

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

VİRAL ALT SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONU TANISIYLA YATARAK TEDAVİ
EDİLEN HASTALARIN KLİNİK, LABORATUAR VE RADYOLOJİK
BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. NİHAL AKTAŞ

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2013

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

VİRAL ALT SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONU TANISIYLA YATARAK TEDAVİ
EDİLEN HASTALARIN KLİNİK, LABORATUAR VE RADYOLOJİK
BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. NİHAL AKTAŞ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: PROF. DR. VESİLE MELTEM ENERĞİN

KONYA, 2013

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlık dönemindeki ilgi ve yardımlarını gördüğüm, tezimin hazırlanmasında emekleri olan, Doç. Dr Sevgi PEKCAN, Prof. Dr. Kemal ÖDEV ve Prof. Dr. Hüseyin ÇAKSEN'e,

Asistanlık sürem boyunca klinik bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocalarım ve uzman hekimlerime,

Zorlu eğitim süreci boyunca anlayış ve uyum içinde çalıştığım asistan ve uzman arkadaşlarıma, hemşire ve yardımcı personel arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca yanımda olan ve beni yetiştiren sevgili annem Fatma Aktaş ve babam Hikmet Aktaş'a, en değerli varlıklarım olan kardeşlerim Semra, Kenan Ali, Zübeyde, Gizem ve Mustafa Aktaş'a ve kardeş bildiğim arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Kasım 2013

Dr. Nihal Aktaş

ÖZET

VİRAL ALT SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONU TANISIYLA YATIRILARAK TEDAVİ EDİLEN HASTALARIN KLİNİK, LABORATUAR VE RADYOLOJİK BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Nihal Aktaş, Uzmanlık Tezi, Konya, 2013

Amaç: Alt solunum yolu enfeksiyonu tanısıyla yatarak tedavi gören hastaların klinik, laboratuvar, radyolojik bulguların değerlendirilmesi, tespit edilen viral etkenlerin ve etkenlerin mevsimsel dağılımının incelenmesi.

Yöntem: Çalışmaya Aralık 2010-Haziran 2013 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Hastalıkları Kliniği'nde yatırılarak izlenen 785 hasta nın verileri retrospektif olarak incelendi. Olguların demografik, klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguları kaydedildi. Hastaların nazofarengeal aspiratları virüs çalışmaları için toplandı ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemleri ile çalışıldı.

Bulgular: Çalışmamıza dahil edilen hastaların 329'unda (%41.9) bir veya birden fazla viral etken tespit edildi. Çalışmamızda en sık respiratuvar sinsityal virüs tip B (RSV B) (%41), rhinovirüs (%15,5) ve RSV A (%12,8) virüsleri izole edildi. Ayrıca 28 (8,5%) hastada birden fazla viral etken tespit edildi. Ayrıca virüslerin yaş gruplarına ve mevsimlere göre dağılımında farklılıklar kaydedildi. Viral bir etken tespit edilen hastalarda edilmeyenlere göre lökosit, nötrofil ve hastanede yatış süresi istatistiksel açıdan anlamlı derecede düşük saptandı ($p<0,05$). Ancak bu iki grup arasında C reaktif protein (CRP) değerleri açısından anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p=0,906$). Viral etken tespit edilen hastaların büyük bir bölümünde (%68) akciğer grafisinin normal olduğu görüldü.

Sonuç: RSV, rhinovirüs ve influenza A Türk toplumunda çocukluk çağı pnömonilerinde önemli bir yere sahiptir. Geçirilen miks enfeksiyonlar hastalığın şiddetiyle ilişkili değildir. Viral etkenlere bağlı ASYE'nin tanısında CRP ve radyolojik bulguların kullanımının güvenilirliği açısından daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Çocuk, solunum yolu, viral etkenler, bronşiolit, pnömoni, respiratuvar sinsityal virüs.

ABSTRACT

EVALUATION OF THE CLINICAL, LABORATORY AND RADIOLOGICAL FINDINGS IN HOSPITALISED PATIENTS DIAGNOSED WITH LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

Dr. Nihal Aktaş, Doctoral Thesis, Konya, 2013

Aim: The evaluation of the clinical, laboratory and radiological findings of the hospitalised-treated patients diagnosed with lower respiratory tract infections, identifying viral agents and investigating seasonal distribution of agents.

Method: This study was a retrospective chart review of 785 patients who were diagnosed with acute lower respiratory tract infection between December 2010-June 2013 in Department of Pediatrics, Necmettin Erbakan University Meram Faculty. Demographic, clinical, laboratory and radiological findings were recorded. Nasopharyngeal aspirates of patients were studied by polymerase chain reaction (PCR) method.

Result: One or more viral agents were detected in 329 (41,9%) patients included in the study. Respiratory syncytial virus B (RSV B) (41%), rhinovirus (15,5%) and with RSV (12,8%) were most frequently isolated. In addition, multiple viral agents were detected in 28 patients (8,5%). Furthermore, the study showed the differences of viruses distribution according to seasons and age groups. Levels of leukocytes, neutrophils and hospitalization period were significantly lower in patients with detected a viral agent than not detected a viral agent ($p < 0,05$). However, no significant difference was found for CRP levels between the two groups ($p = 0,906$). Chest radiographs were normal in a large part of patients identified viral agents (68%).

Conclusion: RSV, rhinovirus and influenza A are crucial for childhood pneumonias in Turkish society. Mixed infections are not associated with disease severity. More studies are needed for reliability of CRP and radiological findings in diagnosis lower respiratory tract infections causing viral agents.

Keywords: Children, respiratory tract, viral agents, bronchiolitis, pneumonia, respiratory syncytial virus.

İÇİNDEKİLER

| | <u>Sayfa</u> |
|----------------------|--------------|
| TEŞEKKÜR | iii |
| ÖZET | iv |
| ABSTRACT | v |
| İÇİNDEKİLER | vi |
| TABLolar DİZİNİ | vii |
| ŞEKİLLER DİZİNİ | viii |
| SİMGE VE KISALTMALAR | ix |
| 1.GİRİŞ VE AMAÇ | 1 |
| 2.GENEL BİLGİLER | 2 |
| 3.GEREÇ VE YÖNTEMLER | 28 |
| 4.BULGULAR | 29 |
| 5.TARTIŞMA | 47 |
| 6.SONUÇLAR | 55 |
| 7. KAYNAKLAR | 57 |

TABLolar DİZİNİ

| | <u>Sayfa</u> |
|--|--------------|
| Tablo 2.1: Gelişmiş Ülkelere Spesifik Patojenlerle İlgili Prospektif Çalışmalar | 5 |
| Tablo 2.2: Akut Bronşiolitte Klinik Ciddiyet Sınıflaması | 13 |
| Tablo 4.1: Hastaların Yaş ve Cinsiyete Göre Dağılımı | 29 |
| Tablo 4.2: Virüslerin Yaş Gruplarına Göre Dağılımı | 30 |
| Tablo 4.3: Eşlik Eden Hastalıklar | 31 |
| Tablo 4.4: Virüslerin Mevsimsel Dağılımı | 33 |
| Tablo 4.5: Hastaların Başvuru Şikayetlerine Göre Dağılımı | 41 |
| Tablo 4.6: Birden Fazla Viral Etken İzole Edilen Hastaların Dağılımı | 42 |
| Tablo 4.7: Hastaların Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması | 43 |
| Tablo 4.8: Virüs Tespit Edilen ve Edilmeyen Hastalarda Yatış, Yoğun Bakımda Kalış ve Ventilatörde Kalış Süreleri | 45 |
| Tablo 4.9: Virüs Tespit Edilen Hastaların Yatış ve Yoğun Bakımda Kalış Sürelerinin Karşılaştırılması | 45 |
| Tablo 4.10: Yaş Gruplarına Göre Yatış Sürelerinin Değerlendirilmesi | 46 |
| Tablo 4.11: Birden Fazla Viral Etken Tespit Edilen Hastalarda Yatış, Yoğun Bakımda Kalış ve Mekanik Ventilatörde Kalış Süreleri | 47 |

ŞEKİLLER DİZİNİ

| | <u>Sayfa</u> |
|--|--------------|
| Şekil 4.1. Astım Tanılı Hastalarda Viral Etkenlerin Görülme Oranları | 31 |
| Şekil 4.2: Viral Etkenlerin Dağılımı | 32 |
| Şekil 4.3: RSV A'nın Mevsimsel Dağılım Grafiği | 34 |
| Şekil 4.4: RSV B'nin Mevsimsel Dağılım Grafiği | 34 |
| Şekil 4.5: İnfluenza A'nın Mevsimsel Dağılım Grafiği | 35 |
| Şekil 4.6: İnfluenza B'nin Mevsimsel Dağılım Grafiği | 35 |
| Şekil 4.7: PIV-1'in Mevsimsel Dağılım Grafiği | 36 |
| Şekil 4.8: PIV-3'ün Mevsimsel Dağılım Grafiği | 36 |
| Şekil 4.9: PIV-2'nin Mevsimsel Dağılım Grafiği | 37 |
| Şekil 4.10: Rhinovirüs'ün Mevsimsel Dağılım Grafiği | 37 |
| Şekil 4.11: HMPV'nin Mevsimsel Dağılım Grafiği | 38 |
| Şekil 4.12: HCoV 229E/NL63'ün Mevsimsel Dağılım Grafiği | 38 |
| Şekil 4.13: HCoV OC43/HKU1'in Mevsimsel Dağılım Grafiği | 39 |
| Şekil 4.14: HBoV'ün Mevsimsel Dağılım Grafiği | 39 |
| Şekil 4.15: Ad'ün Mevsimsel Dağılım Grafiği | 40 |
| Şekil 4.16: RSV A, RSV B ve Rhinovirüs'ün Aylara Göre Dağılımlarının Karşılaştırılması | 40 |
| Şekil 4.17: Viral Etken Tespit Edilen Hastaların Akciğer Grafiğine Göre Dağılımı | 44 |

SİMGELER VE KISALTMALAR

| | |
|------|--|
| Ad | Adenovirüs |
| ARDS | Akut Respiratuvar Distres Sendromu |
| ASYE | Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu |
| CDC | Centers for Disease Control and Prevention |
| CRP | Serum C-reaktif Proteini |
| DSÖ | Dünya Sağlık Örgütü |
| HA | Hemaglütinin |
| HBoV | Bocavirüs |
| HCoV | Coronavirüs |
| HMPV | Metapnömovirüs |
| HRV | Rhinovirüs |
| NA | Nörominidaz |
| PIV | Parainfluenza Virüs |
| RSV | Respiratuar Sinsityal Virüs |
| SARS | Severe Acute Respiratory Syndrome |
| TKS | Tam kan sayımı |
| ÜSYE | Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu |

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Akut alt solunum yolu enfeksiyonları (ASYE) tüm dünyada çocuklarda mortalite ve morbiditenin en önemli nedenidir. Dünya sağlık örgütü'nün (DSÖ) 2010 yılı verilerine göre tüm dünyada 5 yaş altında yaklaşık 1,3 milyon çocuk pnömoni nedeniyle hayatını kaybetmiştir (Liu ve ark 2012). Ayrıca ASYE tüm dünyada hastaneye yatışların en sık nedenidir (Sung ve ark 2011).

Özellikle konjenital kalp hastalığı, kronik akciğer hastalığı ve immün yetmezliği olanlar ASYE için yüksek risk grubundadır (Kocabaş ve ark 2002).

ASYE tanısı özellikle hastanın yaşı, başvuru semptomları ve fizik muayene bulguları ile konur. Epidemiyolojik, klinik ve radyolojik bulgular ise etyoloji hakkında bize bilgi verebilir. Etiyolojiye yönelik bazı mikrobiyolojik tetkikler kullanılmaktadır. Ancak çocuk yaş grubunda viral etkenler ASYE'lerin en önemli sebepleridir (Ünüvar ve ark 2009). Viral etkenlerin tanısı için ise nazofarengeal sürüntü örneklerinde PCR ile viral etkenin belirlenmesi günümüzde sık kullanılan bir yöntemdir (Stempel ve ark 2009).

Etyolojiye yönelik yapılacak çalışmalardan bir diğeri de akut faz reaktanları diye adlandırdığımız lökosit sayısı, serum C-reaktif proteini (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı ve prokalsitonin değerleridir (Bradley ve ark 2011).

Çocuklarda ASYE'lerinin yayılımını azaltmada en önemli strateji, viral enfeksiyonların hızlı tanı ve tedavisi ve konuyla ilgili sağlık çalışanlarının eğitimidir. Viral enfeksiyonların hızlı tanısı ekonomik açıdan da büyük önem taşımaktadır. Bu şekilde gereksiz antibiyotik kullanımı önlenir, hastane içi yayılımları engellemek amaçlı önlemler alınabilir ve gerekli tedavi uygulanarak hastanede yatış süresi kısalabilir. Böylece gereksiz ilaç kullanımı azalacağı gibi buna bağlı olarak yan etki görülme ve direnç gelişim risklerinde de azalmaya sebep olacaktır. Bu da beraberinde sağlık harcamalarında azalmayı getirecektir.

Bu çalışma 2010 Aralık-2013 Haziran ayları arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda viral ASYE düşünülerek yatırılarak takip edilen 0-18 yaş hastaların demografik, klinik, radyolojik, laboratuvar özelliklerini ortaya koymak ve bu verilerin viral etkenlerle ilişkilerini tespit etmek amacıyla yapılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

ASYE tüm dünyada ve ülkemizde enfeksiyon hastalıklarına bağlı mortalite ve morbiditenin en önemli nedenidir (World Health Organization 2012). Akut solunum yolu enfeksiyonları üst solunum yolu (ÜSYE) ve ASYE olarak ikiye ayrılabilir. Larinks ve altındaki bölge alt solunum yolları olarak kabul edildiğinden akut bronşit, akut bronşiyolit ve pnömoni akut ASYE olarak kabul edilir (Akşit 2002).

ASYE beş yaş altındaki çocuklarda tıbbi başvuruların %30-50'sini, hastaneye yatışların %20-40'ının nedenidir (Lin ve ark 2004). Viral solunum sistemi enfeksiyonları çocukluk yaş grubunun sık görülen akut solunum yolu hastalıklarıdır. ASYE'lerin büyük bir kısmına influenza virüs A ve B, parainfluenza virüs (PIV) 1-4, respiratuar sinsityal virüs (RSV), rhinovirüs (HRVs) ve adenovirüs (Ad)'lerin dahil olduğu solunum yolu virüsleri neden olur (Juvén ve ark 2000, Legg ve ark 2005, Weigl ve ark 2005). Geçtiğimiz on beş yıl içinde, viral patojen listesi insan metapnömovirüs (HMPV), bazı human coronavirusler (HCoV), human bocavirus (HBoV) ve pandemic influenza A/H1N1 2009 virus (H1N1-p) dahil olmak üzere birçok yeni keşfedilen virüs ile genişletilmiştir (van den Hoogen ve ark 2001, Allander ve ark 2005, Pyrc ve ark 2007, Smith ve ark 2009). Bebeklik veya erken çocukluk döneminde şiddetli viral enfeksiyonlar, özellikle RSV ve HMPV enfeksiyonları, çocukların sonraki hayatında tekrarlayan hışıltı ve astım ile ilgili olduğu gösterilmiştir (Garcia-Garcia ve ark 2007).

2.1.Epidemiyoloji

DSÖ verilerine göre her yıl 5 yaş altı çocuklarda 156 milyon pnömoni vakası gelişmekle birlikte bunların 20 milyon kadarı hastaneye yatışı gerektirecek kadar ciddi olduğu tahmin edilmektedir (Rudan ve ark 2008). DSÖ 2010 yılı verilerine göre 5 yaş altında yaklaşık 1,3 milyon çocuk pnömoni nedeniyle hayatını kaybetmiştir (Liu ve ark 2012).

Pnömoni insidansı doruk düzeye yaşamın ikinci ve üçüncü yıllarında ulaşır. Gelişmiş ülkelerde, pnömoni yıllık insidansı beş yaş altı her 10.000 çocukta 33 iken, 0 ila 16 yaş arasında her 10.000 çocukta 14,5 olduğu tahmin edilmektedir (Harris ve ark 2011). ASYE tüm dünyada çocuklardaki hastaneye yatışların en sık nedenidir (Garbino ve ark 2004, Ruuskanen ve ark 2011, Sung ve ark 2011).

Daha önceden sağlıklı olup akut bronşiyolit nedeniyle hastaneye yatırılan çocukların %10-15'i yoğun bakım ünitesinde izlem gerektirebilir. Eşlik eden konjenital kalp hastalığı, kronik akciğer hastalığı veya immün yetmezliği olan yüksek riskli hasta

grubunda yoğun bakıma yatırılma oranı %31-36 olup bu hastaların yaklaşık %11-19'unda mekanik ventilatör tedavisi gerekebilmektedir (Navas ve ark 1992).

Pediyatrik ASYE ile ilgili birçok çalışmada 1,25:1 ile 2:1 arasında değişen oranlarda erkek cinsiyet hakimiyeti saptanmıştır. Bu durum adölesan dönemde eşitlenir (Boyer ve ark 2009). Sanayileşmiş ülkeler ile gelişmekte olan ülkelerde görülen ASYE özellikleri arasında farklılıklar bulunmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde solunum yolu enfeksiyonları hem daha sık, hem de daha ciddi seyirlidir (Baltimore ve ark 2002).

Altta yatan bazı durum ve hastalıklar ASYE gelişimine zemin oluşturur (Donowitz ve ark 2000, Kocabaş ve ark 2002, Madhi ve ark 2004).

- İki yaşın altında olmak
- Düşük doğum ağırlığı
- Prematürite
- Anne sütü ile beslenmeme
- Malnutrisyon
- D vitamini eksikliği
- Düşük sosyoekonomik düzey
- Kalabalık yaşam koşulları
- Sağlık hizmetlerinden yararlanamama
- Anne yaşı ve annenin eğitim durumu
- Başta sigara olmak üzere ev içi ve ev dışı hava kirliliği
- Yetersiz bağışıklama
- Konjenital ve kazanılmış bağışıklık yetmezliği
- Altta yatan hastalık
 - Konjenital kalp hastalığı
 - Bronkopulmoner displazi
 - Kistik fibrozis
 - Nöromüsküler hastalıklar
 - Gastrointestinal hastalıklar (gastroözefagiyal reflü, trakeaözefagiyal fistül)

Viruslar tek başına çocukluk çağı pnömonilerinin %14-35'inden sorumludur. Viral etkenler genellikle beş yaş altındaki çocuklarda daha sıktır.

Solunum yolu enfeksiyonları kış ve erken bahar aylarında yığılma gösterir. (Ünüvar ve ark 2009). Viral ve bakteriyel pnömoni yıl boyunca görülebilmese de rağmen soğuk mevsimlerde daha sık görülmesinin muhtemel nedeni enfekte damlacıkların direk

iletiminin kapalı ortamlarda artmasından kaynaklanıyor olabilir. Bilinmeyen nedenlerden dolayı, farklı solunum yolu virüsleri sezonun farklı zamanlarında enfeksiyon piklerine neden olur ve bu pik nadiren aynı anda ortaya çıkar (Glezen ve ark 1973). Tüm bu pnömoni olgularının yarısından fazlası Güney Asya ve Sahra altı Afrika ülkelerinde ortaya çıkmaktadır (Rudan ve ark 2004). Süt çocuklarında ve çocuklarda ASYE'ye çok sayıda mikroorganizma sebep olmaktadır ancak mikrobiyal teşhis konulması zordur. Kullanılan yöntemler olası enfeksiyöz etkenleri tanımlamada ve gerçek prevalansı göstermede yetersiz kalmakta, olguların ancak %24-85'inde etiyolojik etkenler belirlenebilmektedir (Juvén ve ark 2000, Michelow ve ark 2004). Tablo 2.1'de gelişmiş ülkelerde spesifik patojenlere yönelik yapılmış birkaç çalışma görülmektedir (Harris ve ark 2011).

