnömoni ve bronkopnömoni olgularında en sık etken RSV olarak saptanmıştır. Diğer çalışmalarda RSV ve hMPV bronşiyolitle ilişkili, PIV ve influenzapnömoni ile ilişkili bulunmasına rağmen çalışmamızda RSV ve RV dışındaki diğer viral etkenlerin sayısı az olduğu için ilişkili olduğu klinik tablolarla ilgili yorum yapmanın zor olduğu düşünülmüştür (97, ,100-102). Türkiye'de yapılan bir

pediatrik çalışmada; RSV, RV ve hMPV'nin bronşiyolit ve bronkopnömonisi olan hastalarda etken olarak saptandığı ve bu etkenlerin ASYE etiyojisinde önemi vurgulanmıştır (64). Çalışmamızda RV pnömoni olgularının yaklaşık beşte birinde etken olarak saptanmasının yanında iki bronşiyolitli, altı pnömonili ve 15 bronkopnömonili hastada tek patojen olarak saptanması RV'nin ASYE ilişkili olduğuna dair daha önceki çalışmaları desteklemektedir (67, 103).

Çalışmamızda boğmaca benzeri öksürük etkenleri sıklık sırasına göre RSV, RV, PIV-3, CoV, BoV, swH1N1 ve PIV-4 olarak saptanmıştır. 1063 hastanın değerlendirildiği daha eski bir çalışmada boğmaca benzeri öksürüğün klasik olarak bilinen klamidy, üreaplazma etkenleri yanında %10 oranında RSV'nin etken olduğu viral kültür ile saptanmıştır (104).1971 yılında yapıldığı başka bir çalışmada boğmaca benzeri klinik bulguların en sık sorumlu olan virus AdV olarak bulunmuştur (105). Ancak boğmaca benzeri öksürüğün nedenlerinin araştırıldığı bir multiplex PCR çalışması yoktur. Çalışmamızda respiratuvar virüslerin bebeklerde boğmaca benzeri hastalığa neden olabileceği gösterilmiş olmasına rağmen, respiratuvar virüslerin diğer mikroorganizmaların rolünü araştıran detaylı araştırmaların ihtiyacı vardır.

Virüslerin neden olduğu alt solunum yolu hastalığında kliniğin ağırlığı viral etkenlere göre değişiklik gösterebilir. RSV ve RV enfeksiyonları ile hastalık ciddiyeti arasında ilişki olduğunu bildiren çalışmalar vardır (64,68). RSV ve influenza'nın karşılaştırıldığı bir çalışmada RSV'nin %31.45 hafif, %51.61 orta, %16.94 ağır solunum yolu semptomları ile seyrettiği, influenza A'nın %32.31 hafif, %53.58 orta, %16.94 ağır solunum yolu semptomları ile seyrettiği gösterilmiştir (93). Bizim çalışmamızda RSV % 31.5 hafif, % 59.2 orta ve % 9.3 ağır hastalık semptomları ile

seyretmiştir. Çalışmamızda influenza klinik ağırlık derecesi %83.3 orta ağırlıkta bulunmuştur. İnfluenza enfeksiyonunun orta ağırlıkta ASYE' ye neden olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (64). PIV' in diğer etkenlerle karşılaştırıldığında sıklıkla hafif ve orta ağırlıkta seyrettiği gösterilmiştir (64). Çalışmamızda da benzer olarak PIV enfeksiyonlarının hafif veya orta ağırlıkta seyrettiği saptanmıştır. Viral koenfeksiyonun hastalık ciddiyeti üzerindeki etkisini değerlendiren bazı çalışmalarda hastalık ciddiyetine etkisi olmadığı gösterilmekle birlikte koenfeksiyonların daha ciddi seyrettiğine dair çalışmalarda mevcuttur (64,66,67,106-108). Tek başına RSV enfeksiyonu ile karşılaştırıldığında RSV ile birlikte viral koenfeksiyon söz konusu olduğunda daha ağır solunum yolu hastalığı geliştiği gösterilmiştir (109). RSV-hMPV koenfeksiyonlarının tekli enfeksiyona göre daha ciddi seyrettiğini gösteren çalışmalar olmasına rağmen, farklı olmadığını gösteren çalışmalar da vardır (75, 110-112). Bir çalışmada BoV tekli ve koenfeksiyonları arasında da klinik ciddiyet açısından fark gösterilmemiştir (95). Çalışmamızda viral-viral miks enfeksiyonların hastalık ağırlık derecesini etkilemediği saptanmıştır. Ancak viral koenfeksiyonların hastalık ciddiyetini etkilediğini değerlendirmek için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Genel olarak WBC ve CRP, ASYE tanısında ve mikrobiyolojik etkenin tahmin edilmesinde değil, hastalık izleminde kullanılır. Ancak viral etkenlere göre WBC ve CRP' nin değerlendirildiği Türkiye' de yapılan bir çalışmada lökositöz ve CRP yüksekliği AdV ve RV enfeksiyonlarında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (64). İspanya' da yapılan bir çalışmada RV enfeksiyonlarında RSV enfeksiyonlarına göre daha yüksek WBC ve CRP değerleri görülmüştür (72). Çalışmamızda hMPV enfeksiyonlarında CRP diğer enfeksiyonlarından yüksek bulunmuştur ve WBC değerleri arasında fark gözlenmiştir. Türkiye' de yapılan akut bronşiyolit nedeniyle hastanede yatan 62 hastada tek virüsün etken olduğu enfeksiyonlar ve koenfeksiyonlar