Tablo 2.1. Gelişmiş Ülkelere Spesifik Patojenlerle İlgili Prospektif Çalışmalar

| Referans [kanıt düzeyi] | Yaş | Yıl ve düzenlenme şekli | Testler | Toplam hasta sayısı | Viral (n) | Bakteriyel, % (n) | Mycoplasma, % (n) | Chlamydia % (n) | Miks, % (n) | Toplam tanı konulanlar % (n) |
|----------------------------|-----|-------------------------------|---------|---------------------------|-----------|----------------------|----------------------|--------------------|----------------|---------------------------------------|
|----------------------------|-----|-------------------------------|---------|---------------------------|-----------|----------------------|----------------------|--------------------|----------------|---------------------------------------|

| | | | | | | | | | | | |
|--------------------------|----------------|--------------------------------|---|------|---|---|--|----------|---------|----------|--|
| Wolf ^[1b] | <5 yıl | AS | NPA HMPV PCR; NPIA | 1296 | RSV 23,1 HMPV 8,3 Ad 3,4 Infl A 2,9 PIV 2,9 | | | | | | |
| Cilla ^[1b] | 1-35 ay | 2004-6, İspanya, YT+AT | NPIA + PCR, KK, seroloji, Binax pleural sıvı | 338 | 67 (18 viral koinfeksiyon RSV 19,8 HBoV 14,2 RV 13,6 HMPV 11,5 HCoV 6,5 | Spn 2,1 (7) | 1,8 (6) | * | NA | NA | |
| Haman ^[11] | 0-19 yıl | 2005-6, Japonya | NPA PCR | 1700 | 27,9 (2,1% multipl) RV 14,5 RSV 9,4 HMPV 7,2 HBoV 2,9 | □ | 14,8 (251) | 1,4 (24) | 15,2 | NA □ | |
| Don ^[11] | 0,3-16 yıl | 2001-2, İtalya, YT+AT | Seroloji (viral and bakteriyel) | 101 | 42 (3 dual) RSV 17 PIV 12 Infl 9 HMPV 5 | 44 Spn 18 HI 3 Mcat 1 | 26,7 (27) <2 yaş: 1 2-5 yaş: 8 >5 yaş: 18 p<0,0001 | 7,9 (8) | 20 | 65 (66) | |
| Lin ^[11] | 3 ay-18 yıl | 2001-2, Tayvan, YT | NPIA, NPVC; HMPV PCR; KK; idrarda Spn ag; seroloji MP+CP | 116 | 38,8 (45) RSV 28,9 Ad 28,9 HMPV 13,3 Infl 13,3 | □ | 37,9 (44) | 4,3 (5) | NA | NA t | |
| Michelow ^[1b] | 6 hafta-18 yıl | 1999-2000, ABD, YT | NPIA, NPVC; Spn BPCR; BC; serology viral, Spn, MP, CP | 154 | 45 (65) RSV 13 Infl 22 PIV 13 Ad 7 | 60 (93) Spn 44 (68) GAS 1 (2) SA 1 (2) | 14 (21) | 9 (14) | 23 | 79 (122) | |
| Machere ^[1b] | 2 ay-5 yıl | 2003-5, İsviçre: YT | NPIA + PCR; Spn BPCR; KK; Viral seroloji, Spn, MP, CP; | 99 | 99 67 RV 20h HMPV 13 RSV 13 Infl 14 PIV 13 Ad 7 HCoV 7 | 53 (52) Spn 46 (45) GAS 1 (1) | 11 | 7 | 33 (33) | 86 (85) | |
| Drummond ^[11] | 0-16 yıl | 1996-8, İngiltere, YT | NPIA; NPVC; viral seroloji, Spn, MP, CP; idrarda Spn ag; | 136 | 37 (50) RSV 25 Infl A 5 CMV 3 Ad 1,4 | 12,5 (17) GAS 7 (9) Spn 4 (5) | 2 (3) | | 11 (15) | 51 (70) | |
| Laundy ^[11] | 0-5 yıl | 2001-2, İngiltere, YT+AT | NPIA+PCR;KK; spesifik viral test | 51 | 43 (22) RSV 18 (9) Infl A 16 (8) Ad 6 (3) PIV 6 (3) | 12 (6) Spn 6 | 4 (2) | NA | NA | 49 (25) | |

* Chlamydia pneumoniae için hiçbir serolojik test yapılmadı. □ tüm bakteriyel vakalar NPA PCR ile tanımlanmış olup, patojen taşıyıcıdan ayırımı zor olmuştur. Ad, adenovirus; Ag, antijen; KK, kan kültürü; BPCR, kan PCR; HCoV, coronavirus; CP, Chlamydia pneumoniae; AS, Acil servis; GAS, group A streptococcus; HBoV, human bocavirus; HI, Haemophilus influenzae; HMPV, human metapneumovirus; Infl, influenza A and B virus; AT, ayaktan tedavi; Mcat, Moraxella catarrhalis; MP, mycoplasma; NA, kullanılmaz; NPA PCR, nazofarengeal PCR; NPIA, nazofarengeal immunoassay; NPVC, nazofarengeal viral kültür; YT, yatarak tedavi; PIV, parainfluenza virus 1-3; PC, pharyngeal kültür; RSV, respiratuar sinsityal virus; RV, rhinovirus; Spn, Streptococcus pneumoniae; ABD, Amerika Birleşik Devletleri.

2.1. Pnömoni

Pnömoni; sıklıkla bakteriler ve virüsler gibi enfeksiyöz ya da enfeksiyöz olmayan etkenlere yanıt olarak akciğer parankiminde (alveol ve interstisyum) gelişen akut bir inflamasyondur. Ateş, solunumsal belirtiler ve parankimal tutulumun fizik muayene ve/veya göğüs radyografi bulguları ile tanımlandığı klinik bir tablodur (McIntosh ve ark 2003, Community Acquired Pneumonia Guideline Team 2011). Solunum yolu enfeksiyonuna neden olan birçok etken kaynak olgudan yakın temas ve damlacık yoluyla bulaşır. İnvazif hastalıklar daha çok hastanın daha önce karşılaşmadığı yeni serotipte mikroorganizmaların yerleşmesiyle gelişir. Solunum yollarının viral enfeksiyonları konak savunma mekanizmalarını bozarak, sekresyonları ve bakteriyel florayı değiştirerek sekonder bakteriyel enfeksiyonlara zemin hazırlar (Theodore ve ark 2011). Patojen mikroorganizmaya karşı sistemik ve salgısal immünitinin yetersizliği sonucu ASYE gelişir. Ayrıca bazen önceki geçirilmiş viral enfeksiyon veya başka mekanizmalarla normal savunma mekanizmaları bozulduğunda alt solunum yollarına mikroorganizmanın invazyonu kolaylaşır ve enfeksiyon ortaya çıkar (McIntosh ve ark 2003). Pulmoner savunma sistemi; anatomik-mekanik bariyerler, fagositik aktivite, hümmoral ve hücre aracılı immünite olmak üzere karmaşık bir yapıyı içerir (Baltimore ve ark 2002, Klein ve ark 2009).

Anatomik ve mekanik bariyerler:

Mukoza yüzeyi ve burun kılları, 10 µm'den büyük parçacıkları tutar. Mukoza yüzeyinde silyalı ve mukus üreten hücreler yer alır. Siliyanın hareketiyle mikroorganizmalar dışarıya atılır. Orofarenksteki salgı akışı, epitel hücrelerinin değişimi, yerel immunglobulin A (Ig A) ve kompleman üretimi, konak savunmasına katkıda bulunur. Öksürme refleksi, enfekte sekresyonun aspire edilmesini engelleyip dışarı atılmasına yardımcı olur. Bronş ağacındaki keskin açılı dallanma sayesinde 5-10 µm çapındaki parçacıklar, mukoza yüzeyine çarpar ve yapışır (Durmuş ve ark 2008).

Hümmoral bağışıklık:

Üst solunum yollarında üretilen salgısal IgA'nın savunmada önemli bir yeri vardır. IgM ve IgG, hava yollarına ve alveol boşluklarına kandan transüstasyon yoluyla geçerek bakterilerin opsonizasyonunda rol oynar, kompleman sistemini etkinleştirir ve toksinleri nötralize eder (Durmuş ve ark 2008).

Fagosit etkinliği:

İki çeşit fagositik hücre vardır:

1. Polimorfonukleer lökositler

2. Makrofajlar

Alveol sıvısında bulunan alveol makrofajları, akciğere giren parçacıklarla ve patojen mikroorganizmalarla ilk karşılaşan hücrelerdir. Akciğerin bağ dokusunda bulunan interstisyel makrofajlar, hem fagositik hücre hem de antijen işleyen hücre olarak görev yapar (Durmuş ve ark 2008).

Hücresel bağışıklık:

Hücresel bağışıklık dizgesi, akciğer makrofajlarının yok edemediği patojenlere, yani virüslere ve diğer hücre içi mikroorganizmalara karşı savaşıır. Burada lenfositler üç kritik rol oynar:

1. Antikor üretimi
2. Sitotoksik etkinlik
3. Sitokin üretimi (Durmuş ve ark 2008)

Pnömoninin belirti ve bulguları özellikle bebek ve küçük çocuklarda hafif olabilir. Ateş ve öksürük kombinasyonu pnömoni düşündürmektedir, diğer solunum yolu bulguları (örneğin; taşipne, solunum işi artması) öksürükten önce görülebilir. Enfeksiyon ürünleri hava yollarındaki öksürük reseptörlerini tahriş ederek öksürüğü başlatır (Murphy ve ark 2007). Yenidoğan ve süt çocuklarında beslenme güçlüğü ve huzursuzluk ile de ortaya çıkabilir (Margolis ve ark 1998). Küçük çocuklarda (<5 yaş) sadece ateş ve lökositoz bulguları olabilir (Bachur ve ark 1999, Murphy ve ark 2007). Daha büyük çocuklar plöretik göğüs ağrısından (solunum ile ağrı) şikayet edebilir, ancak bu her zaman tespit edilen bir bulgu değildir. Bazen, tabloya hakim olan belirti karın ağrısı (alt lobtan yansıyan ağrı) veya ense sertliği (üst lobtan yansıyan ağrı) olabilir. Bazı pnömonilerde solunum semptomları normal aktiviteye engel olmaz. Bu tip pnömoniler "Yürüyen Pnömoni" olarak adlandırılır (Barson ve ark 2013).

Klinik sendromun (örneğin; pnömoni, bronşiolit, astım) tespit edilmesi ve hastalığın şiddetinin belirlenmesi için ek değerlendirmelere ihtiyaç vardır:

- Öykü; Çocuğun yaşı, yeni geçirilmiş viral ÜSVE, eşlik eden semptomlar, öksürük, göğüs ağrısı, nefes darlığı varlığı, stridor ve vizing olmadan solunum işinin artmış olması, boğulma atakları, semptomların süresi, daha önce geçirmiş olduğu ataklar, bağışıklama durumu, daha önceki antibiyotik tedavisi, hasta kişilerle temas sorgulanmalıdır (Margolis ve ark 1998, Bradley ve ark 2002, Community acquired pneumonia guideline team 2011).

- Muayene; genel görünüm (bilinç durumu, siyanoz), vücut sıcaklığı, solunum sayısı, solunum sıkıntısının derecesi (taşipne, hipoksemi, retraksiyonlar, burun kanadı solunumu, inlemeli solunum, aksesuar solunum kaslarının kullanılması), hastanın mental durumu değerlendirilmelidir.

Genel görünüm; küçük bebeklerde, genel görünüm bebeğin etrafa ilgisi, beslemesi, çıkardığı sesler ile değerlendirilir. Bilinç durumu ve siyanoz varlığı durumu, tüm çocuklarda değerlendirilmelidir, ancak çocuklarda siyanoz olmadan hipoksemi olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır (Jadavji ve ark 1997).

Akciğer muayenesi pnömoni ve/veya potansiyel komplikasyonların tanısı için ipuçları sağlayabilir. Pnömoni bulguları olan çocukta oskültasyon muayenesinin önemli bir bileşenidir. Ancak gözlemciler arasında dinleme bulguları için, gözlemlenebilen bulgulara göre daha az anlaşmaya varılmıştır (Margolis ve ark 1998). Radyolojik olarak doğrulanmış pnömoni ile uyumlu muayene bulguları şunlardır: (Lynch ve ark 2004)

- Ral veya krepatasyon, radyolojik olarak doğrulanmış pnömonili bebeklerde olmayanlara göre 3,5 kat sık görülür (Margolis ve ark 1998).
- Konsolide akciğer parankimi ile uyumlu bulgular;
 - Solunum seslerinde azalma
 - Bronşiyal solunum sesleri, egofoni
 - Bronkofoni
 - Taktıl fremitus
 - Perküsyonda matite
- Vizing atipik bakterilerin ve virüslerin neden olduğu pnömonide daha sık görülür (Broughton ve ark 1986).
- Plevral efüzyon düşündürülen bulgular: göğüs ağrısı, perküsyonda matite, solunum seslerinin derinden gelmesi ve plevral sürtünme sesi
- Radyoloji; Pnömoni olan birçok hastada radyolojik olarak doğrulanabilir (Pereira ve ark 1998).

Ateş çocuklarda pnömoninin göstergelerinden birisidir (McIntosh ve ark 2002). Ancak, spesifik değildir ve hastalar arasında değişkenlik gösterir. Yüksek ateş küçük çocuklarda gizli pnömoninin tek belirtisi olabilir. Yapılan bir çalışmada, ateşi olan (≥ 39 °C), pnömoniyeye ait klinik bulgu veya diğer lokalize bulgular olmayan ve lökosit sayısı

$\geq 20.000/\text{mm}^3$ olan 146 çocuğun (<5 yaş) yüzde 26'sında pnömoninin radyolojik kanıtları tespit edilmiştir (Bachur ve ark 1999).

Taşipne, çocuklarda radyolojik olarak doğrulanan pnömonilerde en hassas ve spesifik bulgusudur (Margolis ve ark 1998, Palafox ve ark 2000, Lynch ve ark 2004). DSÖ'nün taşipne yaşa bağlı tanımları aşağıdaki gibidir: (World Health Organization 2001, Russell ve ark 2001)

- İki aydan küçük: > 60 solunum / dk
- İki ile 12 ay: > 50 solunum / dk
- Bir ile 5 yıl: > 40 solunum / dk
- ≥ 5 yıl: >20 solunum / dk

Solunum sayısı bebeklerde ve küçük çocuklarda aktivite ile değişir ve bu hastalarda tam 60 saniye sayılarak değerlendirilmesi gerekir (Simoes ve ark 1991, Gadomski ve ark 1993, Margolis ve ark 1998). Pnömoni olmayan çocuklarda vücut sıcaklığının her bir derece artması, solunum sayısını yaklaşık dakikada 10 arttırabilir (Gadomski ve ark 1994). Solunum sıkıntısı belirtileri taşipne, hipoksemi (periferik arteriyel oksijen saturasyonu [SpO₂] < 90), artmış solunum işi (interkostal, subkostal veya suprasternal çekilmeler, burun kanadı solunumu, inlemeli solunum, aksesuar kasların kullanımı), apne ve mental durum değişiklikleridir (Bradley ve ark 2011). Solunum sıkıntısı belirtileri ASYE için ateş ya da öksürükten daha spesifiktir (Heulitt ve ark 1988). Klinik muayene bulguları ve radyolojik pnömoni arasındaki korelasyonu değerlendiren çalışmaların sistematik bir derlemesinde, taşipne, radyolojik olarak pnömoni tespit edilmeyenlere göre radyolojik olarak pnömoni tespit edilen çocuklarda iki kat daha sık görüldüğü belirtilmektedir (Margolis ve ark 1998). Taşipne, pnömonili bebeklerde hipoksemi ile ilişkilidir (Smyth ve ark 1998).

Hastalık şiddetinin değerlendirilmesi; Pnömoni şiddetinin değerlendirilmesi laboratuvar ve görüntüleme çalışmaları ve uygun tedavi için gereklidir. Pnömoni şiddetinin belirlenmesinde bilinç durumu, beslenme isteği gibi klinik görünüm ve davranış değerlendirilir. Ciddi pnömoni için (Bradley ve ark 2011, Harris ve ark 2011, Community acquired pneumonia guideline team 2011);

- Vücut ısısı 38,5 °C'nin üzerinde olması,
- Solunum sayısının süt çocuklarında 70/dk, büyük çocuklarda 50/dk'nın üzerinde olması,

- Orta derecede veya ciddi suprasternal, interkostal veya subkostal çekilmeler (<12 ay)
- Ciddi solunum sıkıntısı (≥ 12 ay)
- İnemeli solunum, burun kanadı solunumu,
- Apne,
- Siyanoz,
- Mental durum değişiklikleri
- Hipoksemi (oda havasında oksijen saturasyonu < %90)
- Beslenememe (süt çocuklarında) veya dehidratasyon bulguları (büyük çocuklarda)
- Taşikardi,
- Kapiller dolum zamanının >2 sn

Pnömoni prevalansının yüksek olduğu gelişmekte olan ülkelerde, tek bir pozitif solunum sistemi bulgusunun varlığı pnömoni riskini artırır. Pnömoni prevalansının daha düşük olduğu gelişmiş ülkelerde, pnömoni tanısının doğru olma ihtimalinin artması için birden fazla solunum yolu belirtisi gereklidir (Margolis ve ark 1998, Wingerter ve ark 2012).

Viral pnömoni sebebi ile hastaneye yatırılan çocuklarda %30-40 oranında rastlantısal olarak bakteriyel enfeksiyon bildirilmiştir (Heath ve ark 2000, Hale ve ark 2006, Kesson ve ark 2007). Pnömoni tanısıyla ayaktan tedavi gören 98 çocuğun dahil edildiği bir çalışmada vizing viral pnömonilerde bakteriyel pnömonilerden daha sık tespit edilmiştir (%43'e karşı %16) (Turner ve ark 1987).

2.3.Bronşit

Akut bronşit veya trakeobronşit, trakeobronşial ağacın akut enflamatuvar hastalığıdır; 3 haftaya kadar uzayabilen, balgamlı veya kuru öksürükle seyreden ASYE tablosudur (Blinkborn ve ark 2004, Braman ve ark 2006). Etken genellikle (%80) virüstür. HRVs, influenza, PIV, RSV veya Ad'ler akut bronşit nedeni olabilir. *Mycoplasma pneumoniae* başta olmak üzere *Bordetella pertussis* ve *Chlamydia pneumoniae*'ya bağlı akut bronşit de görülebilir. Akut bronşitle ÜSYE'nin farkı akut bronşitte öksürüğün 5 günden fazla devam etmesidir (Wenzel ve ark 2006).

Genellikle viral bir üst solunum yolu enfeksiyonundan sonra görülür. Bu sebepten solunum yolu enfeksiyonlarının daha yaygın olduğu kış sezonunda daha sık görülür. Trakeobronşial epitelin enfeksiyöz ajanlar ile işgali inflamatuvar hücrelerde aktivasyona ve sitokin salınımına sebep olur. Genellikle, ilk belirtiler rinit gibi spesifik olmayan ÜSYE

belirtileri şeklinde başlar, 3-4 gün sonra kuru vasıfta, kısa süreli giderek artan bazen de nöbetler şeklinde olabilen öksürük gelişir. Birkaç gün sonra, balgam pürülan hale gelebilir, ama pürülan balgam lökosit göçünü gösterir ve bakteriyel enfeksiyon anlamına gelmez. Birçok çocuk kendi balgamını yutar ve bu da kusmaya sebep olabilir. Göğüs ağrısı büyük çocuklarda önemli şikayetlerden biri olabilir. Fizik muayene bulguları hastanın yaşı ve hastalığın bulunduğu aşamaya göre değişiklik gösterir. Erken dönemde ya hiç bulgu olmaz ya da düşük dereceli ateş, nazofarenjit, rinit, konjunktivit gibi ÜSYE bulguları olur. Erken fazda oskultasyon bulguları normal sınırlarda olabilir. Hastalık ilerledikçe öksürük kötüleşir, solunum sesleri kabalaşır. Sibilan ve ronflan raller işitilir. 5-10 gün içinde öksürük azalmaya başlar ve balgam kaybolur. Bulgular 3 haftaya kadar uzayabilir. Akciğer grafisi normal olabilir ya da bronşial yapılarda belirginleşme görülebilir. Bu nedenlerle akut bronşit tanısı belirtilen bu nedenlerin ekarte edilmesi ile konulabilmektedir. Özellikle pnömoninin ekarte edilmesi önemlidir. Spesifik bir tedavisi yoktur (Goodman ve ark 2011).

Vital bulguları (nabız <100/dk, solunum sayısı <24/dk ve oral vücut sıcaklığı <38°C) ve göğüs muayenesi normal sınırlarda olan olgularda pnömoni için ileri bir incelemenin gerekli olmadığı bildirilmektedir (Metlay ve ark 1997).

2.4.Bronşiolit

Hayatın ilk 2-8. aylarında, sıklıkla virüslerin etken olduğu, periferde yer alan bronşiyol ve diğer küçük solunum yollarının enflamatuvar obstrüksiyonu ile karakterize, mevsimsel değişkenlik gösteren, klinik olarak ÜSYE bulgularını takip eden taşipne, göğüste retraksiyon ve vizing gibi bulguların görüldüğü bir alt solunum yolu klinik sendromudur (Wohl ve ark 1998). Akut bronşiolit ödem, mukus ve hücre kalıntılarıyla bronşiolin obstrüksiyonu ile karakterizedir. Erişkinlerle kıyaslanıldığında çocuklarda solunum sorunlarının gelişimini kolaylaştırıcı bazı etmenler vardır. Bu etmenler arasında; çocuklarda erişkinlere göre üst ve alt hava yollarının daha dar olması, bronşioler ve alveollerin sayılarının az olması, solunum mukozasının daha gevşek ve müköz bezlerin sayısının daha fazla olması, çocukların metabolizma hızlarının ve oksijen tüketimlerinin daha yüksek olması sayılabilir (Okutan ve ark 2005). Bronşiolit tipik olarak özellikle sonbahar ve kış aylarında iki yaş altı bebek ve çocukları etkiler (Mansbach ve ark 2007). Gelişmiş ülkelerde yaşamın ilk 6 ayı içinde hastaneye yatırılma sebepleri arasında birinci sırada yer alır (Wohl ve ark 1978, Shay ve ark 1999). Akut bronşiyolit atak hızı hayatın birinci yılında %11,4-19,6 olarak tespit edilmiştir (Black ve ark 1993). Küçük çocuklarda, bronşiyolit klinik tanısı tekrarlayan virüs kaynaklı hırıltı ve viral enfeksiyonlarla tetiklenen

astım ile çakışabilir. Hayatın ilk 1 yılı içinde geçirilen ASYE'lerin %90'ından virüsler sorumludur. Bu oran çocuk okul çağına yaklaştıkça %50'lere düşerek azalma gösterir. Tanı aşamasında hassas tanı yöntemleri kullanılsa da vakaların %30-50'sinde etiyolojik olarak herhangi bir ajan tespit edilememektedir (Crowe ve ark 2003).

Dünyanın ılıman iklim hüküm süren ülkelerinde daha çok kış aylarında epidemiler yaparken yaz aylarında nadir görülmesi nedeniyle mevsimsel bir hastalık olarak bilinir (Welliver ve ark 1993, Wohl ve ark 1998).

Genellikle burun akıntısı ile başlar, kuru ve keskin bir öksürük ortaya çıkar. Ardından solunum sıkıntısı ve beslenme zorluğu görülür. Fizik muayenede; taşipne, vizing, interkostal ve subkostal çekilmeler, sibilan ronküsler ve ince raller ve hiperaerasyona ait bulgular (sternumun öne doğru çıkması, hepatomegali) saptanır. Daha ağır olgularda siyanoz ve taşikardi de olaya eklenebilir (Akşit 2002). Hastaların büyük çoğunluğunda semptomlar hastalığın 5. gününde zirveye ulaşır, 7-10 gün içinde ise giderek azalır. Öksürük 2-3 hafta kadar devam edebilir. Daha seyrek olarak özellikle prematüre veya düşük doğum ağırlıklı bebekler öksürük, taşipne ve apne ile başvurabilirler (Wohl ve ark 1998, Lozano ve ark 2002, Jartti ve ark 2002, Fitzgerald ve ark 2004).