karşılaştırıldığında WBC ve CRP düzeylerinde anlamlı fark görülmemiştir (94). Çalışmamızda ise RSV' nin koenfeksiyonla seyrettiğinde WBC ve CRP değerlerini yükselttiği saptanmıştır.

RSV' nin diğer etkenlerle karşılaştırıldığı bir çalışmada RSV' ye bağlı ASYE nedeniyle hastanede yatış süresi, hastalık ağırlığı ile ilişkili olarak diğer virüslerden daha uzun bulunmuştur (68). Diğer bir multipleks PCR çalışmasında; RSV' ye ek olarak RV, PIV ilişkili hastanede yatış süresi diğer etkenlere göre daha uzun bulunmuştur (64). BoV pozitif hastalarla negatif hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada pozitif olan hastaların hastanede yatış sürelerinin daha uzun olduğu görülmüştür (95). Çalışmamızda etkenlere göre hastaların yatış sürelerinin farklı olmadığı ve koenfeksiyonun yatış süresi uzatmadığı saptanmıştır..

Türk Toraks Derneği toplum kökenli pnömoni uzlaşısı raporunda üç aydan küçük ASYE' li bebeklerin hastaneye yatırılarak izlenmesi ve aksi kanıtlanana kadar bakteriyel pnömoni olarak kabul edilmesi önerilmektedir (59). Bakteriyel koenfeksiyonlar %30' a varan oranda viral ASYE' ye eşlik edebileceğinden, başlangıçta antibiyotik verilmeyen hastalarda klinik bozulma görülürse bakteriyel kopatojenden şüphelenmeli ve uygun tedavi başlanmalıdır (2,66) Çalışmamızda bakteriyel koenfeksiyon düşük bir oranda saptanmasına rağmen genel önerilerin ışığında hastaların hemen hepsi antibiyotik tedavisi almıştı. Retrospektif bir çalışma olması nedeniyle viral tanıdan sonra klinisyenlerin antibiyotik tedavisini kesmemesi bu bulgudan sorumlu olarak düşünülmüştür. Viral solunum yolu enfeksiyonu ile birlikte bakteriyel solunum yolu enfeksiyonunu bildiren çalışmalar çocuklarda henüz sınırlıdır. Çalışmamızda kan kültürü ile bakteriyel süperenfeksiyonun gösterildiği tüm hastalar RSV enfeksiyonu tanısı almıştı. Bu, RSV enfeksiyonu oranının yüksek olması ile ilişkili tesadüfi bir bulgu olabilir. Bir çalışmada pnömoni nedeni ile hastaneye yatırılmış 884 hastada 20'

sinde pozitif kan kültürü ve bunların19' unda *S.pneumoniae* bulunmuş ve eşlik eden etken RSV ve influenzaA virüs olarak saptanmıştır (72).



6. SONUÇLAR

Duyarlılığı ve özgünlüğü yüksek olan bir multipleks RT-PCR test paneli kullanılarak, 1ay- 5 yaş arası ASYE nedeni ile hastanede yatan çocuklar arasında, 12 aydan küçük olanlarda ve özellikle 1-3 ay arasında %86 oranında virüslerin etken olduğu gösterilmiştir. Bunun nedeni muhtemelen hasta grubunda 12 aydan küçük ve özellikle 1- 3 ay arasında bebeklerin çoğunluğu oluşturmaktadır,

RSV, ASYE' lerin yarısından sorumludur. ASYE' ye yol açan diğer virüsler sıklık sırasına göre RV, PIV, CoV, hMPV ve BoV'dur. Viral- viral koenfeksiyon beşte bire varan oranda ASYE' ye neden olabilir. RSV-RV koenfeksiyonunun birinci sıklıkta olması, her iki virüsün de pozitiflik oranının yüksek olmasıyla ilişkili olabilir,

RSV enfeksiyonu en sık bir yaşından önce özellikle 1-3 ay arasında, RV enfeksiyonu en sık 12-24 arasında ve BoV enfeksiyonu daha çok iki yaşından sonra görülür,

RSV kış aylarında, hMPV kış sonunda, swH1N1 kış aylarında, CoV kış ve ilkbahar başında PIV yaz ve ilkbahar aylarında, RV kış ve ilkbahar başında daha çok hastaneye yatış gerektiren ASYE nedeni olur, viral ASYE en sık bronkopnömoni, bunu izleyerek pnömoni ve bronşiyolit klinik tablolarında ortaya çıkabilir, ancak RSV ve RV dışındaki diğer virüslerin sayısı az olduğu spesifik viral etken ile ilişkili olduğu klinik kategoriler hakkında yorum yapmanın zor olduğu düşünülmüştür, sıklık sırasına göre RSV, RV, PIV-3, CoV, BoV, swH1N1 ve PIV-4 boğmaca benzeri öksürüğe neden olabilir,

RSV daha çok orta, sonra hafif, influenza büyük oranda orta, PIV daha çok hafif, sonra ağırlıkta hastalık tablosuyla seyredebilir. Koenfeksiyon hastalık ciddiyetini ve hastanede yatış süresini etkilemiyor olabilir, hMPV' nin nedeni olduğu ASYE' de

ortalama CRP diğer enfeksiyonlarından yüksektir. Tekli etkenlere göre beyaz küre değerlerine bakıldığında etkenler arasında fark vardır. RSV koenfeksiyonla seyrettiğinde WBC ve CRP değerlerini yükseltebilir, viral etkenler arasında hastanede yatış süresi farklı değil, viral- bakteriyel koenfeksiyonu sık olmadığından, hızlı viral tanıdan sonra ampirik antibiyotik tedavisi kesilebilir. Hastaneye yatış gerektiren ASYE' de, özellikle risk faktörü olanlarda ampirik olarak oseltamivir kullanılabilir, sonuçlarına varılmıştır.

Viral ASYE nin hızlı ve doğru tanısı, özellikle hastanede yatan hastalarda gereksiz antibiyotik kullanımını önlemek, hastane enfeksiyonlarına karşı gereken kontrol önlemlerini almak ve gerektiğinde spesifik bir antiviral tedavisi olanlarda bu tedavinin kullanılma olanağı sağladığı için önemlidir. Ayrıca viral tanının ortaya konuyor olması, bu konudaki bilgilerin artmasıyla yaşa ve mevsime göre etkenin tahmin edilmesini sağlar. Bu nedenlerle hastanede yatan ASYE' li bebek ve küçük çocuklarda multipleks RT- PCR ile spesifik tanı olanağının kullanılması önerilir.

7. KAYNAKLAR

1. Yılmaz G, Uzel N, Işık N, Uğur S, Aslan S, Badur S. Akut alt solunum yolu enfeksiyonu olan çocuklarda viral etkenler ve Respiratory Syncytial Virüs alt grupları. *İnfeksiyon Dergisi / Turkish Journal of Infection*. 2000; 14: 157-64.
2. Sandora TJ, Sectish T. Community- Acquired Pneumonia. In: Kliegman RM, Stanton B, St. Geme J, Schor NF, Behrman RE (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*, 19th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. 1474-79.
3. Biçer S, Küçük O, Giray T, Cöl D, Ciler Erdağ G, Gürol Y, Yılmaz G, VitriuelA. [Evaluation of clinical and laboratory findings of pediatric patients with adenovirus-associated respiratory tract infections]. *Mikrobiyol Bul*. 2013;47:295-304.
4. Ünüvar N, Mollahaliloğlu S., Yardım N., Türkiye Hastalık Yüğü Çalışması 2004, T.C. Sağlık Bakanlığı, Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü, 1. Basım, 2006, Aydoğdu Ofset Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti: Ankara. p. 1-56.
5. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, Akut Solunum Yolu İnfeksiyonu ve Ateşin Prevalansı ve Tedavisi, 2004, Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü: Ankara: Türkiye. p. 136-9.
6. WHO. The World Health Report 2005: Redesigning child care: Survival, growth and

development. Geneva: World Health Organization, 2005;127-43.