Bronşiolit Tanı Kriterleri:

1-ÜSYE bulgularının olması (burun akıntısı/tıkanıklığı, öksürük, ateş gibi)

2-ASYE dinleme bulgularının olması (hışıltı, ronküs, ekspiryumda uzama gibi)

3-Artmış solunum gayretini gösteren bulgulardan en az birinin olması (taşipne, interkostal retraksiyon, suprasternal çekilme) (Atay ve ark 2007).

Hastalığın hafif, orta ve ağır şiddetli olarak sınıflandırılması tedavi yaklaşımı, klinik izlem ve tedaviye verilen cevabın değerlendirilmesinde gereklidir. Akut bronşiolitte hastalık şiddetinin sınıflandırılması Tablo 2.2'de verilmiştir (Hodge ve ark 2000).

Tablo 2.2. Akut Bronşiolitte Klinik Ciddiyet Sınıflaması

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

FiO₂:Solunan havadaki oksijen yüzdesi

SaO₂:Oksijen saturasyon değeri

Akut bronşiyolit sırasında direk akciğer grafisi çekmek için kesin endikasyonlar olmayıp genel olarak radyolojik bulguların hastalığın klinik şiddetini yansıtmadığı, direk akciğer grafisi çekmenin gereksiz yere antibiyotik kullanımına yol açabileceği kabul edilmektedir (Roosevelt ve ark 1996, Swingler ve ark 1998, Farah ve ark 2002). Direk akciğer grafilerinde normal görünüm veya diyaframda düzleşme, peribronşiyol kalınlaşma, yama şeklinde veya yaygın atelektazi, segmental kollaps veya havalanma fazlalığı olabilir (Welliver ve ark 1993, Dennis ve ark 2005).

Önceden sağlıklı bebeklerin çoğunda, bronşiyolit komplikasyonsuz gider ancak ağır etkilenen hastalar, özellikle prematüre, yaşı <12 hafta olan hastalar veya kardiyopulmoner hastalığı veya bağışıklık yetmezliği gibi altta yatan hastalığı olanlarda, komplikasyon gelişme riski artmıştır. En önemli komplikasyonları apne ve solunum yetmezliğidir. Apne veya solunum yetmezliği için mekanik ventilasyon gerektiren bebeklerde pnömotoraks veya pnömomendiastinum gibi hava kaçağı sendromları gelişebilir (Willson ve ark 2003).

2.5.Solunum Yolu Virüsleri

2.5.1.RSV

RSV, Mononegavirales takımı içindeki Paramyxoviridae virüs ailesi ve Pneumovirinae alt ailesi üyesidir. RSV, segmentsiz, tek zincirli, negatif polariteli RNA genomu içeren zarflı bir virüstür. Beş yaş altı çocuklarda pnömoniden sorumlu en sık görülen viral patojendir (Heiskanen-Kosma ve ark 1998). RSV, enfekte hücrelerde çok çekirdekli dev hücre (sinsitya) oluşumuna yol açar ve viral glikoproteinler nötral pH da giriş ve füzyonu sağlarlar. RSV izolatları G proteinlerinin antijenik farklılıklarına göre RSV A ve RSV B olmak üzere 2 önemli gruba ayrılır. Her 2 alt tipi de salgınlar sırasında eş zamanlı olarak bulunabilir ve aralarında çapraz korunma yoktur. Bu iki grup arasında klinik ve epidemiyolojik farklar saptanmamıştır. RSV A, RSV B den daha sık

görülmektedir (Reese ve ark 1991, Margaret ve ark 2002, Kenneth 2004, Timothy ve ark 2008). Bazı yazarlar tip A'nın B'den daha virulan olduğunu belirtse de genel uzlaşma virulans açısından arada fark olmadığı şeklindedir. Hastalığın şiddetini viral yükün fazla olması belirleyebilir (Hall 2009, Fodha ve ark 2007).

RSV dünya çapında mevsimsel salgınlara neden olur. Genellikle Kasım ayından Nisan ayına kadar görülür, Ocak veya Şubat ayında zirve yapar (Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 2000, Hall ve ark 2009). RSV 1 yaşından küçük çocuklarda ASYE'nin en sık nedenidir (Hall ve ark 2009).

RSV, Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 132.000 ila 172.000 kadar 5 yaş altındaki çocuğun hastaneye yatışından sorumludur ve sıklığı giderek artmaktadır (Shay ve ark 1999, Stockman ve ark 2012). Tüm dünyada 5 yaşından küçük çocuklar arasında görülen akut ASYE ataklarının yaklaşık 34 milyonundan sorumlu olduğu tahmin edilmektedir, bunların yaklaşık 3,4 milyonu hastaneye yatış ile sonuçlanmaktadır (Nair ve ark 2010). Tüm dünyada RSV 0-27 gün arasındaki yenidoğan ölümlerinin yüzde 2,3'ünden, 28-364 gün arasındaki çocuk ölümlerinin yüzde 6,7'sinden ve 1-4 yaş arasındaki çocuk ölümlerinin yüzde 1,6'sından sorumludur (Lozano ve ark 2012).

RSV'ye bağlı ASYE için riskli hastalar şunlardır:

- Altı aydan küçük bebeklerde (Boyce ve ark 2000) özellikle RSV sezonun ilk yarısında doğmuş olanlar ve bakımevlerinde kalanlar (Simoes ve ark 2003, Houben ve ark 2011).
- Kronik akciğer hastalığı gibi altta yatan akciğer hastalığı olan bebekler ve çocuklarda (bronkopulmoner displazi) (Wang ve ark 1996, Boyce ve ark 2000, Hall ve ark 2009),
- Otuz beşinci gebelik haftasından önce doğan bebekler (Wang ve ark 1996, Boyce ve ark 2000),
- Konjenital kalp hastalığı olan bebekler ve çocuklarda (Navas ve ark 1992, Boyce ve ark 2000, Kristensen ve ark 2009),
- Sigara dumanına maruz kalan bebekler (von Linstow ve ark 2008),
- Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda (örneğin, ağır kombine bağışıklık eksikliği, lösemi, kemik iliği veya akciğer nakli) (Milner ve ark 1985, Hall ve ark 1986, Navas ve ark 1992, King ve ark 1993, El Saleeby ve ark 2008),
- Yüksekliği 2500 m'den fazla olan yerlerde yaşayanlar (Choudhuri ve ark 2006),

RSV enfeksiyonunun tek kaynağı insandır. Bulaş kontamine salgılar ile direkt veya yakın temas ile oluşmaktadır. RSV'ye bağlı bronşiolit erkeklerde, düşük sosyoekonomik gruplarda ve kalabalık yaşam koşullarında yaşayanlarda daha sıktır (Kenneth 2004,

Pickering ve ark 2006). Enfeksiyon hastane personeli arasında ve diğer kişilerde kontamine sekresyonlar yoluyla yayılabilmektedir. RSV'nin sağlık personeli ile ilişkili bulaşımın azaltılması açısından enfeksiyon kontrol önlemlerinin uygulanması çok önemlidir (Pickering ve ark 2006).

Virüs alındıktan sonra semptomlar belirinceye kadar geçen süre yaklaşık 4 gündür. ASYE olan süt çocukları hastaneden taburcu olduktan sonra 5-12 gün süreyle virüsü yayırlar. Üç hafta ve üzeri süreyle virüs yayılımı bildirilmiştir (Mcintosh ve ark 2007).

RSV bebeklik döneminde bronşiolit, pnömoni, krup, apne, ÜSYE, otitis media şeklinde kendini gösterebilirken, daha büyük çocuklarda ÜSYE, bronşit, astım alevlenmesi şeklinde karşımıza çıkabilir. İnsanların neredeyse tamamı hayatın ilk yılında RSV ile enfekte olur fakat bağışıklık tam değildir. Ilıman iklimlerde kış ve ilkbaharda ortaya çıkmakta ve yıllık epidemilerde ciddiyeti değişmektedir. Tüm sağlıklı çocukların sadece %1-2'si bronşiolit için hastaneye yatış gerektirir. Bunların da yaklaşık %2-5'ine mekanik ventilasyon gerekir. Reenfeksiyon oranı %10-20'dir. Reenfeksiyonların çoğu semptomatiktir ve üst solunum yoluna sınırlıdır (Peters ve ark 2008). Hayatın ilk haftalarında özellikle preterm süt çocuklarında RSV enfeksiyonu minimal solunum yolu bulgularıyla ortaya çıkabilmektedir. İnfantlarda apne, konvülziyona eşlik eden letarji, huzursuzluk, oral alım bozukluğu ilk ortaya çıkan bulgular olabilmektedir. RSV ile enfekte olan sağlıklı çocuklarda genellikle hastaneye yatış gerekmekte, hastaneye yatırılan çocukların birçoğu sadece destek tedavisi ile genellikle 5 günden kısa bir sürede taburcu edilmektedir. Oskultasyonda, yaygın ronküsler, raller, krepitasyon ve vizing duyulur. Bu evrede göğüs grafisi sıklıkla normaldir. Hastalık ilerlerse öksürük ve vizing artar ve hava açlığı belirir. Taşipne artar (solunum sayısı >70/dk), apneik speller olabilir. Bu dönemde göğüste hiperekspansiyon, azalmış hava akımından dolayı oskultasyon ile sessizlik olabilir. Hastaneye yatırılan RSV bronşiolitli olguların %10-30'unda göğüs radyografileri normaldir, %20-40'ında hiperekspansiyon, %35-50'sinde peribronşial kalınlaşma veya santral pnömoni, %8-20'sinde segmental veya lobar konsolidasyon görülür. Plevral efüzyon pek görülmez (Mcintosh ve ark 2007).

RSV ile enfekte süt çocuklarının %20'sinde apne görülür. Prematüreler, 6 haftadan küçük süt çocukları, alt solunum yolu hastalığından kaynaklanan ciddi hipoksemili süt çocukları apne için en yüksek riske sahiptir. Hayatın ilk yıllarında RSV bronşioliti ve buna bağlı gelişen reaktif hava yolu hastalığı arasındaki ilişki halen tam olarak anlaşılammıştır. RSV bronşiolitini takiben birçok çocukta sonraki yıllarda kaybolan tekrarlayan hırıltı atakları görülebilmektedir. Bazı çocuklarda hırıltı daha büyük yaşta devam etmekte veya

uzun süreli pulmoner fonksiyon bozukluğu gelişmektedir. Bu ilişki RSV enfeksiyonunun direk sonucundan çok reaktif solunum yolu hastalığına predispozisyonu yansıtmaktadır (Pickering ve ark 2006). RSV ve diğer respiratuar viruslar astımlılarda hışıltıya sebep olabilir. Vakaların %1'inde kronikleşen ve fatal olabilen bronşiyolit obliterans gelişebilir. Hastaneye yatırılan hastalarda mortalite oranı %3'tür (Meissner ve ark 2003).

2.5.2.PIV -1 -2 -3 -4

PIV Paramyxoviridae ailesinin Paramyxovirus alt ailesine ait tek iplikli, zarflı RNA virüsleridir (Karron ve ark 2007). İnsan PIV'leri dört ana serotipleri (PIV-1, -2, -3, -4) tanımlanmıştır (Hall 2001, Piedra ve ark 2002, Wright 2011). PIV-1 ve -3 Respirovirus cinsinin üyeleridir, PIV-2 ve -4 ise Rubulavirus cinsinin üyeleridir. PIV-3 en yaygın serotiptir. Beş yaş altı çocukların %90-100'ünde antikor pozitifliği tespit edilmiştir (Walker ve ark 1994). Buna karşılık, PIV-1 ve PIV-2 enfeksiyonları daha az sıklıkta görülür. Beş yaşındaki çocukların %50-74'ünde seropozitiflik gösterilmiştir. PIV, ABD'de her yıl yaklaşık 30.000 (7.600-48.000 arası) çocuğun hastaneye yatışından sorumludur (Hemming 1994).

PIV enfeksiyonları, tüm dünyada ve yıl boyunca meydana gelmekle birlikte, bazı serotipleri ilkbahar ve sonbaharda daha sık görülür. PIV-1 genellikle 2 yılda bir sonbaharda salgınlar yaparken, PIV- 2 ve -3 her yıl özellikle sonbahar ve ilkbaharda salgın yapabilmektedir (Lambert ve ark 1996, Osioy ve ark 1998, Slavin ve ark 2000, Peter ve ark 2004, Lau ve ark 2005, Fry ve ark 2006).

PIV-3 özellikle 6 aydan küçük süt çocuklarında bronşiyolit RSV'den sonra en sık ikinci sebebidir. PIV-1 ve 2 ile ilişkili olan bronşiyolit 6-18 aylar arasında daha sık ortaya çıkar. Ayrıca PIV-1 ve PIV-2, çocuklarda krup ile ilişkilidir. PIV, sistemik olarak yayılmadan solunum yolu epiteline çoğalır. PIV bebeklerde ve küçük çocuklarda özellikle ÜSYE olmak üzere respiratuar sistemde hastalık yapan önemli viral etkenlerden biridir. Bulaş solunum yolu damlacıkları ile veya nazofarengial sekresyonlara direkt temas ile olur. İnkübasyon süresi 2-6 gün arasında değişmektedir (Pickering ve ark 2006). Etnik köken ve cinsiyet PIV enfeksiyonunun şiddetinde rol oynayabilir. Bronşiyolit, Kafkas olmayan ırklarda erkeklerde daha sık ortaya çıkar (Welliver ve ark 1986).

Klinik hafif gribal semptomlardan hayatı tehdit eden pnömoniye kadar değişebilir. Hastalar daha sıklıkla ayaktan takip edilir. Çocuklarda PIV enfeksiyonlarının %50'si ÜSYE, %30-50'si otitis media komplikasyonu, yaklaşık %15'i ASYE olarak görülür. PIV genellikle üst solunum yollarını etkiler. PIV enfeksiyonlarında yüksek ateş pek görülmez. Sistemik şikayetler de nadirdir. Hastalık 4-5 günde sonlanır, ancak virüs 2-3 hafta boyunca

düşük titrelerde gösterilebilir (Wright ve ark 2011). Sıklıkla PIV enfeksiyonları hafif geçirilmesine rağmen, ciddi komplikasyonlar özellikle immün sistemi baskılanmış hastalarda oluşabilir. En sık PIV-3 ile ilişkilidir. PIV enfeksiyonları akut lenfoblastik lösemili ve diğer hematolojik maligniteli çocuklarda daha yaklaşık dört kat yaygındır.

Spesifik antiviral tedavisi yoktur. Semptomatik ve destek tedavi verilir (Pickering ve ark 2006).

2.5.3. İnfluenza virus

İnfluenza, ortomyxoviridae ailesinden RNA genetik materyali taşıyan bir virüstür. İnfluenza grip etkenidir. Grip akut ve bulaşıcı olan solunum yolu hastalığıdır. Bu viruslar yıl boyunca antijenik değişikliğe uğrar ve mevsimsel epidemiler yapar. Seyrek olarak da pandemiler yapar. Hastalıklardan sorumlu olduğu bilinen, nükleoprotein antijenlerinin değişikliğine göre A, B ve C olmak üzere 3 tipi bulunur (Ustaçelebi 1999, Thompson ve ark 2004). İnfluenza virüs'lerden identifiye edilen hemaglutinin (HA) ve nörominidaz (NA) adı verilen iki majör yüzey glikoproteini vardır. Bu glikoproteinler virusun antijenitesini ve patojenitesini belirler. HA ve NA proteinleri virus tiplerini belirlemede ve tanımlamada çok önemlidir (Şanlı 2010). İnfluenzanın en önemli özelliği, antijenik yapısındaki oluşan değişikliklerdir. Bu değişiklikler en çok influenza A virusunda ve daha az sıklıkla da influenza B virusunda görülür. Antijenik varyasyonun en çok görüldüğü yapılar HA ve NA glikoproteinleridir. Bazen nadir olarak yapısal proteinleri ve diğer proteinleri de değişebilir. Oluşan varyasyon küçük çapta olursa antijenik drift, köklü bir genetik değişiklik şeklinde olursa antijenik şift olarak adlandırılır (İskanova 2008). Antijenik şift, influenza A epidemisi ve pandemileri ile ilişkilidir, antijenik drift ise daha yerel salgınlar ile ilişkilidir. Grip salgınlarının neredeyse tamamı kış sezonunda meydana gelir. İnfluenza A salgınları tipik olarak 2-3 hafta içinde ani bir pik yaparak başlar ve 2-3 ay içinde sonlanır (Bresee ve ark 2013, CDC 2011, Glezen ve ark 1978). İnsanları enfekte eden influenza A virüslerinde HA'nın 3 ana subtipi (H1, H2 ve H3) ve NA'nın 2 ana subtipi (N1, N2) tanımlanmıştır. İnfluenza B virüsleri antijenik değişiklikler için daha düşük bir eğilime sahiptir ve sadece HA'de antijenik drift tespit edilmiştir.

Çocukluk döneminde kış aylarındaki epidemiler sırasında okul çocuklarının dörtte üçü, okul öncesi çocukların ise yarısı enfekte olur. Çocuklarda krup, bronşiyolit ve pnömoni şeklinde karşımıza çıkar.

İnfluenza primer olarak respiratuar sekresyonların teması (dokunma, konuşma, öksürme, hapşırma yoluyla) kişiden kişiye yayılır (Bischoff ve ark 2011).

İnfluenza komplikasyonlarının gelişmesi açısından yüksek risk grupları şunlardır;

- İki yaş altındaki çocuklar,
- Altmış beş yaş üstündeki yetişkinler,
- Kronik akciğer hastalığı (astım dahil), kardiyovasküler hastalık (hipertansiyon hariç), renal, hepatik, hematolojik hastalık (orak hücre hastalığı dahil), metabolik hastalık (diabetes mellitus dahil), nörolojik, nöromusküler ve nörogelişimsel bozukluklar (beyin, omurilik bozuklukları gibi olan kişiler, serebral palsi, epilepsi, inme, zihinsel engelli [mental retardasyon], orta-ağır gelişme geriliği, müsküler distrofi veya omurilik yaralanması gibi periferik sinir ve kas hastalıkları dahil) tanısı alan hastalar
- İmmünoşüpresyon (ilaçlar veya Human Immunodeficiency Virus (HIV)'in olduğu immünoşüpresyon dahil),
- Hamile veya postpartum (2 hafta içinde doğum sonrası) kadınlar,
- On dokuz yaş altında ve uzun süreli aspirin tedavisi alma öyküsü,
- Morbid obez (çocuklar için Vücut Kitle İndeksi > 2,33 SS üzerinde),
- Bakım evlerinde kalanlar,

Beş yaş altındaki tüm çocukların influenza komplikasyonları açısından yüksek risk altında olduğu kabul edilse de en yüksek risk < 2yaş, hastaneye yatış ve mortalite oranlarının en yüksek olduğu grup ise <6 ay çocuklardır (CDC 2013, Blanton ve ark 2012).

Mortalite oranları influenza epidemileri sırasında bireyler ve bebeklerde genellikle anlamlı oranda yüksek olmasına rağmen, pandemiler sırasında yaş dağılımında kayma görülür (Simonsen ve ark 1998, Taubenberger ve ark 2006).

İki bin dokuz yılındaki influenza salgını sırasında, çocuklar ve genç yetişkinler arasında mortalite ve morbidite oranlarının yüksek olduğu tespit edilmiştir.

İnflüzanın sebep olduğu klinik hastanın yaşına göre değişmektedir. Hastalığın kuluçka süresi 1-3 gündür. İnfeksiyon toplumun tüm yaş gruplarında görülebilmektedir. Beş yaşından küçük çocuklarda ÜSYE, akut otitis media, pnömoni, larengotrakeobronşit, bronşiyolit, 5 yaşından büyük çocuklarda ise grip benzeri sendrom (ateş, öksürük, baş ağrısı, kas ağrısı, huzursuzluk), akut otitis media, pnömoni şeklinde seyreder. İnfüenzaA enfeksiyonunun, influenza B'ye göre daha şiddetli ve uzun sürdüğü bilinmektedir (Simonsen ve ark 1997, Tam 1998, Rennels ve ark 2002, Nicholson ve ark 2003). İnfüenza klasik olarak ani başlayan ateş, titreme, başağrısı, bitkinlik, yaygın kas ağrısı ve kuru öksürükle karakterize bir tablodur. Zamanla boğaz ağrısı, burun tıkanıklığı, rinit, öksürük gibi solunum yollarına ait bulgular belirginleşebilir. Konjunktival tutulum, karın

ağrısı, bulantı, kusma ve diyare daha az sıklıkla rapor edilmektedir. Bazı çocuklarda ÜSVE ya da solunum yolu bulguları belirgin olmayan ateşli bir hastalık olarak seyredebilir (Pickering ve ark 2006). Fizik muayenede yaygın kreptan raller, hışıltı ve solunum seslerinde kabalaşma saptanabilir. Konjonktival eritem, burun mukozasında ödem ve akıntı, servikal lenfadenopati ve taşipne tespit edilebilir. Bununla birlikte bu bulgular tüm hastalarda görülmeyebilir (Glezen 2009).

Çocuklarda influenzaya bağlı ölüm oranının 3,8/100000 olduğu tahmin edilmektedir (Rennels ve ark 2002). Ölüm riski ciddi ve komplike influenzada artmış olduğu bilinse de çoğu pediatrik vakada bu risk faktörlerinin hiçbiri bulunmaz (Bhat ve ark 2005, Louie ve ark 2006).