7. WHO. Levels and trends in child mortality 2012
http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/levels_trends_child_mortality_2012/en/
8. Henrickson K., Viral pneumonia in children. *Sem Pediatr Infect Dis*, 1998; 9: 217-33.
9. Somer A, Çalışkan B. Acute Bronchiolitis. *Turkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2011;7(4):62-7
10. DSÖ: Integrated Management of Childhood Illness. 2003.
11. Payne CB. Bronchiolitis in Pediatric Respiratory Disease: Diagnosis and Treatment Eds. Hilman BC WB Saunders Company, Philadelphia 1993; 205-218.
12. La Via WV, Marks MI, Stutman HR. Respiratory syncytial virus puzzle: Clinical features, pathophysiology, treatment and prevention. *J Pediatr* 1992; 121:4: 503-10.
13. Walsh EE, Mc Connochie KM, Long CE, Hall CB. Severity of respiratory syncytial virus is related to virus strain. *J Infect Dis* 1997; 175: 814-20.
14. Jalowayski AA, Walpita P, Puryear BA, Connor JD. Rapid detection of

respiratory syncytial virus in nasopharyngeal specimens obtained with rhinoprobe scraper. *J Clin Microbiol*, 1990;28: 738-9.

15. Storch GA. Respiratory syncytial virus In: Long S.S., Pickering LK., Prober CG. (eds.) *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases* 1st. Edition Churchill Livingstone 1997; 1247-54.
16. Respiratory syncytial virus In: *Report of the Committee on Infectious Diseases (Red Book)* 24 th. Edition 1997; 443-7.
17. Karaivanova GM: Viral respiratory infections and their role as a public health problem in tropical countries, *Afr J Med Sci* 1995; 24: 1.
18. Walsh EE, Mc Conochie KM, Long CE, Hall CB,. Severity of respiratory syncytial virus infection is related to virus strain. *J. Infect. Dis.* 1997; 175: 814-20.
19. Mlinaric-Galinovic G, Chonmaitree T, Cane PA, Pringle CR, Ogra PL. Antigenic diversity of respiratory syncytial virus subgroup B strains circulating during a community outbreak of infection. *J. Med. Virol.* 1994; 42: 380-4.
20. Hall C, Geiman J, Douglas RG. Possible transmission by fomites of respiratory syncytial virus. *J Infect Dis*, 1980;141:98-102.
21. Collins CL, Pollard AJ. Respiratory Syncytial virus Infections in children and adults, *Journal of infection* 2002; 10–17.

22. Hall CB, Hall WJ. Bronchiolitis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. (eds) Principles and Practice of Infectious Diseases 4 th. Edition Churchill Livingstone 1995; p 612-9.
23. Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, Tenover FC, Yolken RH. Manual of Clinical Microbiology, 7th Ed. Washington, D.C.:American Society for Microbiology Press 1999; 942-58.
24. Brief Reports. Recovery of respiratory syncytial virus from stethoscopes by conventional viral culture and polymerase chain reaction. Ped. Inf. Dis. J 1999; 18: 164-5.
25. Collins PL, McIntosh K, Chanock RM. Respiratory Syncytial Virus. In: Fields Virology. Eds: Fields BN, Knipe DM, Howley PM. 3th edition. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1996; 1313-51.
26. Steiner RW. Treating Acute Bronchiolitis Associated with RSV, Am FamPhysician 2004; 69:325–30.
27. Payne CB Bronchiolitis in Pediatric Respiratory Disease: Diagnosis and Treatment Eds. Hilman BC WB Saunders Company, Philadelphia 1993; 205- 18.
28. Skoner D, Caliguiri L. The Wheezing Infant, Pediatr Clin North Am.1993; 1011-30.

29. Steiner RW: Treating acute bronchiolitis associated with RSV, *Am FamPhysician* 2004; 69: 325–30.
30. Somers C.C, Ahmad N, Mejias A, Buckingham S.C, Carubelli C, Katz K, et al. Effect of dexamethasone on respiratory syncytial virus-induced lung inflammation in children: results of a randomized, placebo controlled clinical trial. *Pediatr Allergy Immunol* 2009;20: 477-85.
31. Scarfone R.J: Controversies in the treatment of bronchiolitis, *Curr Opin Pediatr* 2005; 17: 62–6.
32. Mallory GB, Motoyama EK, Koumbourlis AC, Mutich RL, Nakayama DK. Bronchial reactivity in infants in acute respiratory failure with viral bronchiolitis, *Pediatr Pulmonol* 1989; 6: 253–9.
33. Flores G, Horwitz RI: Efficacy of B2 agonists in bronchiolitis: A reappraisal and meta-analysis, *Pediatrics* 1997; 100: 233–9.
34. Meissner HC, Hall CB. Respiratory syncytial virus. In: Feigin RD, Cherry J, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL, eds. *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, 7th ed. Philadelphia: Elsevier;2014: 2407-34.
35. Centers for Diseases Control and Prevention. Guideline for hand hygiene in healthcare settings. Recommendations of the Health Care Infections Control

Practises Advisory Committee. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2002;51:1.

36. Simoes EA. Respiratory syncytial virus and subsequent lower respiratory tract infections in developing countries: A new twist to an old virus. JPediatr 1999; 135: 657-1.
37. Dawood FS, Subbarao K, Fiore AE. Influenza Viruses. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, 4 th ed. Livingstone:Elsevier;2012: 1149-59.
38. Hacimustafaoğlu M. Influenza and Parainfluenza Virüs Infections in Children. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2010; 6:24-31.
39. Salman N, Hancerli Törün S. Influenza. Turkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2011; 7:116-22.
40. Wright PF, Webster RG: Orthomyxoviruses: Fields virology. Fields BN, Knipe DM, Howley PM (eds). 4 rd edition. Philadelphia, PA: Lippincott, 2001, P: 1487-581.
41. Artuk Çiğdem: influenza Virusları: Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Ustaçelebi Ş, Güneş kitapevi. 1999, S: 919-35.
42. Campbell AJP, Wright PF. Parainfluenza Viruses. In: Kliegman RM, Stanton B, St. Geme J, Schor NF, Behrman RE (eds). Nelson Textbook of Pediatrics, 19th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012; 1125-26.

43. Wright PF. Parainfluenza Viruses. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (eds). Mandell, douglas, and Bennett's Principles and Practise of Infectious Disease, 7th ed. Livingstone: Elsevier;2010: 2195-99.
44. Denison MR. Coronaviruses. In: Kliegman RM, Stanton B, St. Geme J, Schor NF, Behrman RE (eds). Nelson Textbook of Pediatrics, 19th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012: 1134e1-5.
45. McIntosh K, Perlman S. Coronaviruses, Including Severe Acute Respiratory (SARS)- Associated Coronavirus. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (eds). Mandell, douglas, and Bennett's Principles and Practise of Infectious Disease, 7th ed. Livingstone: Elsevier;2010: 2187-93.
46. Crowe JE. Human Metapneumovirus.In: Kliegman RM, Stanton B, St. Geme J, Schor NF, Behrman RE (eds). Nelson Textbook of Pediatrics, 19th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012: 1129- 31.
47. Williams JV, Crowe JE.Human Metapneumovirus.In: Long SS, Pickering LK, Prober CG. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, 4 th ed. Livingstone:Elsevier;2012: 1134-37.
48. Falsey A. Human Metapneumovirus.In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (eds). Mandell, douglas, and Bennett's Principles and Practise of Infectious Disease, 7th ed. Livingstone: Elsevier;2010: 2223-7.

49. Allen UD, Demmler GJ. Adenoviruses. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, 4 th ed. Livingstone:Elsevier;2012: 1067-71.
50. Rhee EG, Barouch DH. Adenoviruses. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (eds). Mandell, douglas, and Bennett's Principles and Practise of Infectious Disease, 7th ed. Livingstone: Elsevier;2010: 2027-33.
51. Williams JV. Adenoviruses. In: Kliegman RM, Stanton B, St. Geme J, Schor NF, Behrman RE (eds). Nelson Textbook of Pediatrics, 19th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012: 1131-3.
52. Kathryn Miller E, Williams JV. Rhinoviruses. In: Kliegman RM, Stanton B, St. Geme J, Schor NF, Behrman RE (eds). Nelson Textbook of Pediatrics, 19th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012: 1133-4.
53. Pappas DE, Owen Hendley J. Rhinoviruses. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, 4 th ed. Livingstone:Elsevier;2012: 1186-7.
54. Turner RB. Rhinovirus. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (eds). Mandell, douglas, and Bennett's Principles and Practise of Infectious Disease, 7th ed. Livingstone: Elsevier;2010:2389-98.

55. Brown KE. Human Parvoviruses, Including Parvovirus B19 and Human Bocavirus. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (eds). Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease, 7th ed. Livingstone: Elsevier;2010: 2087-95.
56. Esposito S, Rahamat-Langendoen J, Ascolese B, Senatore L, Castellazzi L, Niesters HG. Pediatric parechovirus infections. J Clin Virol. 2014; 60:84-9.
57. Harvala H, Simmonds P. Human parechoviruses: biology, epidemiology and clinical significance. J Clin Virol 2009;45:1-9.
58. Modlin JF. Coxsackieviruses, Echoviruses, Newer Enteroviruses, and Parechoviruses. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (eds). Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease, 7th ed. Livingstone: Elsevier;2010: 2353-65.
59. Sener D, Akcakaya N. Community-Acquired Pneumonia in Children. Turkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2011; 7:51-7.
60. Mahony JB, Blackhouse G, Babwah J, et al. Cost analysis of multiplex PCR testing for diagnosing respiratory virus infections. J Clin Microbiol 2009; 47: 2812-7.
61. Mahony JB. Detection of respiratory viruses by molecular methods. Clin Microbiol Rev 2008; 21: 716-47.