Komplike olmayan influenza olan hastalar genellikle 2-5 gün içinde yavaş yavaş iyileşir. Özellikle genç çocuklarda bu süre bir haftayı geçebilir. Orta kulak iltihabı, astım alevlenmeleri ve pnömoni çocuklar arasında influenza enfeksiyonunun en sık görülen komplikasyonlardır (Glezen 2000, Neuzil ve ark 2000, Lahti ve ark 2006, Miller ve ark 2008, Dawood ve ark 2010)

Akciğer grafisinde bilateral interstisyel infiltrasyonlar veya akut solunum yetmezliği sendromuna benzer bulgular olabilir. İnfluenza enfeksiyonu sonrası gelişen sekonder bakteriyel pnömoni genellikle *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* veya *Haemophilus influenzae*'ya bağlıdır. Sekonder bakteriyel pnömoni, primer influenza pnömonisinden daha siktir ve tipik olarak influenza semptomları düzelirken ortaya çıkar. İnfluenzanın NA proteini, pnömokokların solunum yolu epiteline tutunmasını sağlayarak pnömokok invazyonunu kolaylaştırır (Madhi ve ark 2004, Klig ve ark 2005).

Koruyucu tedavide her yıl tekrarlanan aşı önemlidir. Sağlıklı çocuklarda genellikle kendi kendini sınırlar. Hastalara destekleyici tedavi ve gerek varsa oksijen tedavisi uygulanır. Altta yatan hastalığı ve genel durumu bozuk olan hastalarda tedavide sadece influenza A ya etkili olan amantadin veya rimantadin kullanılır. Amantadin ve rimantadin son zamanlarda ortaya çıkan direnç sorunu nedeni ile çok önerilmemektedir (Poehling ve ark 2006, Bharaj ve ark 2009, Peter ve ark 2004).

2.5.4. Adenoviruslar

Lineer, çift sarmallı DNA genomu içeren, zarfsız virüslerdir. En azından altı adet cins (A'dan F'ye) altında toplanan yaklaşık 51 ayrı serotip insanlarda enfeksiyona sebep olabilmektedir. Ad tüm yaş gruplarında ortaya çıkar, fakat 6 ay ile 5 yaş arası çocuklarda insidansı pik yapar. Solunum yolu hastalığı ile ilişkili en yaygın serotipleri serotip 1-7 ve 21'dir. Ad'ler tüm solunum yolu enfeksiyonlarının %2-5 sebebidir. ASYE tipleri bronşit,

larengotrakeobronşit, boğmaca benzer sendrom, bronşiyolit, pnömoni, plevral efüzyon ve hiperlüsen akciğer sendromunu içermektedir (Pacini ve ark 1987). Solunum yolu enfeksiyonlarına yol açan Ad'ler, solunum yolu sekresyonları aracılığıyla kişiden kişiye doğrudan temas aerosoller ve eşyalar ile bulaşır. Ad enfeksiyonları en çok hastalığın ilk birkaç gününde bulaşıcıdır, ancak aylarca sürebilecek kadar uzun süre devamlı ve intermittan atılım sıktır. Solunum yolu enfeksiyonunun inkübasyon periyodu 2-14 gün arasında değişir (Pickering ve ark 2006). Virus ile infekte hücrelerin bir araya toplanması ile karakteristik tipik sitopatik etki oluştururlar (Bozkaya 2006). Ad enfeksiyonları tüm yıl boyunca endemik olup her yaşta görülür. En sık okul çağı çocuklarında enfeksiyona yol açar, bu enfeksiyonların %50'si asemptomatiktir. Ad'lere bağlı solunum yolu hastalıkları kış ve bahar aylarında lokalize solunum yolu enfeksiyonu salgınlarına, yol açarlar (Bozkaya 2006). Bronşit, bronşiyolit ve pnömoni gibi ASYE'ler, sıklıkla Ad enfeksiyonlarında komplikasyon olarak görülür. Bazı türleri, salgın hastalıklar meydana eğilimindedir, ateşli solunum hastalığı salgınları özellikle tip 4 ve 7; tip 3, 7 ve 21 ağır pnömoni; tip 3 faringokonjunktival ateş; tip 11 hemorajik sistit; ve tip 8, 19 ve 37 epidemik keratokonjunktivit oluşumuna neden olur. Ölümcül olabilen ağır pnömoni bebek ve çocuklarda, nadiren erişkinlerde görülür, bu enfeksiyonların mortalitesi %10'dur. Okul çağındaki çocukların % 60'ından fazlasında yaygın solunum yolu enfeksiyonuna sebep olan türlerine karşı antikolar tespit edilmiştir. İnfantlarda görülen primer enfeksiyonlara sıklıkla ateş ve solunum semptomları eşlik eder ve hastaların yarısından daha fazlasında orta kulak iltihabı ile kliniğe eklenir (McIntosh ve ark 2011).

Solunum yolu enfeksiyonlarının çoğu, yaşamın ilk yıllarında görülür, kendi kendini sınırlar ve hafiftir. Ateş, burun tıkanıklığı, nezle, farenjit, boyunda adenopati ve öksürük olur. Klinik olarak A grubu streptokok enfeksiyonundan ayırt edilemeyen bir eksudatif tonsillit tanımlanmıştır. Bu tablodan genellikle Ad 1-7 sorumludur. Akut respiratuvar distres sendromu (ARDS) ateş, farenjit, servikal adenit, öksürük ve baş ağrısı ile karakterize bir hastalığın adıdır. Toplu asker alımı kamplarında epidemik şekilde görülebilir. Tip 4 ve 7 en sık sorumlu tutulmaktadır. Pnömoni genellikle şiddetli ve sıklıkla fataldir ve yaygın serotiplerin herhangi biriyle infekte genç çocuklarda gelişir. Özellikle tip 3 ve 7 sorumlu tutulmaktadır. Vaka ölüm oranları oldukça yüksek olabilir ve ciddi bronşiyolit ve bronşektazi gelişebilir.

Böbrek ve karaciğer tutulumu gibi ekstrapulmoner tutulum özellikle bebeklerde ve bağışıklık yetersizliği olanlarda görülür ve bu tür hastalarda yaygın hastalık genellikle fatal seyirlidir. Ad'lar hastane enfeksiyonuna neden olabilirler. Hastaneye yatan çocuklardaki

pnömonilerin %10'undan Ad'ler sorumludur (Bozkaya 2006). Tüm enfeksiyonların yaklaşık yarısı asemptomatiktir. Ad'ler ÜSYE olan yetişkinlerin boğaz ve respiratuvar sekresyonlarından 1 hafta süreyle ve gözden ise iyileşmeden sonra birkaç hafta süreyle izole edilebilir (Echavarría ve ark 1998). Bazı enfeksiyonlar hafif klinik tabloya neden olurken, bazıları hastaneye yatırılmayı gerektirir ve bronşiyolitisi obliterans gibi uzun dönem sekelleri ortaya çıkar (Englund ve ark 2006).

Tedavinin esası destekleyici tedavi ve bulaşın engellenmesidir. Çocuklar için olmasa da Ad 4 ve 7'ye karşı geliştirilmiş olan ve daha çok askerlerde kullanılan aşı mevcuttur (Barraza ve ark 1999, Gray ve ark 2007, Neofytos ve ark 2007).

2.5.5.HMPV

Pleomorfik ve lipid zarflı bir Paramiksovirus olan HMPV tek sarmallı bir RNA virüsüdür. İlk defa 2001 yılında tanımlanmıştır. HMPV tüm yaş gruplarında ÜSYE ve ASYE'lere neden olabilir, ancak semptomatik hastalık en sık genç çocuk veya yaşlı erişkinlerde görülür. Çocukların büyük kısmının 5 yaşına kadar HMPV ile enfekte olduğunu gösterilmiştir (van den Hoogen ve ark 2001). Daha sonraki araştırmalar virüsün dünyada çocuklar arasında özellikle 2-9 yaş grubunda yaygın olarak bulunduğunu, toplumdaki kazanılan akut solunum yolu enfeksiyonlarına neden olduğunu gösterilmiştir (Badur ve ark 2004, Debur ve ark 2010). Sekresyonlarla temas veya kontamine yüzeylerden bulaştığı görüşü kabul görmektedir. İnkübasyon periyodu yaklaşık 3-5 gündür (Crowe ve ark 2007).

HMPV enfeksiyonlarının mevsimsel varyasyon gösterdiği düşünülmektedir. Kış sonu ve ilkbahar başında daha sık görülür. Genellikle yıllık RSV epidemilerinin bir kısmı veya tamamıyla çakışır. Uzun dönem çalışmalar tüm yıl boyunca sporadik enfeksiyonların ortaya çıktığını göstermektedir. Çocuklarda bronşiolitin sık sebeplerinden biri olan HMPV pnömoni, astım alevlenmesi ve krup tablolarına da neden olmaktadır (Schildgen ve ark 2004). Uzamış vizingi olan hastaların %9'unda PCR ile HMPV izole edilmiştir (Jartti ve ark 2002).

Sağlıklı çocuklarda asemptomatik ya da hafif seyretmektedir. Yapılan çalışmalarda HMPV pozitif hastaların %25 ve %50'sinde altta yatan hastalığın olduğu gösterilmiştir. Özellikle çocuklarda belli gruplarda (prematürite hikayesi olanlar, konjenital kalp hastalığı olanlar ve immun yetmezliği olanlar) enfeksiyon daha ağır seyreder. İnsan tek kaynaktır (Pelletier ve ark 2002, Peiris ve ark 2003, Williams ve ark 2004, Pickering ve ark 2006, Englund ve ark 2006).

HMPV, RSV gibi asemptomatik, hafif soğuk algınlığından ciddi bronşiyolit ve pnömoniye kadar değişen enfeksiyonlar yapabilmektedir. Dolayısı ile bazı hastalarda hastaneye yatış ve mekanik ventilasyon gerekmektedir. Akut solunum yolu enfeksiyonları olan hastalarda HMPV sıklığı %6-15 arasında değişmektedir, özellikle orta kulak iltihabı en önemli komplikasyonudur. Hastalık belirtileri genelde öksürük, burun akıntısı, yüksek ateş ve boğaz ağrısıdır. HMPV enfeksiyonlu hastaların yaklaşık %10'u hırıltı, nefes darlığı, pnömoni, bronşit veya bronşiyolit gibi hastalıklara yakalanabiliyorlar (Kahn 2003, Osterhaus ve ark 2003, Crowe 2004, Devrim 2005, Larcher ve ark 2005). Hastalık çoğunlukla hafiftir ve kendini sınırlar, yaklaşık 1 hafta içinde iyileşme gözlenir. Nazokomiyal enfeksiyonlar bildirilmiştir. Henüz spesifik tedavisi yoktur. Semptomatik tedavi veya solunum desteği uygulanabilir. İn vitro çalışmalar poliklonal immunglobulin ve ribavirin ile kombine tedavinin uygulanabileceğini göstermektedir. Aşısı yoktur (Falsey ve ark 2010).

2.5.6.HRVs

HRVs, Pikornavirüs ailesinin bir üyesidir. Tek iplikli RNA virüsüdür (Hendley 1999). Nötrale antikor yöntemiyle en az 100 ayrı antijenik serotip saptanmıştır. Herhangi bir tipe enfeksiyon sonrası o tipe özgü bağışıklık saptanır, fakat derecesi değişkendir, kısa sürelidir ve diğer serotiplere karşı koruyuculuk düşüktür (Pickering ve ark 2006). Daha çok soğuk algınlığı ve rinosinüzite neden olmakla birlikte daha az sıklıkla bronşiyolit ve reaktif hava yolu hastalığı gibi ASYE'lere de neden olabilmektedir. Bulaş damlacık yolu ve parmakların burun ve göze teması ile olur. Asemptomatik kişiler de virüsü bulaştırabilirler. Rhinovirus nazal salgılarda 5 ile 7 gün, nazofarenkste sürece 2-3 hafta boyunca canlı kalabilir (Winther ve ark 1986). Çocuklar HRVs için önemli bir rezervuardır (Winther ve ark 1998, Peltola ve ark 2008).

HRVs enfeksiyonları ılıman bölgelerde yıl boyunca görülür, ancak Eylül, Nisan ve Mayıs aylarında zirve yapar (Pickering 2006). HRVs enfeksiyonları asemptomatik olabilir ya da bol sulu akıntı, nazal konjesyon, hapşırık, baş ağrısı, hafif boğaz ağrısı, öksürük, hafif ateş ile karakteristik gribal semptomlar ile yaklaşık 7 gün kadar devam eder. Bebek ve küçük çocuklarda başlangıçta ateş olabilir, solunum sıkıntısı yaşanabilir. Soğuk algınlığı olgularının yaklaşık üçte ikisinin nedeni HRVs'dir (Kling ve ark 2005, Bozkaya 2006).

Astım ataklarının tetiklenmesine neden olan viral enfeksiyonların %50 kadarının HRVs enfeksiyonları olduğu tahmin edilmektedir (Wark ve ark 2005). HRVs'e bağlı ÜSYE ve bronşiyolit kendi kendini sınırlar spesifik bir antiviral tedavisi ve aşısı yoktur

(Gwaltney ve ark 1966, Savolainen ve ark 2003, Heymann ve ark 2005, Pickering ve ark 2006).

2.5.7.HCoV

HCoV, non-segmente, tek iplikli, pozitif polariteli RNA virüsüdür. En uzun RNA genomuna sahip zarflı virüslerdir. HCoV iki cins olarak sınıflandırılır: Alfa HCoV'ler (HCoV-229E and HCoV-NL63) ve Beta HCoV'ler (HCoV-HKU1, HCoV-OC43, Middle East respiratory syndrome HCoV [MERS-CoV] ve SARS CoV) (Carstens 2010, CDC 2012). İki bin iki yılı öncesinde insanları infekte eden HCoV-OC43 ve HCoV-229E isminde bilinen iki HCoV vardı. 2002'den bu yana üç yeni HCoV keşfedildi ve insanları infekte eden HCoV sayısı toplamda beşe yükseldi: HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43, HCoV-HKU1 ve 2012'de ortaya çıkan yeni bir HCoV. Günümüzde bu ailede yaklaşık 15 tür yer almaktadır. HCoV'ler insanlardan başka sığır, domuz, kedi, köpek, kemiriciler ve kuşlarda (bazısı özellikle civcivlerde ciddi patojen) hastalık oluşturmaktadır (Holmes ve ark 2001, Peiris ve ark 2003).

HCoV'ler, insan ve evcil hayvanlarda sıklıkla görülen solunum ve enterik hastalıklara sebep olurlar. Solunum yolu enfeksiyonlarına sebep olan HCoV'ler muhtemelen HRVs'lere benzer şekilde enfekte sekresyonlarla direk temas veya büyük aerosol damlacıklarıyla bulaşır. Bağışıklık enfeksiyondan hemen sonra gelişir fakat zaman içinde yavaş yavaş ortadan kalkar. Muhtemelen bu sebepten reenfeksiyon sıklığı, ayrıca suşların kendi içinde antijenik varyasyon gösterebilmektedir (Reed 1984). Hastanede çocuk hastalar arasında yaygın olmasının sebebi, enfekte bakıcılardan yayılım yoluyla olduğu düşünülmektedir (Gagneur ve ark 2008). HCoV'ler hayvanlarda yüksek mutasyon oranına sahiptir. Bu mutasyonlarla konak yelpazesi ve hastalık tabloları değişebilir. Ilıman iklimlere sahip bölgelerde HCoV'e bağlı solunum yolu enfeksiyonları özellikle kış aylarında ortaya çıkar, yılın herhangi bir döneminde enfeksiyon görülebilmesine rağmen özellikle ilkbahar ve sonbahar aylarında küçük pikler görülebilir (McIntosh ve ark 1970, Vabret ve ark 2008, Gaunt ve ark 2010).

HCoV' un etken olduğu soğuk algınlığının en tipik belirtisi, burun akıntısı ve kırgınlıktır. Koronavirüsler, erişkinlerde çoğunlukla soğuk algınlığı benzeri semptomlar ile hafif, kendini sınırlayan ÜSYE'ye neden olurlar (Yu ve ark 2008). Bazen de küçük çocuklar, yaşlılar ve immun sistemi baskılanmış bireylerde bronşit, bronşiolit, pnömoni ve astım alevlenmesi gibi ASYE etkeni olarak bildirilmektedirler (Theamboonlers ve ark 2007, Gagneur ve ark 2008). HRVs'ler gibi, HCoV'lerde orta kulak efüzyon sıvısında tespit edilebilir ve çocuklarda akut otitis medianın önemli viral etkenlerinden biri olduğu

düşünülmektedir (Chonmaitree ve ark 2008). HCoV enfeksiyonları daha ciddi solunum yolu hastalıkları ile bağlantılı olduğu tespit edilmiştir. Bu enfeksiyonların hem çocuklarda hem de yetişkinlerde akut astım atağı ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir (McIntosh ve ark 1973, Nicholson ve ark 1993). Toplum kökenli pnömoni tanısıyla hastaneye yatırılan yenidoğan, bebek ve küçük çocuklarda, %2-8 arasında değişken oranlarda HCoV tespit edilmiştir. Bu oran ASYE tanısıyla ayaktan takip edilen hastalarda daha fazladır (McIntosh ve ark 1974, Kuypers ve ark 2007, Talbot ve ark 2009). Ayrıca yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde de hastane enfeksiyonlarının önemli bir nedenidir (Sizun ve ark 1995).

Erken yaşlarda HCoV enfeksiyonunun yüksek oranı ve salgınlar esnasındaki enfeksiyon modeli, HCoV'ların insan popülasyonunda iyi yayıldığı göstermektedir. Çocukların çoğu okul yaşına varmadan önce infekte olmakta ve kış enfeksiyonlarına defalarca yakalanmaktadır (Lai ve ark 2007). Akut solunum yetmezliği sendromu (severe acute respiratory syndrome- SARS) 2002 sonbaharında Çin'de ortaya çıktı ve SARS-CoV etken olarak tanımlandı. SARS-CoV'ün genomik analizi yapıldığında, daha önce insanlarda bulunmayan yeni bir HCoV olduğu görüldü. İki bin iki yılında Çin'de pnömoninin potansiyel ölümcül sebebi olarak ortaya çıktı. Altı ay içinde SARS 29 ülkeye yayılarak 8000 kişiyi enfekte etti ve 775 kişinin ölümüne sebep oldu. Destek tedavi dışında tavsiye edilen bir tedavi yöntemi yoktur (Kuypers ve ark 2007, Alkan ve ark 2010, Ruh 2010).

2.5.8.HBoV

HBoV küçük, tek molekül, lineer DNA içeren zarfsız bir virüstür. Parvoviridea ailesinin bir üyesidir (Allander ve ark 2005, Allander ve ark 2007). Yakın zamanlara kadar insanlarda hastalık etkeni olarak gösterilebilen tek Parvovirus üyesi, çocuklarda beşinci hastalık etkeni olarak bilinen Parvovirus B19'du. Yapılan genomik analizler sonucunda bu cinse benzer özellikler gösteren ve HBoV olarak isimlendirilen yeni bir virus daha saptandı (Allander ve ark 2005). HBoV'nun solunum yolu enfeksiyonu gözlenen hastalardaki saptanma oranı %1,5 - %18,3 arasında değişkenlik göstermekte ve daha sık olarak 5 yaş altındaki çocuklarda saptandığını ve bu grupta hastaneye yatışa sebep olan solunum yolu enfeksiyonları meydana getirdiğini göstermektedir (Bastien ve ark 2006, Maggi ve ark 2007).

HBoV çocukluk çağı dışında, daha seyrek olmak üzere diğer yaş gruplarında da enfeksiyona sebep olmaktadır. Yetişkinler de bilhassa bağışıklığı baskılanmış bireylerde ciddi ASYE yaptığı gösterilmiştir (Mannig ve ark 2006, Maggi ve ark 2007). Hastalığın bulguları, öksürük, ateş, boğaz ağrısı, taşipne, hışıltı (vizing) gibi diğer solunum yolu enfeksiyonlarına benzerdir. HBoV ayrıca solunum yetmezliğine de neden olabilir. Bir

çalışmada HBoV saptanan hastaların %73'ünde oksijen ihtiyacı olduğu bildirilmiştir. HBoV enfeksiyonu çok erken dönemde de gözlenebilir. Yenidoğan döneminden itibaren izlenen hastaların ilk solunum yolu enfeksiyonununun %4,5 oranında HBoVe bağlı olduğu bildirilmiştir (Parlakay ve ark 2010).

HBoV'un diğer bir yol açabileceği klinik tablo ise gastroenterittir (Lee ve ark 2007). HBoV' un da hastane enfeksiyonu yaptığına dair çalışmalar vardır. Sıklıkla soğuk mevsimlerde karşılaşıldığı ama tüm yıl boyunca enfeksiyon yaptığı bildirilmiştir (Kesebir ve ark 2006, Pozo ve ark 2007, Fry ve ark 2007). HBoV'la ilgili yapılan çalışmalarda da yüksek oranda RSV, influenza, HMPV, PIV ve Ad'larla koenfeksiyon yaptığı bildirilmiştir (Weissbrich ve ark 2006, Foulongne ve ark 2006).

2.6.Laboratuvar Bulguları

Toplum kökenli pnömonili çocuğun laboratuvar değerlendirmesi çocuğun hastaneye ihtiyacı olup olmamasına, çocuğun yaşına, hastalığın şiddetine, potansiyel komplikasyonların varlığı da dahil olmak üzere hastanın kliniğine bağlıdır (Bradley ve ark 2011). Mikrobiyolojik etyoloji belirlemeye ihtiyaç olduğu durumda daha agresif değerlendirme gereklidir. (örneğin, ciddi hastalık, potansiyel komplikasyonlar ve hastaneye yatış gerektiren durumlar) (Harris ve ark 2011). Akut faz reaktanları ve tam kan sayımı (TKS) bakteriyel veya viral pnömoni için destekleyici kanıt olabilir, ama antimikrobiyal tedavi ihtiyacını belirlemede tek kriter olarak kullanılmamalıdır.