62. Bierbaum S, Forster J, Berner R, Rucker G, Rohde G, Neumann-Haefelin D, Panning M; CAPNETZ study group. Detection of respiratory viruses using a multiplex real-time PCR assay in Germany, 2009/10. *Arch Virol.* 2014; 159:669-76.
63. Anderson TP, Werno AM, Barratt K, Mahagamasekera P, Murdoch DR, Jennings LC. Comparison of four multiplex PCR assays for the detection of viral pathogens in respiratory specimens. *J Virol Methods.* 2013; 191:118-21.
64. Bicer S, Giray T, Çöl D, Erdağ GÇ, Vitrinel A, Gürol Y, Çelik G, Kaspar C, Küçük Ö. Virological and clinical characterizations of respiratory infections in hospitalized children. *Ital J Pediatr.* 2013; 27;39:22.
65. Singh AK, Jain A, Jain B, Singh KP, Dangi T, Mohan M, Dwivedi M, Kumar R, Kushwaha RA, Singh JV, Mishra AC, Chhaddha MS. Viral aetiology of acute lower respiratory tract illness in hospitalised paediatric patients of a tertiary hospital: one year prospective study. *Indian J Med Microbiol.* 2014; 32:13-8.
66. Lu Y, Wang S, Zhang L, Xu C, Bian C, Wang Z, Ma Y, Wang K, Ma L, Meng C, Ni C, Tong J, Li G, Han J. Epidemiology of human respiratory viruses in children with acute respiratory tract infections in Jinan, China. *Clin Dev Immunol.* 2013; 2013:210490. doi: 10.1155/2013/210490.

67. Bonzel L, Tenenbaum T, Schrotten H, Schildgen O, Schweitzer-Krantz S, Adams O. Frequent detection of viral coinfection in children hospitalized with acute respiratory tract infection using a real-time polymerase chain reaction. *Pediatr Infect Dis J.* 2008 Jul; 27:589-94.
68. Falkenstein-Hagander K, Månsson AS, Redmo J, Nilsson Wimar P, Widell A. Viral aetiology and clinical outcomes in hospitalised infants presenting with respiratory distress. *Acta Paediatr.* 2014; 103:625-9.
69. Ju X, Fang Q, Zhang J, Xu A, Liang L, Ke C. Viral etiology of influenza-like illnesses in Huizhou, China, from 2011 to 2013. *Arch Virol.* 2014 Mar 9. [Epub ahead of print]
70. Ren L, Gonzalez R, Xu J, Xiao Y, Li Y, Zhou H, Li J, Yang Q, Zhang J, Chen L, Wang W, Vernet G, Paranhos-Baccalà G, Wang Z, Wang J. Prevalence of human coronaviruses in adults with acute respiratory tract infections in Beijing, China. *J Med Virol.* 2011; 83:291-7.
71. Monto AS. Viral respiratory infections in the community: epidemiology, agents, and interventions. *Am J Med.* 1995; 29: 24S-27S.
72. García-García ML, Calvo C, Pozo F, Villadangos PA, Pérez-Breña P, Casas I. Spectrum of respiratory viruses in children with community-acquired pneumonia. *Pediatr Infect Dis J.* 2012; 31:808-13.

73. Richard N, Komurian-Pradel F, Javouhey E, Perret M, Rajoharison A, Bagnaud A, Billaud G, Vernet G, Lina B, Floret D, Paranhos-Baccalà G. The impact of dualviral infection in infants admitted to a pediatric intensive care unit associatedwith severe bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J.* 2008; 27:213-7.
74. Greensill J, McNamara PS, Dove W, Flanagan B, Smyth RL, Hart CA. Humanmetapneumovirus in severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Emerg Infect Dis.* 2003; 9:372-5.
75. Bharaj P, Sullender WM, Kabra SK, Mani K, Cherian J, Tyagi V, Chahar HS, Kaushik S, Dar L, Broor S. Respiratory viral infections detected by multiplex PCR among pediatric patients with lower respiratory tract infections seen at an urban hospital in Delhi from 2005 to 2007. *Virol J.* 2009; 26;6:89.
76. Freymuth F, Vabret A, Cuvillon-Nimal D, Simon S, Dina J, Legrand L, Gouarin S, Petitjean J, Eckart P, Brouard J. Comparison of multiplex PCR assays and conventional techniques for the diagnostic of respiratory virus infections in children admitted to hospital with an acute respiratory illness. *J Med Virol.* 2006; 78:1498-504.
77. Pierangeli A, Gentile M, Di Marco P, Pagnotti P, Scagnolari C, Trombetti S, LoRusso L, Tromba V, Moretti C, Midulla F, Antonelli G. Detection and typing by molecular techniques of respiratory viruses in children hospitalized for acute respiratory infection in Rome, Italy. *J Med Virol.* 2007; 79:463-8.

78. Singleton RJ, Bulkow LR, Miernyk K, DeByle C, Pruitt L, Hummel KB, Bruden D, Englund JA, Anderson LJ, Lucher L, Holman RC, Hennessy TW. Viral respiratory infections in hospitalized and community control children in Alaska. *J Med Virol.* 2010 ;82:1282-90.
79. <http://www.cdc.gov/rsv/research/us-surveillance.html>, erişim tarihi 08.07.2014
80. Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA, Auinger P, Griffin MR, Poehling KA, Erdman D, Grijalva CG, Zhu Y, Szilagyi P. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N Engl J Med.* 2009; 360:588-98.
81. Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, Dherani M, Madhi SA, Singleton RJ, O'Brien KL, Roca A, Wright PF, Bruce N, Chandran A, Theodoratou E, Sutanto A, Sedyaningsih ER, Ngama M, Munywoki PK, Kartasasmita C, Simões EA, Rudan I, Weber MW, Campbell H. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2010; 375:1545-55.
82. Paramore LC, Ciuryla V, Ciesla G, Liu L. Economic impact of respiratory syncytial virus-related illness in the US: an analysis of national databases. *Pharmacoeconomics.* 2004;22:275-84.
83. Paranhos-Baccalà G, Komurian-Pradel F, Richard N, Vernet G, Lina B, Floret D. Mixed respiratory virus infections. *J Clin Virol.* 2008; 43:407-10.

84. Hatipoğlu N, Somer A, Badur S, Unüvar E, Akçay-Ciblak M, Yekeler E, Salman N, Keser M, Hatipoğlu H, Siraneci R. Viral etiology in hospitalized children with acute lower respiratory tract infection. *Turk J Pediatr.* 2011; 53:508-16.
85. Papadopoulos NG, Moustaki M, Tsofia M, Bossios A, Astra E, Prezerakou A, Gourgiotis D, Kafetzis D. Association of rhinovirus infection with increased disease severity in acute bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 165:1285-9.
86. Guittet V, Brouard J, Vabret A, Lafay F, Guillois B, Duhamel JF, Freymuth F. [Rhinovirus and acute respiratory infections in hospitalized children. Retrospective study 1998-2000]. *Arch Pediatr.* 2003; 10:417-23. French.
87. Xiao NG, Zhang B, Duan ZJ, Xie ZP, Zhou QH, Zhong LL, Gao HC, Ding XF, Zeng SZ, Huang H, Hou YD. [Viral etiology of 1165 hospitalized children with acute lower respiratory tract infection]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2012; 14:28-32. Chinese.
88. Qu XW, Duan ZJ, Qi ZY, Xie ZP, Gao HC, Liu WP, Huang CP, Peng FW, Zheng LS, Hou YD. Human bocavirus infection, People's Republic of China. *Emerg Infect Dis.* 2007; 13:165-8.
89. Aslan SS, Yılmaz G. Akut solunum yolu infeksiyonlu çocuklarda adenovirus infeksiyonu insidansının saptanması. *Turk Mikrobiyol Cem Derg* 2001; 31: 242-4.

90. Beka H, Kilic A, Unuvar E, Onel M, Oguz F, Sidal M, Aslan S, Bozkaya E, Badur S, Agacfidan A. Frequency of common viruses in etiology of acute respiratorytract infections. *Indian J Pediatr.* 2013; 80:91-6.
91. Piralla A, Furione M, Rovida F, Marchi A, Stronati M, Gerna G, et al. Human parechovirus infections in patients admitted to hospital in Northern Italy, 2008–2010. *J Med Virol* 2012;84:686–90.
92. Harvala H, Robertson I, McWilliam Leitch EC, Benschop K, Wolthers KC, Templeton K, et al. Epidemiology and clinical associations of human parechovirus respiratory infections. *J Clin Microbiol* 2008;46:3446–53.
93. Rahman MM, Wong KK, Hanafiah A, Isahak I. Influenza and Respiratory Syncytial viral infections in Malaysia: Demographic and Clinical perspective. *Pak J Med Sci.* 2014 ; 30:161-5.
94. Uyar M, Kuyucu N, Tezcan S, Aslan G, Tasdelen B. [Determination of thefrequency of human bocavirus and other respiratory viruses among 0-2 years agegroup children diagnosed as acute bronchiolitis]. *Mikrobiyol Bul.* 2014; 48:242-58.
95. Ahn JG, Choi SY, Kim DS, Kim KH. Human bocavirus isolated from children withacute respiratory tract infections in Korea, 2010-2011. *J Med Virol.* 2014 Jan 4. doi: 10.1002/jmv.23880. [Epub ahead of print]