Tam kan sayımı, ayaktan tedavi edilecek hafif ASYE olan çocuklar için gerekli değildir. TKS genellikle bebek ve hastaneye yatış gerektiren çocuklarda yapılır. Bazı TKS bulguları, aşağıda açıklandığı gibi, bakteriyel, atipik bakteriyel ve viral pnömonilerde daha karakteristiktir. Ancak etyolojik ajan ayırımında güvenilir bir kriter değildir. Akut faz reaktanlarına (eritrosit sedimentasyon hızı, CRP ve serum prokalsitonin gibi) ayaktan takip edilen pnömonili çocuklarda rutin olarak bakmaya gerek yoktur (Bradley ve ark 2011). Ancak, hastaneye yatış gerektiren daha ciddi hastalığı olanlar için, akut faz ölçümü klinik yönetime yardımcı olacak faydalı bilgiler sağlayabilir. Serum CRP ölçümü viral pnömoni bakteriyel pnömoniden ayırt etmede yararlı olabilir. Bin iki yüz otuz hastanın kapsayan 8 çalışmanın dahil edildiği bir metaanaliz çalışmasında pnömonili çocukların CRP değeri bakteriyel olmayan pnömonili çocukların CRP değerine göre 35-60 mg/L (3,5-6 mg/dL) daha yüksek bulunmuştur (Flood ve ark 2008).

CRP değeri, serum prokalsitonin konsantrasyonu kadar hassas değildir. prokalsitonin viral enfeksiyonu bakteriyelden ayırt etmek için daha spesifiktir (Moulin ve

ark 2001, Korppi ve ark 2008, Schützle ve ark 2009). Ancak, prediktif yararı gösterilmemiştir (Toikka ve ark 2000, van Rossum ve ark 2004, Bradley ve ark 2011).

Akut faz reaktanları viral ve bakteriyel pnömoninin ayırt edilmesinde tek belirleyici olarak kullanılmamalıdır ancak hastalığın seyrinde, tedaviye cevabın takibinde ve tedaviyi kesme zamanının belirlenmesinde kullanılabilir (Toikka ve ark 2000, Korppi ve ark 2003, Korppi 2004, Bradley ve ark 2011).

Mikrobiyolojik tanı, ciddi hastalığı olan, potansiyel komplikasyonlar görülen ve yatarak tedavi edilen çocuklarda yapılmalıdır. Genellikle ayaktan tedavi edilebilecek hafif hastalığı olan çocukların mikrobiyolojik tetkikler yapılmaksızın, yaş ve diğer epidemiyolojik özelliklerine dayanarak, ampirik tedavi başlanabilir (McCracken 2000, Harris ve ark 2011). Hücre kültüründe izolasyon, viral enfeksiyonların tanısında “altın standart” olarak tanımlanan en duyarlı ve özgül yöntemdir (Wiedbrauk ve ark 1993, Dennehy 1995). Ancak etkenin hücre kültüründe üretilmesinin zor olması, zaman alması ve pahalı olması nedeni ile çok kullanılmamaktadır (Welliver ve ark 1993, Tony 2008). Kan kültürleri hastaneye yatış gerektiren pnömonili çocuklarda ve parapnömonik efüzyon veya başka bir komplikasyon gelişen çocuklarda yapılması gerekmektedir (Sandora ve ark 2005, Bradley ve ark 2011, Harris ve ark 2011).

Nazofarengeal örneklerde, PCR teknikleri ve immüno Floresan yöntemleri kullanarak olası viral veya atipik bakteriyel etkenler belirlenebilir. Hastaneye yatış gerektiren hastaların yönetiminde kullanılması daha uygun olabilir. ASYE’de tanı klinik semptom ve bulgularla konur. Tanı yaş, mevsim ilişkisi ve fizik muayene bulgularına dayanır. Hekim tanı koyarken öykü ve fizik muayene ile hastalığın şiddetini de belirlemelidir (Kocabaş ve ark 2002).

ASYE viral etkenlerin saptanmasında PCR yöntemi de son yıllarda sık kullanılmaya başlanmıştır. Hastalık her ne kadar alt solunum yollarında sınırlı kalmış gibi görünse de, nazofarengeal sekresyonlar iyi bir diagnostik kaynaktır. Nazofarengeal örnekler aspirasyon veya sürüntü şeklinde alınabilir. Özellikle birçok viral etkenin aynı anda saptanmasını sağlayan multipleks PCR yöntemleri daha çok tercih edilir hale gelmiştir. Duyarlılık ve özgüllükleri daha yüksektir. PCR 6 saat gibi kısa sürede sonuç vermesi nedeni ile hastalığın yönetimi ve enfeksiyon kontrolü açısından da avantaj sağlamaktadır (Fan ve ark 1998, Templeton ve ark 2004, Stempel ve ark 2009).

2.7.Radyolojik Bulgular

Akciğer grafisinde infiltrasyon varlığı sık sık pnömoniyi tanımlamak için kullanılır (Harari ve ark 1991, Taylor ve ark 1995). Rutin akciğer grafisi, hafif geçirilen pnömoni tanısı onaylamak için gerekli değildir, komplikasyonsuz ASYE'nin ayaktan tedavi edilmesi yeterlidir. Pnömoninin klinik bulguları olan çocuklarda grafiler endikasyonları şunlardır (Bradley ve ark 2011, Harris ve ark 2011, Community acquired pneumonia guideline team 2011):

- Ciddi hastalık,
- Klinik bulguların yetersiz olduğu durumda tanıyı doğrulamak için,
- Hastaneye yatış (pnömoninin varlığını kanıtlamak, boyutu, parankimal infiltrasyonun karakteri ve potansiyel komplikasyonları değerlendirmek),
- Özellikle altta yatan kardiyopulmoner hastalık veya sağlık sorunları olan hastalarda solunum sıkıntısı için alternatif açıklamaların dışlanması (örneğin, yabancı cisim aspirasyonu, kalp yetmezliği),
- Komplikasyonların değerlendirilmesi, özellikle uzamış hastalık ve tedaviye cevap alınamaması durumunda,
- Küçük bebeklerde (3-36 ay), $>39^{\circ}\text{C}$ 'nin üstünde ateş, lökositoz (lökosit sayısı $\geq 20000/\text{mm}^3$) ve daha büyük çocuklarda $>38^{\circ}\text{C}$, öksürük ve lökositoz (lökosit sayısı $\geq 15000/\text{mm}^3$) (Bachur ve ark 1999, Murphy ve ark 2007).

Radyolojik bulgular bakteri, atipik bakteriyel ve viral pnömoni ayırımında güvenilir değildir. Radyolojik bulgular tedavi kararı verilirken, klinik ve mikrobiyolojik veriler ile birlikte kullanılmalıdır (Margolis ve ark 1998, Harris ve ark 2011).

Bronşiolitli çocukların akciğer grafisinde sıklıkla her iki akciğerde havalanma fazlalığı (Yedi kostadan daha fazla havalanma, kostaların paralel hale gelmesi, diafragma düzleşmesi, mediasten ve kalp alanında küçülme, yan grafide retrosternal aralıkta artış), peribronşiyal infiltrasyonlar ve yama tarzı atelektazi gibi nonspesifik bulgular vardır. Bu bulgular ile hastalığın şiddeti arasında ilişki saptanamamıştır (Çokuğraş ve ark 2002, American Academy of Pediatrics Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis 2006, Smyth ve ark 2006).

3.GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışma Aralık 2010 – Haziran 2013 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda viral ASYE düşünülerek yatırılarak tedavi edilen 0-18 yaş arasında 785 hasta dahil edildi. ASYE düşünülen hastalardan ayaktan tedavi görenler, kan ve boğaz kültürlerinde bakteriyel bir ajan tespit edilenler ve hastane kayıtlarında eksikleri olan hastalar çalışma dışında bırakıldı.

Çalışma için Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun onayı alındı. Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların

- yaş, cinsiyet gibi demografik verileri,
- eşlik eden hastalıkları,
- başvuru şikayetleri,
- laboratuvar bulguları (hemogloblin lökosit, nötrofil ve trombosit sayısı, CRP, viral nazofarengeal sürüntü örnekleri) sonuçları
- serviste yatış süreleri, yoğun bakım ve solunum desteğine ihtiyaçları ve süreleri kaydedildi. Bu hastalardan servis takipleri sırasında ölen hastalar belirlendi.

Demografik ve klinik veriler hasta epikrizlerinden yararlanılarak retrospektif olarak elde edildi. Laboratuvar değerleri Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Biyokimya ve Mikrobiyoloji Laboratuvarlarında çalışılmıştır. Başvuru sırasında çekilen PA Akciğer grafisi bulguları uzman bir radyolog tarafından değerlendirildi.

Nazofarengeal sürüntü alınacak hastalar, sırtüstü pozisyonda yatırılarak elleri ve başı bir yardımcı tarafından sabitleştirildikten sonra, eküvyonla burundan girilerek nazofarenksin her iki tonsil mediali ve uvula arkası bölgelerinde iki-üç tur yaptırmak suretiyle, sürüntü örneği alındı. Alınan nazofarengeal sürüntü örnekler çalışılincaya kadar -20°C'de buzdolabında saklandı. Multipleks PCR yöntemiyle (Seeplex® RV12 Multipleks PCR Kiti) virüs arandı. Bu yöntemle RSV, HRVA/B, PIV-1, -2, -3, influenza -A, -B, HMPV, HCoV 229E/ NL63, HCoV OC43/HKU1, HBoV, Ad bakılmıştır. Yalnızca ilk 1 yıl influenza A ve B bakılmıştır.

Verilerin istatistiksel değerlendirmeleri, SPSS for Windows 16,0 istatistik paket programı kullanılarak yapılmıştır. Karşılaştırmalarda Fisher's Exact test, ki-kare testi ve Mc Nemar testleri kullanılmıştır. Elde edilen p değeri eğer 0,05'den k¼¼kse sonuç anlamlı, b¼¼y¼¼kse sonuç anlamsız olarak kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

Bu alışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fak¼¼ltesi ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde Aralık 2010 - Haziran 2013 tarihleri arasında ASYE ¼n tanısıyla yatarak tedavi g¼¼ren ve 18 yaş altındaki toplam 785 olgu dahil edildi.

4.1.Demografik Verilerin Sonuçları

Çalışmamıza dahil edilen hastaların yaş ortalaması 33,4 ay (min:1 ay, max:223 ay) idi. Bu hastaların %64,9'u (509 hasta) 24 ay ve altında, %16,8'i (132 hasta) 25 ay-60 ay arasında, %18,2'si (143 hasta) 61 ay ve ¼st¼¼nde idi. Herhangi bir vir¼¼s tespit edilen ve edilmeyen gruplar karşılaştırıldığında yaş açısından anlamlı bir fark tespit edilemedi (p=0,99). Olguların % 54,5'i (428 hasta) erkek, % 45,5'i (357 hasta) kız idi. Viral etken tespit edilen ve edilmeyen grup arasında cinsiyet açısından anlamlı bir fark g¼¼r¼¼medi (p=0,956) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Hastaların Yaş ve Cinsiyete G¼¼re Dağılımı

| | | Vir¼¼s | |
|----------|--------|----------------------------|----------------------------|
| | | Pozitif (n=328) n(%) | Negatif (n=456) n(%) |
| Yaş | ≤24 ay | 213 (64,9) | 296 (64,9) |
| | 25-60 | 55 (16,8) | 77 (16,9) |
| | >60 | 60 (18,3) | 83 (18,2) |
| Cinsiyet | Erkek | 179 (54,4) | 249 (54,6) |
| | Kız | 150 (45,6) | 207 (45,4) |

Yaş gruplarına g¼¼re viral etkenlerin dağılımına bakıldığında viral etkenlerin b¼¼y¼¼k b¼¼l¼¼m¼¼n¼¼n 2 yaş altında daha fazla tespit edildiği g¼¼r¼¼ld¼¼ (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Virüslerin Yaş Gruplarına Göre Dağılımı

| | Yaş | | |
|-------------|----------------------------|-----------------------------|---------------------------|
| | 0-24 ay (n=509) n(%) | 25-60 ay (n=132) n(%) | >60 ay (n=143) n(%) |
| Virüs | | | |
| RSV A | 29 (69,0) | 5 (11,9) | 8(19,0) |
| RSV B | 94 (69,6) | 19 (14,1) | 22 (16,3) |
| HRVs | 32 (62,7) | 9 (17,6) | 10 (19,6) |
| Ad | 9 (81,8) | 1 (9,1) | 1 (9,1) |
| Inf A | 19 (57,6) | 9 (27,3) | 5 (15,2) |
| Inf B | 3 (75,0) | 0 (0) | 1 (25,0) |
| PIV 1 | 7 (53,8) | 3 (23,1) | 3 (23,1) |
| PIV 2 | 1 (50,0) | 1 (50,0) | 0 (0) |
| PIV 3 | 9 (75,0) | 2 (16,7) | 1 (8,3) |
| HMPV | 3 (37,5) | 2 (25,0) | 3 (37,5) |
| HBoV | 2 (66,7) | 1 (33,3) | 0 (0) |
| HCoV OC43 | 4 (57,1) | 1 (14,3) | 2 (28,6) |
| HCoV 229/63 | 1 (14,2) | 2 (28,5) | 4 (57,1) |

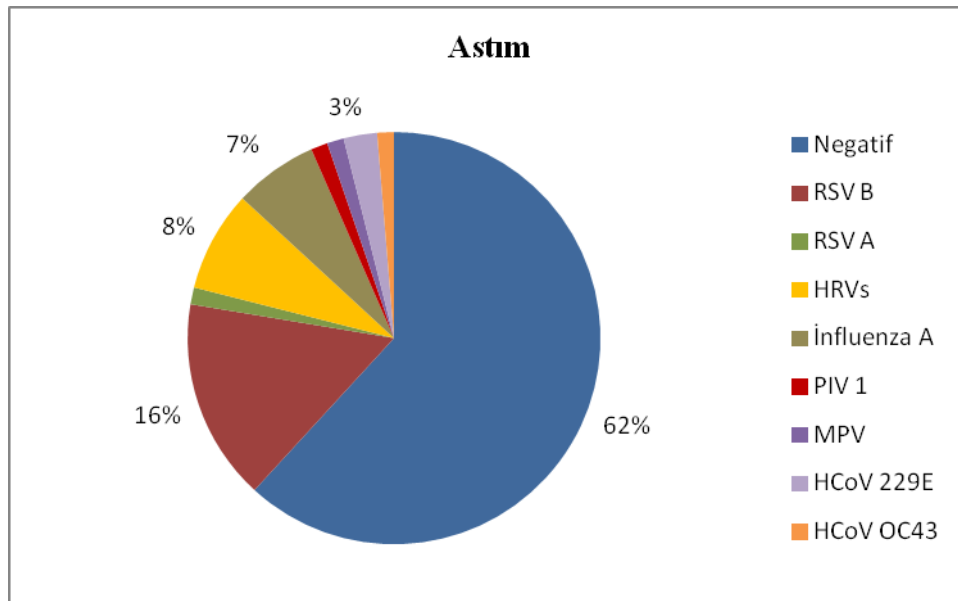
4.2.Eşlik Eden Hastalıklar

Çalışmaya dahil edilen hastalardan viral bir etken tespit edilen ve edilmeyenler karşılaştırıldığında astım ve nörolojik problemi olan hastalarla daha çok birliktelik olduğu gözlemlendi. Viral etken tespit edilen ve edilmeyenler arasında istatistiksel olarak ek hastalık açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Eşlik Eden Hastalıklar

| | Virüs | | p |
|--------------------------------------|-----------|-----------|------|
| | Pozitif | Negatif | |
| | (n=328) | (n=456) | |
| | n(%) | n(%) | |
| Astım | 34 (10,3) | 47 (10,3) | 0,99 |
| Nörolojik problem | 34 (10,3) | 59 (12,9) | 0,26 |
| Hematolojik malignite | 26 (7,9) | 51 (11,2) | 0,12 |
| Prematürite | 23 (7) | 28 (6,1) | 0,63 |
| İmmün yetmezlik | 19 (5,89) | 22 (4,8) | 0,55 |
| Solunum sistemini diğer hastalıkları | 16 (4,9) | 19 (4,2) | 0,64 |
| Gastroenterolojik problem | 15 (4,6) | 11 (2,4) | 0,09 |
| Konjenital kalp hastalığı | 14 (4,3) | 24 (5,3) | 0,51 |
| Doğuştan metabolik hastalık | 10 (3) | 13 (2,9) | 0,87 |
| Down sendromu | 8 (2,4) | 13 (2,9) | 0,71 |

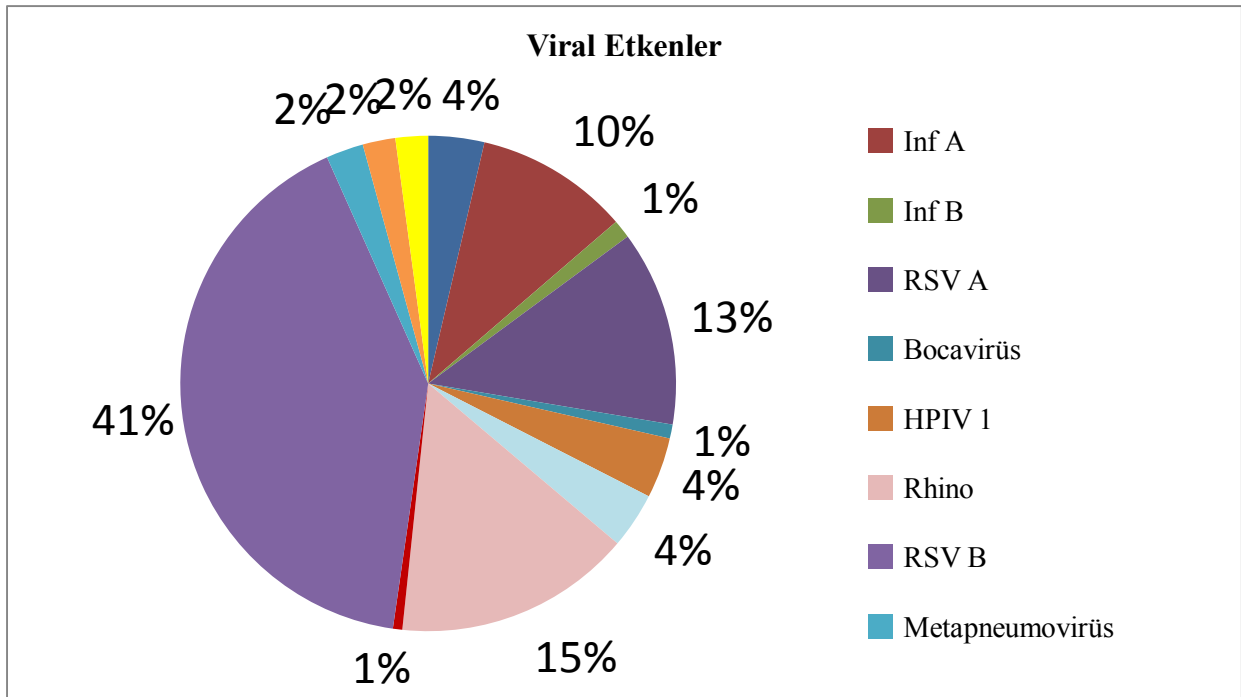
Çalışmamıza dahil edilen hastalardan 81'i astım tanısıyla takip edilmekteydi. Bu hastaların %58'inde (47 hasta) viral bir etken tespit edilmezken %14,8'inde (12 hasta) RSV B saptandı. HRVs ve RSV A'nın eşit oranlarda (%7,4, 6 hasta) olduğu görüldü (Şekil 4.1).

**Şekil 4.1.** Astım Tanılı Hastalarda Viral Etkenlerin Görülme Oranları

4.3. Viral Etkenlerin Dağılımı

Çalışmaya alınan hastaların %41,9'unda (329 hasta) bir veya daha fazla viral patojen tespit edildi. Bu hastaların %53,8'inde (177 hasta) RSV (%12,8 RSV A, %41 RSV B) tespit edildi. Ardından sırasıyla

- HRVs %15,5 (51 hasta),
- İnfluenza (%10 İnfluenza A, %1,2 İnfluenza B) tespit edilen hastaların oranı; %11,2 (37 hasta),
- PIV (%4 PIV 1, % 0,9 PIV 2, % 3,6 PIV 3) tespit edilen hastaların oranı; %8,2 (27 hasta),
- HCoV (%2,1 HCoV NL63, %2,1 HCoV OC43) tespit edilen hastaların oranı; %4,2 (14 hasta),
- Ad tespit edilen hastaların oranı; %3,6 (12 hasta),
- HMPV tespit edilen hastaların oranı; %2,4 (8 hasta),
- HBoV tespit edilen hastaların oranı; %0,9 (3 hasta) idi (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Viral Etkenlerin Dağılımı

4.4. Virüslerin Mevsimsel Dağılımı

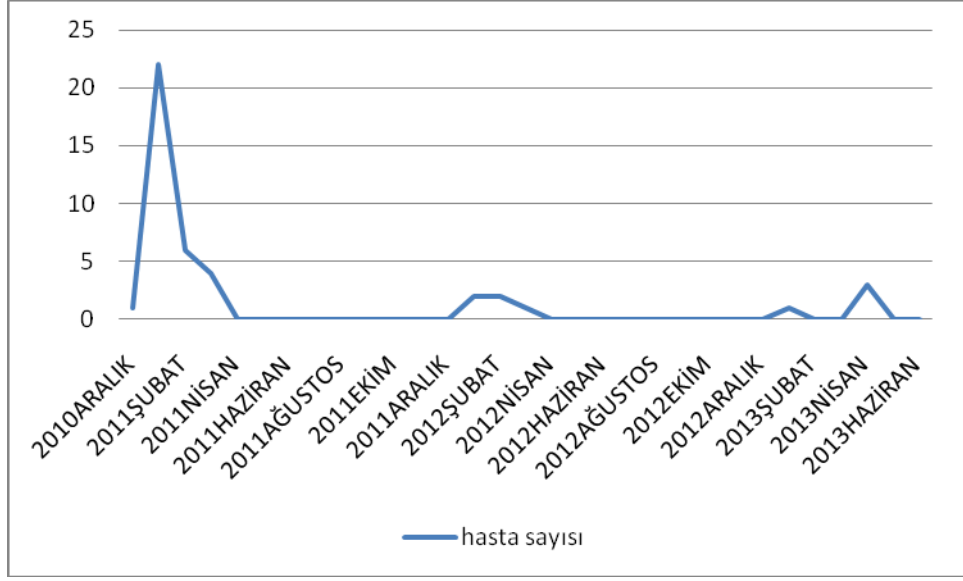
Çalışmanın yapıldığı 2,5 yıllık dönem içinde virüslerin mevsimsel dalgalanmaları kaydedildi. Tablo 4.4'deki çalışmanın tamamına bakıldığında hastaların yoğun olarak kış sezonunda hastaneye yatışının gerçekleştiği görülmektedir.

Tablo 4.4. Virüslerin Mevsimsel Dağılımı

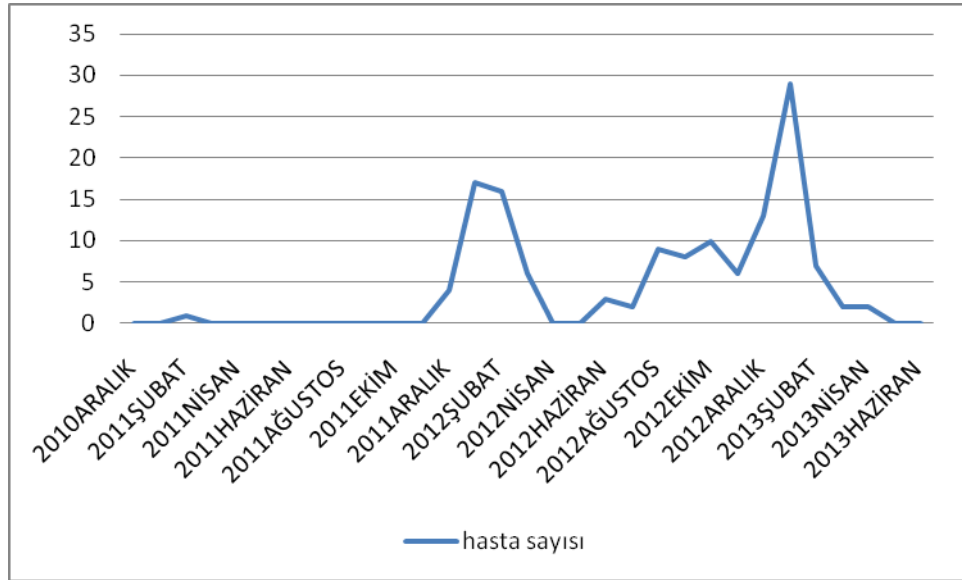
| Mevsim | Virüs | |
|-------------------|----------------------------|----------------------------|
| | Pozitif (n=328) n(%) | Negatif (n=456) n(%) |
| Kış 2011 | 95 (28,9) | 73 (16) |
| Bahar 2011 | 32 (9,7) | 48 (10,5) |
| Yaz 2011 | 15 (4,6) | 63 (13,8) |
| Güz 2011 | 12 (3,6) | 21 (4,6) |
| Kış 2012 | 71 (21,6) | 76 (16,7) |
| Bahar 2012 | 17 (5,2) | 15 (3,3) |
| Yaz 2012 | 17 (5,2) | 23 (5) |
| Güz 2012 | 24 (7,3) | 24 (5,3) |
| Kış 2013 | 36 (10,9) | 51 (11,2) |
| Bahar 2013 | 10 (3) | 50 (11) |
| Yaz 2013(haziran) | 0 (0) | 12 (2,6) |

RSV A'nin mevsimsel dağılımına bakıldığında özellikle 2011 kış sezonunda pik yaptığı görülmekle birlikte 2,5 yıllık dönemde Ocak-Şubat aylarında vaka sayısında artış olduğu görüldü (Şekil 4.3).

RSV B'nin ise 2011 tüm mevsimler boyunca görülmediği ancak 2013 kış başta olmak üzere bir zirve yaptığı, 2012 kış ve 2012 sonbaharda vaka sayısında belirgin artış olduğu tespit edildi. RSV B'nin tüm kış mevsimleri en yoğun görüldüğü dönem oldu (Şekil 4.4).

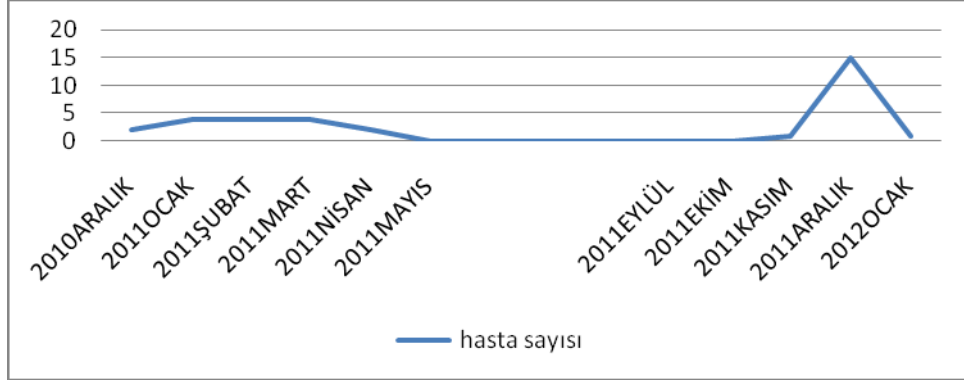


Şekil 4.3. RSVA'nın Mevsimsel Dağılım Grafiği

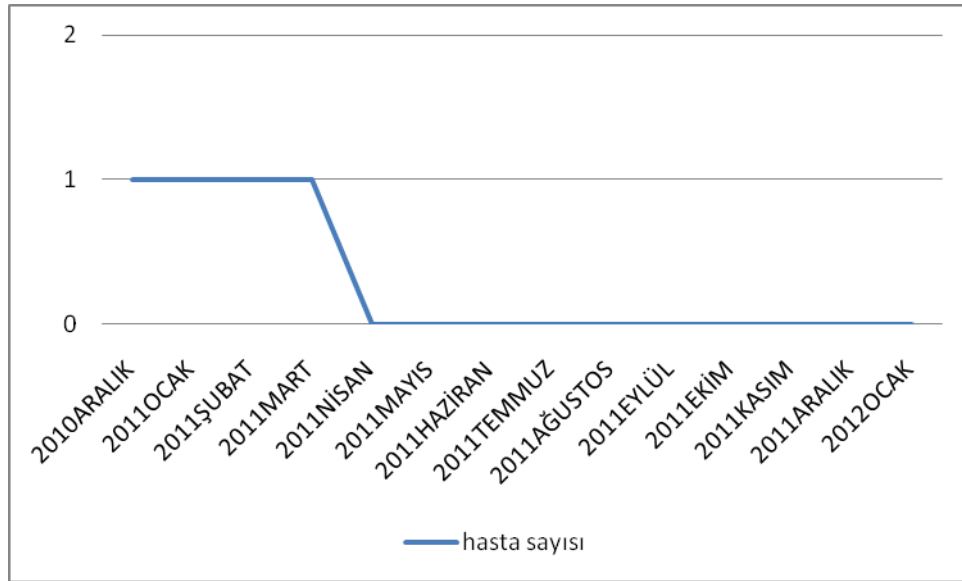


Şekil 4.4. RSV B'nin Mevsimsel Dağılım Grafiği

İnfluenza A ve B çalışmamızın sadece ilk 1 yıllık döneminde çalışılmış ve bu dönem içinde influenza A vakalarının kış sezonunda zirve yaptığı, vakaların bir kısmının bahar aylarında da gözlemlendiği ancak yaz ve sonbahar aylarında ise vaka sayısının oldukça azaldığı görüldü (Şekil 4.4). İnfluenza B'nin de influenza A'ya benzer bir mevsimsel dağılım gösterdiği ancak vaka sayısının influenza A'ya göre daha az olduğu tespit edildi (Şekil 4.6).

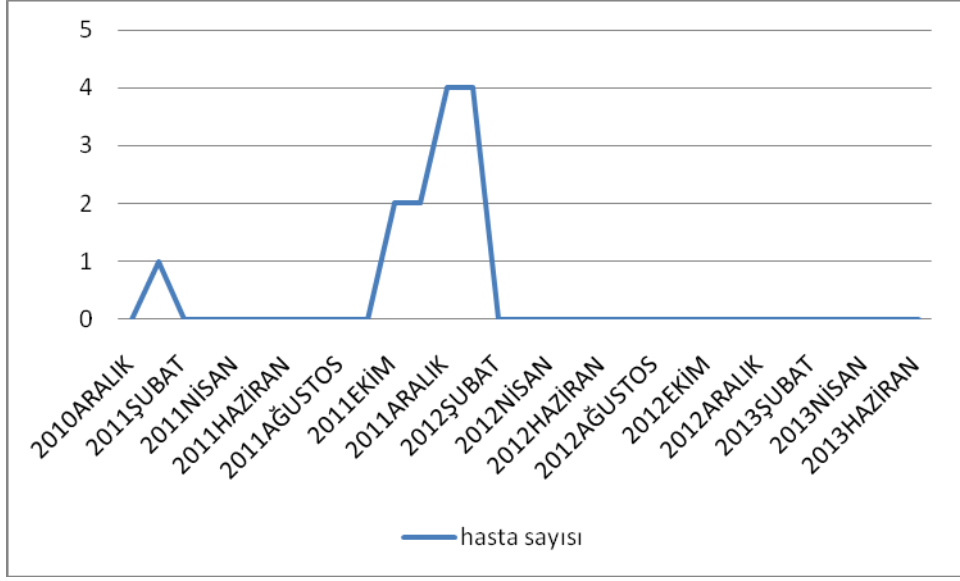


Şekil 4.5. İnfluenza A'nın Mevsimsel Dağılım Grafiği



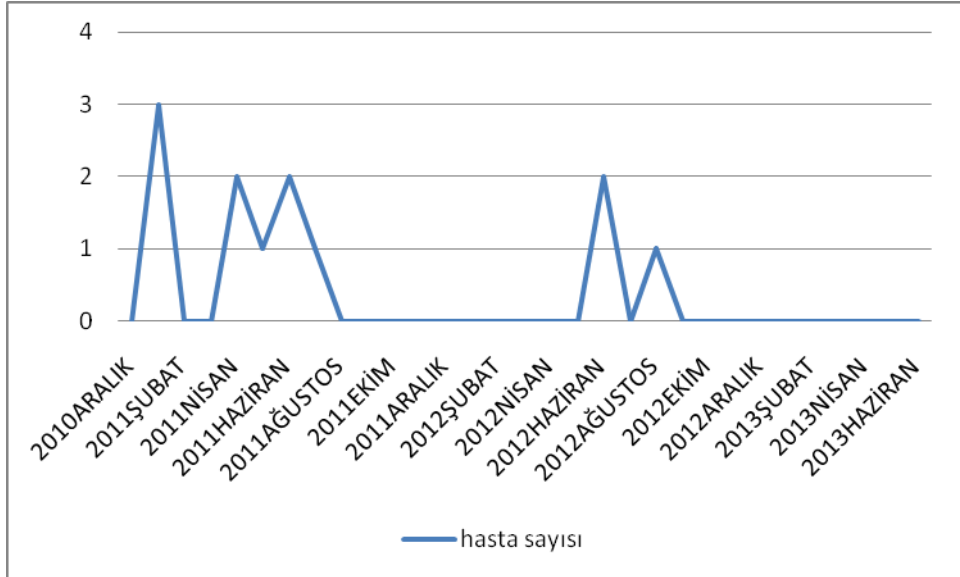
Şekil 4.6. İnfluenza B'nin Mevsimsel Dağılım Grafiği

Çalışmamıza dahil edilen hastalar içinde en çok görülen PIV tipi PIV-1 idi. Mevsimsel dağılımlarına bakıldığında ise PIV-1 vakalarının sadece 2011 ve 2012 yıllarının kış ve sonbahar sezonunda tespit edildiği gözlemlenmiştir. PIV-1'in 2012 kış sezonunda zirve yaptığı görülmektedir (Şekil 4.7).



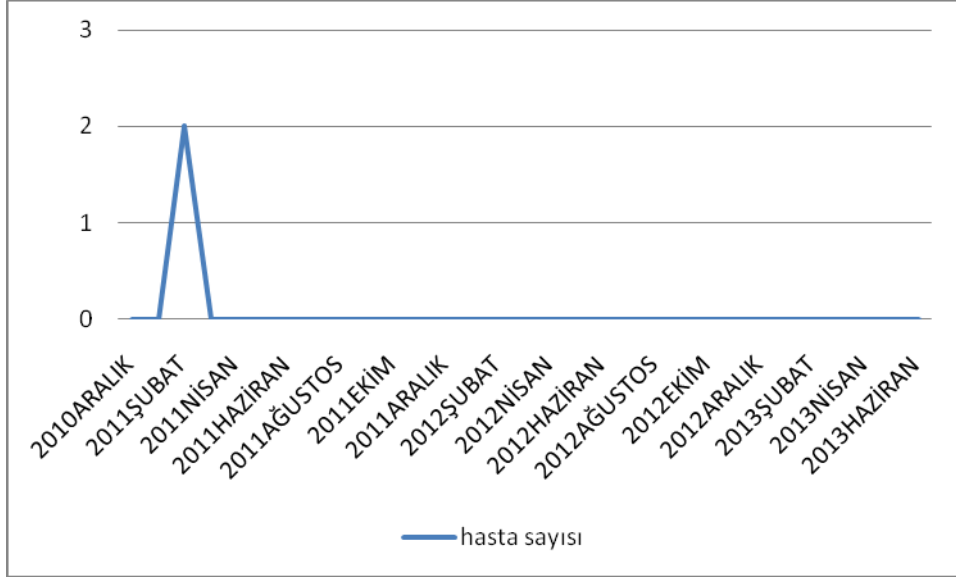
Şekil 4.7. PIV-1'in Mevsimsel Dağılım Grafiği

PIV-3, 2011 yılının ilk 9 ayı boyunca görülmüş sonrasında vakalar 2012 yaz sezonunda tekrar ortaya çıkmıştır. Bahsedilen dönemler haricinde hastalarımızda PIV-3 tespit edilmemiştir. Özellikle hiçbir sonbahar sezonunda PIV-3 vakası tespit edilmemesi dikkat çekicidir (Şekil 4.8).



Şekil 4.8. PIV-3'ün Mevsimsel Dağılım Grafiği

Çalışmamızın yapıldığı dönem içinde sadece 2011'in kış sezonunda iki hastada PIV-2 tespit edildi (Şekil 4.9).



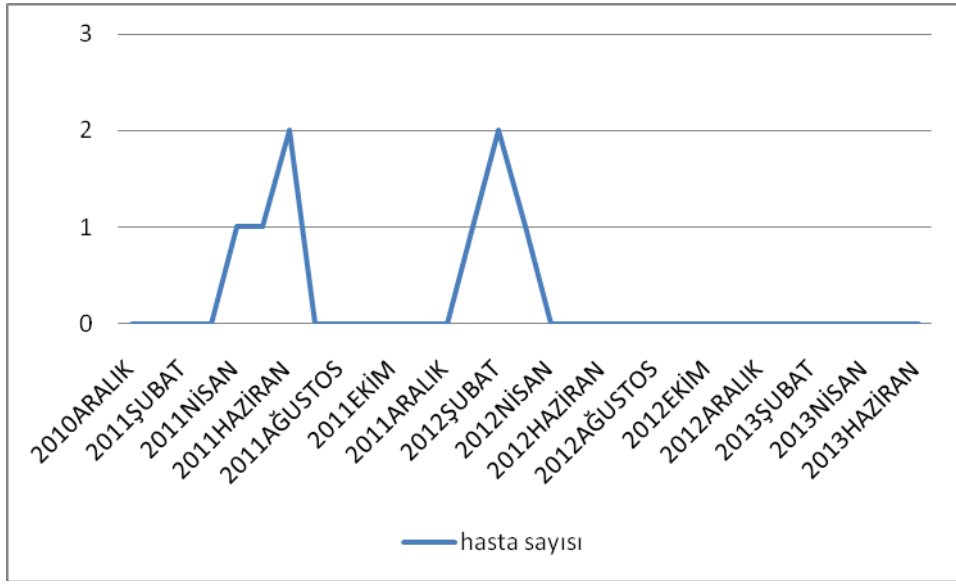
Şekil 4.9. PIV-2'nin Mevsimsel Dağılım Grafiği

HRVs'nin mevsimsel dağılımında 2011 kış-ilkbahar sezonunda bir zirve gözlemlendi. Bununla birlikte 2012 güz sezonuna kadar olan tüm sezonlarda HRVs tespit edilen vakalar oldu. Ancak 2012 güz sezonu sonrası vakalar azalmış, bu dönem sonrasında sadece 2013 Nisan ayında bir vaka tespit edildi (Şekil 4.10).



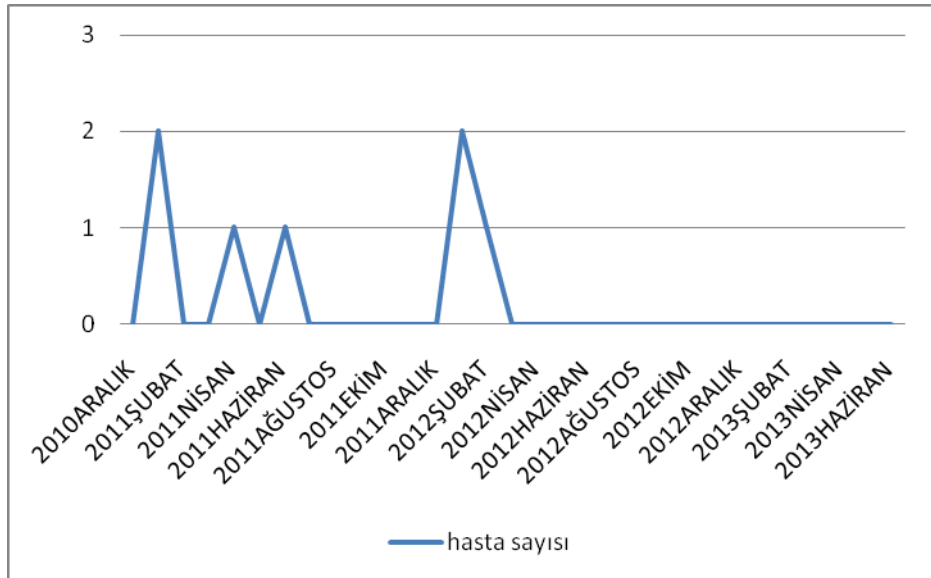
Şekil 4.10. HRV'nin Mevsimsel Dağılım Grafiği

Çalışmamızı yaptığımız süre boyunca HMPV'nin iki zirve yaptığı görülmüştür. Bunların her ikisi de kış-ilkbahar sezonunda (Şubat-Nisan ayları arasında) gerçekleşti. Bu dönemler haricinde ise hiç vaka tespit edilemedi (Şekil 4.11).



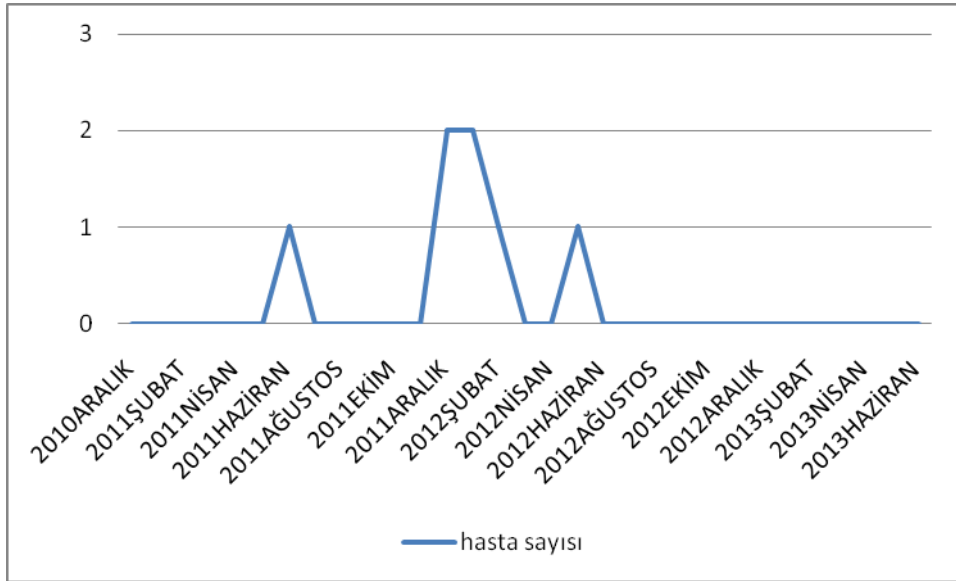
Şekil 4.11. HMPV'nin Mevsimsel Dağılım Grafiği

HCoV 229E/NL63'ün mevsimsel dağılımına bakıldığında ise yıl boyunca kış sezonunda yığılma olduğu görülmekle birlikte 2011 ilkbahar-yaz sezonunda birkaç vaka tespit edildi (Şekil 4.12).



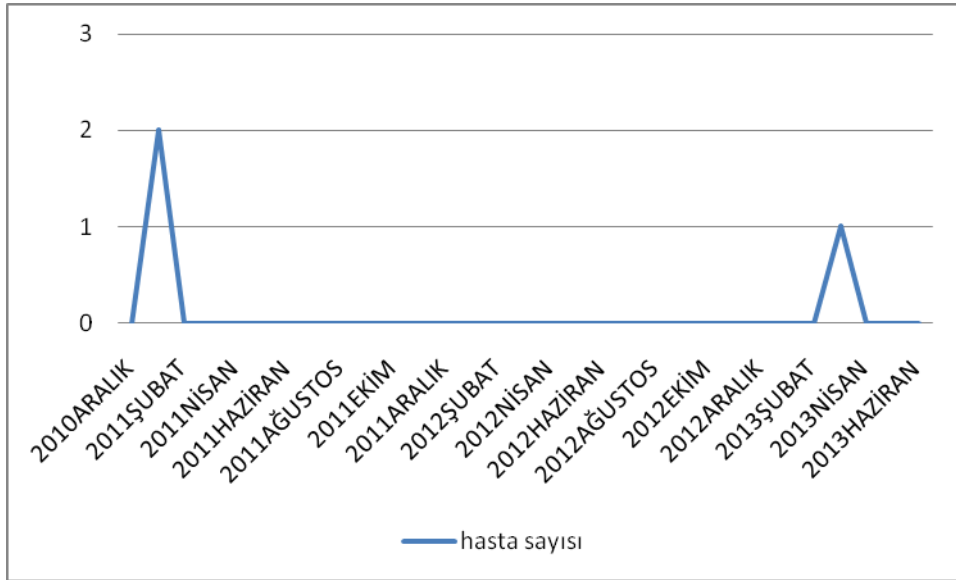
Şekil 4.12. HCoV 229E/NL63'ün Mevsimsel Dağılım Grafiği

HCoV OC43/HKU1 vakaları ise özellikle 2012 kış sezonunda görülmekle birlikte çalışmanın süresi boyunca yaz sezonunda da HCoV OC43/HKU1 vakaları tespit edildi (Şekil 4.13).