96. Kahn JS, Kesebir D, Cotmore SF, D'Abramo A Jr, Cosby C, Weibel C, Tattersall P. Seroepidemiology of human bocavirus defined using recombinant virus-like particles. *J Infect Dis.* 2008; 198:41-50.
97. Choi EH, Lee HJ, Kim SJ, Eun BW, Kim NH, Lee JA, Lee JH, Song EK, Kim SH, Park JY, Sung JY. The association of newly identified respiratory viruses with lower respiratory tract infections in Korean children, 2000-2005. *Clin Infect Dis.* 2006;43:585-92.
98. Brieu N, Guyon G, Rodière M, Segondy M, Foulongne V. Human bocavirus infection in children with respiratory tract disease. *Pediatr Infect Dis J.* 2008; 27:969-73.
99. Bastien N, Chui N, Robinson JL, Lee BE, Dust K, Hart L, Li Y. Detection of human bocavirus in Canadian children in a 1-year study. *J Clin Microbiol.* 2007; 45:610-3.
100. Thomazelli LM, Vieira S, Leal AL, Sousa TS, Oliveira DB, Golono MA, Gillio AE, Stwien KE, Erdman DD, Durigon EL. Surveillance of eight respiratory viruses in clinical samples of pediatric patients in southeast Brazil. *J Pediatr (Rio J).* 2007; 83:422-8.
101. Williams JV, Harris PA, Tollefson SJ, Halburnt-Rush LL, Pingsterhaus JM, Edwards KM, Wright PF, Crowe JE Jr. Human metapneumovirus and lower respiratory tract disease in otherwise healthy infants and children. *N Engl J Med.* 2004; 350:443-50.

102. Ebihara T, Endo R, Kikuta H, Ishiguro N, Ishiko H, Hara M, Takahashi Y, Kobayashi K. Human metapneumovirus infection in Japanese children. *J Clin Microbiol.* 2004; 42:126-32.
103. Arden KE, McErlean P, Nissen MD, Sloots TP, Mackay IM. Frequent detection of human rhinoviruses, paramyxoviruses, coronaviruses, and bocavirus during acute respiratory tract infections. *J Med Virol.* 2006; 78:1232-40.
104. Ferrer A, Calicó I, Manresa JM, Andreu A, Moraga F, Valle I. [Microorganisms isolated in cases of pertussis-like syndrome]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2000; 18:433-8.
105. Pereira MS, Candeias JA. The association of viruses with clinical pertussis. *J Hyg (Lond).* 1971; 69:299-403.
106. van Woensel JB, Bos AP, Lutter R, Rossen JW, Schuurman R. Absence of human metapneumovirus co-infection in cases of severe respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Pulmonol.* 2006; 41:872-4.
108. Nishimura N, Nishio H, Lee MJ, Uemura K. The clinical features of respiratory syncytial virus: lower respiratory tract infection after upper respiratory tract infection due to influenza virus. *Pediatr Int.* 2005; 47:412-6.

109. Harada Y, Kinoshita F, Yoshida LM, Minh le N, Suzuki M, Morimoto K, Toku Y, Tomimasu K, Moriuchi H, Ariyoshi K. Does respiratory virus coinfection increase the clinical severity of acute respiratory infection among children infected with respiratory syncytial virus? *Pediatr Infect Dis J.* 2013; 32:441-5.
110. Foulongne V, Guyon G, Rodière M, Segondy M. Human metapneumovirus infection in young children hospitalized with respiratory tract disease. *Pediatr Infect Dis J.* 2006; 25:354-9.
111. Semple MG, Cowell A, Dove W, Greensill J, McNamara PS, Halfhide C, Shears P, Smyth RL, Hart CA. Dual infection of infants by human metapneumovirus and human respiratory syncytial virus is strongly associated with severe bronchiolitis. *J Infect Dis.* 2005; 191:382-6.
112. Wilkesmann A, Schildgen O, Eis-Hübinger AM, Geikowski T, Glatzel T, Lentze MJ, Bode U, Simon A. Human metapneumovirus infections cause similar symptoms and clinical severity as respiratory syncytial virus infections. *Eur J Pediatr.* 2006; 165:467-75.