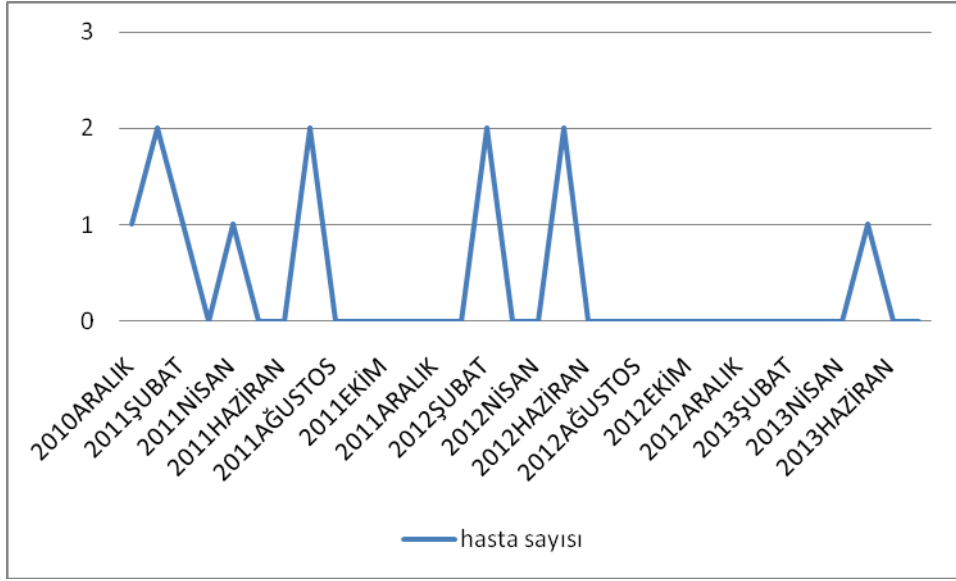
Şekil 4.13. HCoV OC43/HKU1'in Mevsimsel Dağılım Grafiği

Çalışmamıza dahil edilen hastaların üçünde HBoV tespit edilmiştir. Bu vakalar ise Ocak ve Mart aylarında görüldü (Şekil 4.14).



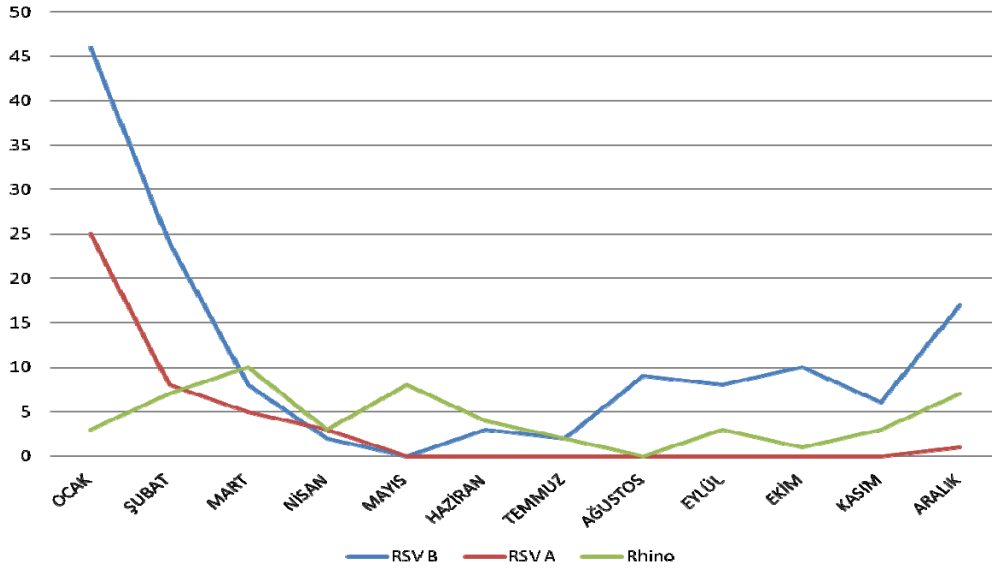
Şekil 4.14. HBoV'ün Mevsimsel Dağılım Grafiği

Ad'ün mevsimsel dağılımına bakılacak olursa virüs çalışmanın yapıldığı süre boyunca yaz sezonu hariç nerdeyse tüm sezonlarda görüldü. Ancak özellikle kış-ilkbahar artış yaşandığı tespit edildi (Şekil 4.15).



Şekil 4.15. Ad'ün Mevsimsel Dağılım Grafiği

En sık tespit edilen viral etkenlerin 2,5 yıllık dağılımları ise Şekil 4.16'de gösterilmiştir:



Şekil 4.16. RSV A, RSV B ve HRV'nin Aylara Göre Dağılımlarının Karşılaştırılması

4.5. Vakaların Başvuru Semptomları

Hastaların tamamının hastaneye başvuru şikayetlerinin başında öksürük gelmekteydi (652 vaka, %83,1). Hastaların %52,4'ünde (411 vaka) ateş, %34,1'inde (268 vaka) solunum sıkıntısı, %33,6'sında (264 hasta) hırıltılı solunum, %9,4'ünde (74 hasta) beslenme bozukluğu şikayetiyle başvurdu. Herhangi bir viral etken tespit edilen ve

edilmeyen hastalar başvuru şikayetleri açısından karşılaştırıldığında ise sadece öksürük şikayetinde iki grup arasında anlamlı bir farklılık tespit edildi ($p<0,001$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Hastaların Başvuru Şikayetleri

| | Virüs | | p |
|--------------------|--------------------|--------------------|---------|
| | Pozitif (n=328) | Negatif (n=456) | |
| Semptomlar | n(%) | n(%) | |
| Öksürük | 301 (91,5) | 351 (77) | <0,001* |
| Ateş | 168 (51,1) | 243 (53,3) | 0,538 |
| Solunum sıkıntısı | 123 (37,4) | 145 (31,8) | 0,103 |
| Hırıltılı solunum | 114 (34,7) | 150 (32,9) | 0,607 |
| Beslenme bozukluğu | 38 (11,6) | 36 (7,9) | 0,084 |

* $p<0,05$ anlamlı

Viral bir etken tespit edilen hastaların %51,1'inde (168 hasta) ateş şikayeti tespit edildi. Viral etken tespit edilmesiyle ateş arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p=0,538$).

Viral bir etken tespit edilen hastaların %37,4'ünde (123 hasta) solunum sıkıntısı şikayeti saptandı. Viral etken tespit edilmesiyle solunum sıkıntısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki belirlenemedi ($p=0,103$).

Viral bir etken tespit edilen hastaların %34,7'sinde (114 hasta) hırıltılı solunum şikayeti bulunmaktaydı. Viral etken tespit edilmesiyle hırıltılı solunum arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu ($p=0,607$).

Viral bir etken tespit edilen hastaların %11,6'inde (38 hasta) beslenme bozukluğu şikayeti saptandı. Viral etken tespit edilmesiyle beslenme bozukluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p=0,084$).

4.6.Birden Fazla Viral Etken Tespit Edilen Hastalar

Viral etken tespit edilen hastaların 28'inde (%8,5) birden fazla viral etken tespit edilmiş olup birlikte görülen viral ajanlar ve hasta sayılarıyla ilgili veriler Tablo 4.6'da verilmiştir. Buna göre birden fazla viral etkenin görüldüğü vakalarda en sık birliktelik RSV B ile olduğu belirlendi.

Tablo 4.6. Birden Fazla Viral Etken İzole Edilen Hastaların Dağılımı

| Virüsler | Birlikte izole edilen virüs | Hasta sayısı |
|-------------|-----------------------------|--------------|
| RSV B | PIV-3 | 3 |
| | Ad | 3 |
| | PIV-1 | 3 |
| | HCoV 229E/NL63 | 3 |
| | İnfluenza A | 3 |
| | HRVs | 2 |
| RSV A | HRVs | 2 |
| | Ad | 1 |
| RhinoV | HCoV OC43/HKU1 | 1 |
| | HCoV 229E/NL63 | 2 |
| | HMPV | 1 |
| İnfluenza A | PIV-1 | 3 |
| | Ad | 1 |

4.7.Laboratuvar Verileri

Çalışmamızda hastaların başvuru anındaki laboratuvar değerleri kaydedilip analiz edildi. Herhangi bir viral etken tespit edilen hastaların lökosit sayısı ortalaması $10,54 \pm 5,61 \times 10^3/\text{mm}^3$ saptandı. Viral etken tespit edilmeyen hastalarda viral bir etken tespit edilenlere oranla anlamlı biçimde yüksek olduğu görüldü ($p=0,034$).

Herhangi bir viral etken tespit edilen hastaların nötrofil sayısı ortalaması $5,27 \pm 4,51 \times 10^3/\text{mm}^3$ saptandı. Viral etken tespit edilmeyen hastalarda viral bir etken tespit edilenlere oranla anlamlı biçimde yüksek olduğu görüldü ($p=0,02$).

Herhangi bir viral etken tespit edilen hastaların hemoglobin değerleri ortalaması $11,08 \pm 1,65 \text{ g/dL}$ belirlendi. Viral etken tespit edilen ve edilmeyen hastalar arasında anlamlı bir fark görülmedi ($p=0,631$).

Herhangi bir viral etken tespit edilen hastaların trombosit değerleri ortalaması $378,232 \pm 172,124 \times 10^3/\text{mm}^3$ saptandı. Viral etken tespit edilen hastalarda viral etken tespit edilmeyenlere oranla anlamlı oranda yüksek olduğu görüldü ($p=0,044$).

Herhangi bir viral etken tespit edilen hastaların CRP değerleri ortalaması $21,3 \pm 29,3$ saptandı. Viral etken tespit edilen ve edilmeyen hastalar arasında anlamlı bir fark tespit edilemedi ($p=0,906$) (Tablo 4.7).

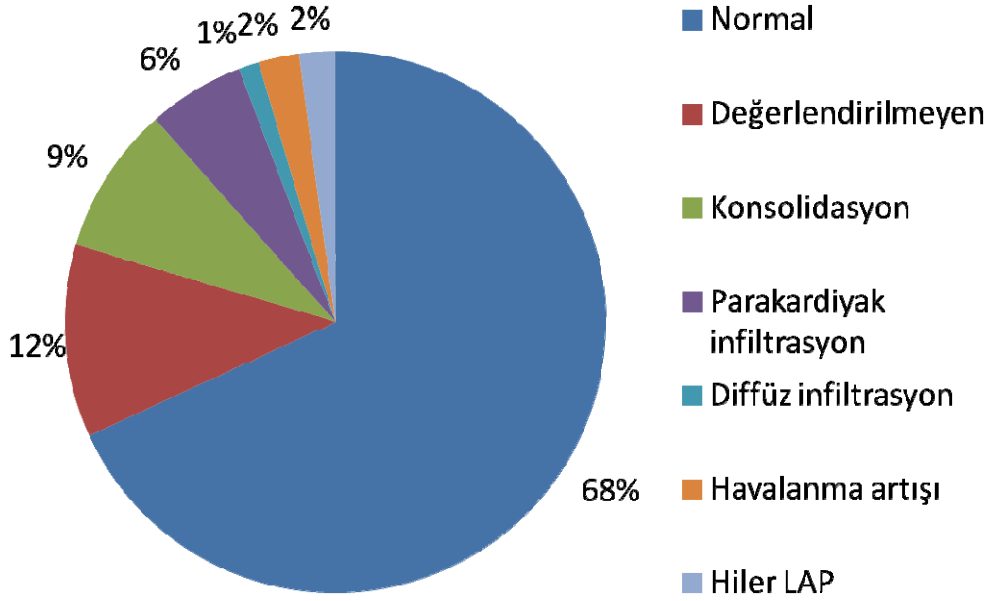
Tablo 4.7. Hastaların Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması

| Laboratuvar parametreleri | Virüs | | P |
|---------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------|
| | Pozitif (Ortalama \pm SD) | Negatif (Ortalama \pm SD) | |
| Lökosit sayısı | $10,54 \pm 5,61$ | $11,55 \pm 7,01$ | 0,034* |
| Nötrofil | $5,27 \pm 4,51$ | $6,52 \pm 5,87$ | 0,02* |
| Hemoglobin | $11,08 \pm 1,65$ | $11,14 \pm 1,83$ | 0,63 |
| Trombosit sayısı | $378232,61 \pm 172124,66$ | $353346,26 \pm 165081,57$ | 0,04* |
| CRP | $21,32 \pm 29,31$ | $21,57 \pm 28,10$ | 0,90 |

* $p<0,05$ anlamlı

4.8.Radyolojik Değerlendirme

Herhangi bir viral ajan tespit edilen hastaların büyük kısmında (224 hasta, %68) akciğer grafileri normal olduğu görüldü. Geri kalan hastaların %8,8'inde (29 hasta) akciğer parankiminde konsolidasyon, %5,8'inde (19 hasta) parakardiyak infiltrasyon, %2,4'ünde (8 hasta) havalanma artışı, % 2,1'inde (7 hasta) hiler LAP, %1,2'sinde (4 hasta) diffüz infiltrasyon tespit edildi. Hastaların 38'inin (%12) akciğer grafileri bronşiolit ön tanısı olduğundan çekildi (Şekil 4.17).



Şekil 4.17. Viral Etken Tespit Edilen Hastaların Akciğer Grafilerine Göre Dağılımı

4.9.Hastaların Yatış Süreleri, Yoğun Bakım ve Ventilatör İhtiyaçları

Çalışmamıza dahil edilen hastalardan viral bir ajan tespit edilen hastaların ortalama hastanede yatış süresi $10,15 \pm 0,68$ gün olarak saptanmıştır. Herhangi bir viral ajan tespit edilmeyen hastalarda yatış süresi anlamlı oranda yüksek tespit edildi ($p=0,01$).

Viral bir etken tespit edilen hastalardan yoğun bakım ihtiyacı olanların (45 hasta, %13,6) ortalama yoğun bakımda kalış süresi $1,64 \pm 0,44$ gün olarak saptanmıştır. Viral etken tespit edilen ve edilmeyenler arasında yoğun bakımda kalış süresi açısından anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,06$).

Viral bir etken tespit edilen hastalardan solunum desteğine ihtiyaç duyanlardan (26 hasta, %7,9), dört hastaya (%1,2) yalnızca non invaziv solunum desteği yapıldı. Viral ajan tespit edilenler ile edilmeyenler arasında ventilatörde kalış süresi açısından anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p=0,41$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Virüs Tespit Edilen ve Edilmeyen Hastalarda Yatış, Yoğun Bakımda Kalış ve Ventilatörde Kalış Süreleri

| | Virüs | | p |
|----------------------------|---------------------------|---------------------------|-------|
| | Pozitif (Ort ± Std Er) | Negatif (Ort ± Std Er) | |
| Yatış süresi | 10,15 ± 0,68 | 12,68 ± 0,66 | 0,01* |
| Ventilatörde kalış süresi | 0,93 ± 0,37 | 1,36 ± 0,36 | 0,41 |
| Yoğun bakımda kalış süresi | 1,64 ± 0,44 | 2,89 ± 0,47 | 0,06 |

*p<0,05 anlamlı

Ayrıca virüslerin kendi arasında yatış süresi ve yoğun bakımda kalış süresi açısından anlamlı farklılık tespit edilemedi (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Virüs Tespit Edilen Hastaların Yatış ve Yoğun Bakımda Kalış Sürelerinin Karşılaştırılması

| Virüsler | Yatış süresi (Ort ± Std.Er.) | Yoğun bakımda kalış süresi (Ort ± Std.Er.) |
|----------------|---------------------------------|---|
| Ad | 14,67 ± 7,6 | 6,00 ± 5,4 |
| İnfluenza A | 13,45 ± 3,85 | 4,45 ± 3,35 |
| İnfluenza B | 6,75 ± 0,85 | 2,25 ± 2,25 |
| RSV A | 8,69 ± 1,23 | 1,69 ± 0,82 |
| RSV B | 9,58 ± 0,89 | 1,05 ± 0,35 |
| HRVs | 10,27 ± 1,61 | 0,80 ± 0,41 |
| PIV 1 | 12,46 ± 2,45 | 0,46 ± 0,46 |
| PIV 2 | 11,0 ± 9,0 | 5,0 ± 5,0 |
| PIV 3 | 7,58 ± 1,57 | 0,33 ± 0,33 |
| HMPV | 9,62 ± 2,67 | 3,00 ± 2,10 |
| HCoV229E/NL63 | 5,25 ± 1,03 | 0,00 ± 0,00 |
| HCoV OC43/HKU1 | 10,86 ± 3,08 | 2,00 ± 2,00 |
| HBoV | 13,00 ± 7,00 | 0,00 ± 0,00 |

Yaş gruplarına göre yatış sürelerinin karşılaştırılmasında belirlediğimiz üç yaş grubu arasında anlamlı farklılık tespit edilemedi ($p>0,05$) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Yaş Gruplarına Göre Yatış Sürelerinin Değerlendirilmesi

| | Hasta sayısı | Yatış süresi (Ort \pm Std.Er.) |
|--------------|--------------|-------------------------------------|
| ≤ 24 ay | 509 | 11,38 \pm 0,60 |
| 25-60 ay | 132 | 11,92 \pm 1,21 |
| < 60 ay | 143 | 12,25 \pm 1,05 |

Çalışmamıza dahil edilen hastalardan tek viral ajan tespit edilen hastalar ile birden fazla viral ajan tespit edilen hastalar hastanede yatış süresi, yoğun bakım ve ventilatör ihtiyacı açısından değerlendirildi.

Birden fazla viral etken tespit edilen hastalar için ortalama hastanede kalış süresi 13,2 \pm 2,7 gün olup, tek viral ajan tespit edilenler ile arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,578$).

Birden fazla viral ajan tespit edilen 28 hastanın 2'sinde (%7,1) yoğun bakım ihtiyacı olmuştur. Birden fazla viral etken tespit edilen hastalar için ortalama yoğun bakımda 2,7 \pm 1,7 gün olup, tek viral ajan tespit edilenler ile arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,546$).

Birden fazla viral ajan tespit edilen 28 hastanın 2'sinde (%7,1) solunum desteğine ihtiyacı oldu. Birden fazla viral etken tespit edilen hastalar için ortalama mekanik ventilatörde kalış süresi 0,18 \pm 0,17 gün olup, tek viral ajan tespit edilenler ile arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,152$) (Tablo 4.11).

Hastalardan herhangi bir viral etken tespit edilen hastaların mortalite oranı %3,3 (11 hasta) idi. Mortalite oranı açısından viral etken tespit edilen ve edilmeyen hastalar arasında anlamlı fark tespit edilemedi ($p=0,900$).

Tablo 4.11. Birden Fazla Viral Etken Tespit Edilen Hastalarda Yatış, Yoğun Bakımda Kalış ve Mekanik Ventilatörde Kalış Süreleri

| | Tek virüs izole edilen (Ort ± Std.Er.) | İki virüs izole edilen (Ort ± Std.Er.) | P |
|---------------------------|---|---|-------|
| Yatış süresi | 11,57 ± 0,49 | 13,21 ± 2,73 | 0,578 |
| YBÜde kalış süresi | 2,34 ± 0,33 | 2,79 ± 1,76 | 0,546 |
| Ventilatörde kalış süresi | 1,22 ± 0,27 | 0,18 ± 0,17 | 0,152 |

5.TARTIŞMA

Çocuklarda görülen viral pnömonilerle ilgili son yıllarda kapsamlı ve çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu büyük ölçekteki çalışmalara hem sanayileşmiş hem de gelişmekte olan ülkeler katkı sağlamıştır. Hastane tabanlı yapılan çalışmaların süreleri sınırlıdır ve sadece birkaç sezon boyunca devam edebilmektedir (Ruutu ve ark 1990, Forgie ve ark 1992, Noyola ve ark 2004). Yapılan bu hastane tabanlı çalışmalar toplum tabanlı çalışmalar ile karşılaştırıldığında daha ciddi hastalığı olan vakaları dahil etmek eğilimindedir. Bizim çalışmamız olduğu gibi hastane tabanlı çalışmalarla ilgili sonuçlar değerlendirilirken bu durum göz önünde bulundurulmalıdır.

ASYE günümüzde önemli bir toplum sağlığı problemidir. 2010 yılı WHO verilerine göre tüm dünyada 5 yaş altında 1,3 milyon çocuk hayatını kaybetmiştir (Liu ve ark 2012). Aynı zamanda devletlerin ekonomik olarak önemli miktarda sağlık harcamasına sebep olmaktadır (Harris ve ark 2011).

Dünyanın çeşitli bölgelerinde farklı tanısal yöntemler kullanılarak yapılan hastane bazlı çalışmalarda farklı etyolojik ajan oranları tespit edilmiştir (Tablo 2.1). Sonuçlardan da görüldüğü üzere viral etkenler çocukluk dönemi ASYE'lerde büyük önem arz etmektedir. Son 10-15 yıllık dönem içinde yeni tespit edilen solunum yolu virüsleri (HMPV, bazı HCoV'ler [NL63, HKU1, SARS], HBoV ve pandemic influenza A/H1N1 2009 virus [H1N1-p]) çocukluk çağı pnömonilerinde tespit edilen virüslerin oranlarında önemli değişikliklere sebep olmuştur (Jennings ve ark 2004, Arden ve ark 2006, Choi ve ark 2006, Christensen ve ark 2008, Arnold ve ark 2008). Son yıllarda gelişmekte olan

ülkelerde hassas viral identifikasyon yöntemleri kullanılarak yapılan çok sayıda çalışma bulunmaktadır.

Virüsler, 5 yaş altında görülen ASYE'nin en önemli etkenidir. Hatipoğlu ve ark'nın (2011) ülkemizde yaptığı çalışmada viral etken tespit edilen hastaların %48,2'si 6 yaş altında olduğu görülmüştür. Bununla uyumlu olarak çalışmamızda viral bir ajan tespit edilen olguların yaşları ortalaması 33,4 ay olup hastaların büyük kısmı (213 hasta, %64,9) 24 ay ve altındaydı. 6 yaş altında ki hastalarımızın oranı ise %81,7 (268 hasta) idi.

Yapılan birçok çalışmada alt solunum enfeksiyonu oranı erkeklerde daha sık bulunmuştur. Erkek/kız oranı 1,25:1 ile 2:1 oranında değişmektedir. Bu oran adölesan dönemde eşitlenir (Boyer 2009). Mansbach ve ark'nın (2012) ciddi bronşiolit tanısıyla yatırılarak tedavi gören hastaların dahil edildiği çok merkezli bir çalışmada hastaların %59'unun erkek olduğu tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızdaki hastaların tamamında erkek hastaların oranı % 54,5 (428 hasta) tespit edilmiştir.

ASYE gelişimine zemin hazırlayan ek hastalıklar açısından bakıldığında bizim hastalarımızda ise viral bir etken tespit ettiğimiz hastaların en sık astım ve nörolojik problemleri olduğu görülmüştür. Bunların dışında saptadığımız ek hastalıklar sıklık sırasına göre hematolojik malignite ve prematürite idi. Hatipoğlu ve ark'nın (2011) çalışmasında ise en yüksek oranın konjenital kalp anomalisi olan hastalarda olduğu görülmüştür. Jackson ve ark'nın (2013) yayınladığı, ciddi ASYE'lerde risk faktörlerinin değerlendirildiği kapsamlı bir meta-analiz çalışmasında prematürite ve düşük doğum ağırlığı önemli bir etken olduğu belirtilmiştir.

Hastalarımızın başvuru şikayetleri arasında en sık görülen şikayet öksürük (652 vaka, %83,1) idi. Bunu sırasıyla ateş (%52,4), hırıltılı solunum (%34,1) ve solunum sıkıntısı (%33,6) şikayetleri takip etmekteydi. Ülkemizde 2011 yılında yapılan bir çalışmada ASYE düşünülen hastaların başvuru şikayetleri öksürük (%78,9), hırıltılı solunum (%55,7), ateş (%42,1), solunum sıkıntısı (% 40,8) tespit edilmiştir (Hatipoğlu ve ark 2011). Shafik ve ark'larının (2012) 5 yaş altındaki 447 viral ASYE tanısı alan hasta üzerinde yapılan çalışmada en sık görülen semptom öksürük (%98), sonrasında sırayla solunum sıkıntısı (%93), retraksiyon (% 76), ateş (%73) olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda ülkemizde yapılan çalışmayla yaklaşık olarak benzer sonuçlar görülmüştür ve yine viral etken tespit edilmeyen grupta öksürük görülme oranının anlamlı olarak yüksek olması da dikkat çekicidir.

Weber ve arkadaşlarının 1998 yılında yaptığı, tropikal ve gelişmekte olan ülkelerin dahil edildiği, çok sayıda hastane ve toplum bazlı çalışmanın karşılaştırıldığı yazıda

hastane bazlı çalışmalarda herhangi bir viral etken oranı %9-64, toplum bazlı çalışmalarda ise %11-36 olarak tespit edilmiştir. Çin'de yapılan bir çalışmada 1914 hasta içinde hastaların %70,3'ünde herhangi bir viral etken tespit edilmiştir. En sık görülen viral etkenler sırayla RSV (% 50,9), HRVs (% 36,2), PIV (%12)'dir (Xie ve ark 2011). Filipinler'de 2012 yılında yapılan çocukluk çağı pnömonilerinin etyolojisine yönelik çalışmada 819 hastanın %61,2'sinde viral etken tespit edilmiş, viral etkenler arasında en sık HRVs (189 hasta, %37,7), ikinci sıklıkta RSV (165 hasta, %32,9) etken olarak gösterilmiştir (Suzuki ve ark 2012). Bizim yaptığımız hastane tabanlı çalışmada ise hastaların %41,9'unda (329 hasta) bir veya daha fazla viral patojen tespit edildi.

Çocukluk çağındaki viral ASYE'ye yönelik yapılan etyolojik çalışmalarda RSV en önemli viral etken olarak tespit edilmektedir. Çalışmamızda da hastalarımızın % 12,8'inde RSV A, % 41'inde RSV B tespit edilmiştir. RSV'nin diğer viral etkenler içinde en yüksek orana sahip olduğu görülmüştür. Çalışmamızda elde ettiğimiz değerlere uyumlu olarak Hatipoğlu ve ark'larının (2011) çalışmasında RSV oranı benzer şekilde %55,6 tespit edilmiştir. Ancak benzer çalışmalar arasında RSV oranı büyük oranda değişim gösterdiği görülmektedir. Bu oran Yoshida ve ark'nın (2010) yaptığı çalışmada %23, Hasan ve ark'larının (2013) çalışmasında %19,5, Xie ve ark'larının (2011) çalışmasında % 50,9 ve Suzuki ve ark'larının (2012) çalışmasında ise %39,3 olarak tespit edilmiştir. Stensballe ve ark'larının (2003) yaptığı kapsamlı bir çalışmada gelişmekte olan ülkelerde bu oran ortalama %20 iken, endüstrileşmiş toplumlarda %25 olarak tespit edilmiştir. Ülkemiz gelişmekte olan ülkeler içinde kabul edilmektedir. Çalışmamızdaki oranlara bakacak olursak gelişmiş ülkelerdeki gibi yüksek oranlar elde etmiş olmamıza rağmen çalışmanın yapıldığı 2003 yılından bu yana yeni viral etken izolasyon yöntemlerinin ortaya çıkmış olduğu ve bu gelişmiş yöntemlerle yeni keşfedilen viral ASYE etkenlerinin de belirlenebildiği göz önünde bulundurulmalıdır.

Daha önce de belirtildiği gibi RSV'nin Kasım-Nisan ayları arasında görüldüğünü, Ocak-Şubat aylarında pik yaptığını bilmekteyiz (CDC 2000, Hall ve ark 2009). Biz de bu bilgiyle uyumlu olarak çalışmamızda 2011 yılının Ocak ayında RSV A'nın zirve yapmakla birlikte RSV A vakalarının kış sezonunda yoğunlaştığı gözlemlendi. RSV B vakalarının ise 2012 kış sezonunda artmaya başladığı yıl boyunca vakaların görülmeye devam ettiği ve nihayetinde 2013 kış sezonunda zirve yaptığını belirlendi. Suzuki ve ark'nın (2012) 2009-2010 yıllarını yapılan çalışmada RSV tanısı alan vakaların sayısının özellikle yağışın arttığı aylarda yükseldiği ve Ekim ayında zirve yaptığı görülmüştür. Shafik ve ark'nın (2012) 2006-2007 yılları arasında ASYE tanılı 450 çocuk arasında Mısır'da yaptığı

çalışmada RSV yine çalışmamızın verilerine uygun olarak Aralık ayında zirve yaptığı görülmüştür. Biçer ve ark'nın (2013) 2010-2011 yıllarını kapsayan ve ülkemizde yaptığı çalışmada ise bu zirve Nisan ayında görülmüştür (Inf A ve B, HCoV ve HMPV'ye benzer olarak). Calvo ve ark'nın (2010) İspanya'da 2005-2008 yılları arasında yaptığı çalışmasında bu zirvenin yine Aralık ayında olduğu görülmektedir. Çalışmamızın sonuçlarının yapılan çalışmaların birçoğunda elde edilen sonuçlara benzerlik gösterdiği görüldü.

Çalışmamızda viral etkenler arasında RSVA ve B'den sonra en sık ikinci ajan HRVs (%15,5) olarak tespit edildi. HRVs özellikle çocuklarda görülen bronşiolitin önemli sebeplerindendir, astım ataklarının tetiklemesinde önemli rol oynadığı ispatlanmıştır. Vietnam'da 1014 pediatrik hastanın dahil edildiği çalışmada en sık tespit edilen virüs HRVs olup, oranı %28 olduğu görüldü (Yoshida ve ark 2010). Ülkemizde 2010-2011 yılları arasında yapılan çalışmada ise bu oran %18,4 tespit edilmiştir (Biçer ve ark 2013). HRVs görülme sıklığı açısından çalışmalar arasında belirgin farklılıklar olsa da çocuklarda ASYE'nin en sık nedenlerinden biri olduğu görülmektedir.

HRVs'ün mevsimsel değişimine bakıldığında ise çalışmamızda 2,5 yıllık izlemde kış ve bahar sezonunda vakalarda artış olmakla birlikte tüm yıl boyunca HRVs vakaları görülmektedir. Benzer şekilde 2011 yılında Çin'de 279 hastanın dahil edildiği çalışmada mayıs ve haziran ayında HRVs için zirve değerler görülmüştür (Huang ve ark 2013). Biçer ve ark'larının (2013) ülkemizde bir yıllık gözlem neticesinde yaptığı çalışmada ise HRVs'nin tüm yıl boyunca görülmüş ancak HRVs görülme sıklığında Aralık-Mart ayları arasında azalma görülmüş ve bu oran ilkbaharda (Mart, Nisan) artmıştır. 1985-2003 tarihleri arasında Amerika'da yapılan 2009 hastanın katıldığı çalışmada 507 hastada HRVs tespit edilmiş ve HRVs A/B'nin özellikle sonbahar ve ilkbaharda yoğunlaştığı görülmüştür. HRVs C ise daha yoğunlukla kış aylarında tespit edilmiştir (Linder ve ark 2013). Çalışmamızda ise sadece HRVs A ve B çalışılmıştır. Yine ülkemizle benzer coğrafi özellik gösteren Yunanistan'da yapılan 2005-2008 yıllarını kapsayan çalışmada sadece kış, ilkbahar ve sonbahar dönemlerinde yapılan çalışmada HRVs'ün görülme sıklığı özellikle kış mevsiminde daha fazla olduğu görülmüştür (Pogka ve ark 2011).

Çalışmamızda PIV -1, -2, -3 oranı toplamda % 8,2 tespit edilmiştir. Bunlar arasında PIV-2 oranı diğer iki tipe göre belirgin olarak daha az tespit edilmiştir. Biçer ve ark'nın (2013) çalışmasında PIV oranı %19,4 olarak tespit edilmiş, Vietnam'da yapılan yine hastane tabanlı çalışmada bu oran %5 (Yoshida ve ark 2010), Hasan ve ark'larının

(2013) yaptığı çalışmada bu oran %12 tespit edilmiştir. Yunanistan'da 2005-2008 kış sezonunda yapılan çalışmada ise PIV oranı %5,4 tespit edilmiştir (Pogka ve ark 2011).

Çalışmamızda PIV-1'in Ocak-Şubat aylarında, PIV-2'nin Şubat ayında, PIV-3'ün ise Haziran ayında vaka sayılarında artış olduğu görülmüştür. Ülkemizde yapılan 2010-2011 yıllarını içine alan bir çalışmada PIV'in farklı tiplerinin farklı aylarda zirve yaptığı gözlenmiştir. Buna göre: HPIV-1 Mart ve Haziran, HPIV-2 Şubat ve Mayıs, HPIV-4 Haziran ve Ağustos, HPIV-3 ise Mart ayında baskın olduğu bunun Mayıs ayına kadar devam ettiği ancak Aralık ayında da bir zirve yaptığı görülmüştür (Biçer ve ark 2013). Hatipoğlu ve ark'nın (2011) çalışmasında ise PIV vakalarının neredeyse tüm yıla yayılmakla birlikte Ocak ayında vaka sayısında belirgin artış olduğu görülmektedir. Japonya'da yapılan 2004-2011 yıllarını kapsayan çalışmada PIV 3'ün ilkbahar ve sonbahar aylarında zirve yaptığı belirtilmiştir (Mizuta ve ark 2013). PIV'le ilgili yapılan çalışmalarda mevsimsel değişim açısından karşılaştırıldığında PIV 1 ve 2'nin kış sezonunda PIV 3'ün ise ilkbahar ve yaz sezonunda daha sık görüldüğü sonucu çıkarılmıştır.

Çalışmamızda İnfluenza A ve influenza B sadece ilk 1 yıllık dönemde bakılabildi. İlk yılın oranlarına bakacak olursak bu oran toplamda %11,2 olduğu görüldü. Hatipoğlu ve ark'nın (2011) çalışmasında bu oran %9,3, tespit edilmekle birlikte Vietnam'da yapılan hastane tabanlı bir çalışmada influenza A oranı %15 tespit edilmiştir (Yoshida ve ark 2010). Biçer ve ark'nın (2013) çalışmasında ise bu oran %12,6'dır. İnfluenza A yaptığı epidemiler ve pandemilere göre yıllar arasında büyük farklılıklar göstermektedir. Çalışmamızda 2010-2011 yılları arasındaki sıklığı hakkında bilgi vermektedir.

İnfluenzanın çalıştığımız 1 yıllık dönem içinde mevsimsel olarak her iki virüsün de kış ve ilkbaharda yığılma gösterdiği görüldü. Benzer şekilde Biçer ve ark'nın (2013) 2010-2011 yıllarını kapsayan çalışmasında ise influenza A'nın Nisan ayında bir zirve yapmakla birlikte Ocak ve Mayıs aylarında tespit edilmiş, influenza B ise Ocak, Mart ve Mayıs aylarında tespit edilmiştir. Yoshida ve ark'nın (2010) 2007-2008 yıllarında yaptığı çalışmada ise benzer şekilde Şubat-Haziran ayları boyunca influenza görülme sıklığı artmış olarak bulunmuştur.

HMPV'ün görülme sıklığı çalışmamızda % 2,4 olarak tespit edilmiştir. Hatipoğlu ve ark'nın (2011) yaptığı çalışmada % 13, Yoshida ve ark'larının (2010) yaptığı çalışmada ise bu oran %4,5 idi. Yapılan çalışmalarda farklı zamanlarda farklı oranlar elde edildiği görülmüştür. Ayrıca çalışmamızda HMPV vakalarının Haziran ve Şubat aylarında iki zirve yapmakla birlikte ilkbahar sezonu boyunca vakalara rastlanmıştır. Mizuta ve ark'nın

(2013) 2004-2011 yılları arasında Japonya'da yaptığı çalışmada kış sezonunda HMPV'e ilkbahara göre daha sık rastlanmıştır. Suzuki ve ark'nın (2012) 2008-2009 yıllarında yaptığı hastane bazlı çalışmasında ise yağış oranının az olduğu Mart ayında HMPV'de bir kümelenme tespit edilmiştir. Ülkemizde 2010-2011 yılları arasında yine yatan hastalar arasında yapılan çalışmada ise bu zirve ilkbahar'da görülmüştür (Biçer ve ark 2013). Calvo ve ark'nın (2010) 2005-2008 yıllarında bronşiolit tanısıyla yatarak tedavi gören çocuklardaki çalışmasında ise HMPV'ün Şubat ve Mart aylarında zirve yaptığı gözlenmiştir. Yapılan çalışmalarda HMPV'ün özellikle ilkbahar aylarında yığılma gösterdiği görülmektedir. Çalışmamızda da zirve değerlere ilkbaharda ulaşmamakla birlikte bu mevsimde vaka sayısında artış olduğu gözlemlenmiştir.

HCoV 229E/NL63 ile HCoV OC43/HKU1 oranları çalışmamızda birbirine eşit olarak bulundu. Toplamda ise HCoV oranı %4,2 tespit edildi. Mansbach ve ark'nın (2012) yaptığı 3 yıllık prospektif çalışmaya 3910 hasta dahil edilmiştir. Bu çalışmada ise bu iki virüs'ün oranı toplamda % 7,1 olarak tespit edilmiştir. Yine ülkemizde Biçer ve arkadaşları (2013) tarafından yürütülen çalışmada 1 yıllık zaman diliminde 165 hastanın katıldığı çalışmada HCoV oranı %2,9 olarak tespit edilmiştir.

CoV'lerin mevsimsel değişimiyle ilgili yapılan çalışmalardan Çin'de bir yıllık süreyi kapsayan 279 hastanın dahil edildiği çalışmada ise Haziran, Temmuz ve Eylül ayları haricinde yaklaşık eşit bir dağılım görülmüştür (Huang ve ark 2013). Yunanistan'da Pogka ve ark (2011) 2005-2008 yılları kış sezonunda (Kasım-Mayıs ayları arasında) başvuran hastaların dahil edildiği çalışmada CoV tespit edilen vakaların büyük kısmının Ocak-Şubat ayları arasında başvurduğu belirlenmiştir. Hong-Kong'da 2006-2008 yılları arasında yapılan çalışmada HCoV-OC43'ün Kasım-Ocak ayları arasında, HCoV-NL63'ün ise erken sonbahar aylarında (Eylül-Ekim) zirve yaptığı gözlenmiştir (Leung ve ark 2012). Çalışmamızda ise HCoV OC43 vakalarına Haziran ayında rastlanmıştır. HCoV NL63'ün ise Ocak-Şubat aylarında vaka sayısında artış görülmüştür. Yapılan çalışmalarda HCoV için yıl içinde geniş bir dağılım gösterdiği görülmektedir.

Yeni solunum yolu virüslerinden olan HBoV'ün çalışmamızdaki oranı %0,9 olarak belirlenmiştir. Biçer ve ark'nın (2013) çalışmasında çalışmamızdakine benzer olarak bu oran %0,9 bulunmuş, Yoshida ve ark'nın (2010) çalışmasında bu oran %2, Suzuki ve ark'nın (2012) Filipinlerde yaptığı çalışmada da %1,3 gibi diğer viral etkenlere göre çok da yüksek olmayan bir oran elde edilmiştir.

HBoV görülme sıklığı kış aylarında artması beklenir. Bununla birlikte çalışmamızda HBoV vakaları Ocak ve Mart aylarında görülmüştür. Biçer ve ark'nın (2013)

çalışmasında ise yaz sezonunda vakalar tespit edilmiştir. Calvo ve ark'nın (2010) çalışmasında ise HBoV'un Şubat ve Mart aylarında iki pik yaptığı da gözlenmiştir. Çalışmamızla birlikte diğer çalışmaların sonuçlarından yola çıkacak olursak HBoV'un kış sezonunda ve erken ilkbahar döneminde vakaların arttığı düşünülmektedir.

Daha sıklıkla üst solunum yolunda enfeksiyonlara sebep olan Ad'lerin çalışmamızdaki oranı %3,6 idi. Ülkemizde yapılan Hatipoğlu ve ark'nın (2011) çalışmasında bu oran %5,6 tespit edilmiştir. Vietnam'da Yoshida ve ark'nın (2010) yaptığı çalışmada bu oran %5, Suzuki ve ark'nın (2012) çalışmasında ise bu oran %6,5 idi.

Biçer ve ark (2013) ise çalışmasında yaz aylarında Ad tespit edilen hastaların sayısı attığı belirtilmiştir. Suzuki ve ark'nın (2012) 2008-2009 yılları arasında yaptığı çalışmada Ad yılın çeşitli dönemlerinde ortaya çıksa da Aralık ayında zirve yaptığı gözlenmiştir. Pogka ve ark'nın (2011) kış sezonu boyunca yaptığı çalışmada ise Ocak ayında Ad piki gözlenmiştir. Çalışmamızda ise Ad vakalarındaki artışın kış ve ilkbahar sezonunda olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda hastalarımızın %8,5'inde (28 hasta) miks yani birden fazla viral etken izole edildiği görüldü. Biçer ve ark'nın (2013) çalışmasında bu oran %20,6 (%17,5 iki virüs, %2,9 üç virüs tespit edilmiş), Xie ve ark'nın (2011) Çin'de yaptığı çalışmada ise %32,8 gibi bir oran elde edilmiştir.

Çalışmamızda herhangi bir virüs tespit edilemeyen hastaların oranı %58 (456 hasta) saptandı. Bu hastaların sayılarının kış sezonunda arttığı özellikle 2012 Şubat ayında zirve yaptığı gözlenmektedir. Bu durum etyolojinin bu dönem bakılamayan influenzaya bağlı olabileceği gibi kullandığımız PCR yönteminin bazı viral etkenleri tanımlamakta yetersiz kaldığını düşündürebilir.

Çalışmamıza dahil edilen hastalardan viral etken tespit edilen ve edilmeyenler arasında lökosit ve nötrofil değerlerinin anlamlı oranda yüksek olduğu görülmüştür. Peltola ve ark'nın (2006) yaptığı çalışmada CRP ve lökosit değerleri bakteriyel ve viral ASYE'si olan hastalarda karşılaştırılmıştır. Ad hariç diğer viral enfeksiyonlarda bakteriyel enfeksiyonlara göre anlamlı biçimde düşük tespit edilmiştir. Ancak respiratuar adenoviral enfeksiyonların %67'sinde bu değerlerin ayrı ayrı ya da her ikisinin birden cut off değerlerin üstünde olduğu tespit edilmiştir. Benzer şekilde Tabain ve ark'nın 2012 yılında yayınlanan çalışmasında Ad enfeksiyonlarının yüksek CRP, lökosit sayısı ve sedimentasyon değerleriyle bakteriyel enfeksiyonları taklit edebileceği gösterilmiştir. Ancak bizim çalışmamıza katılan hastalardan Ad tespit edilenlerde CRP, lökosit ve nötrofil

değerlerinde diğer viral etkenlere göre anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Bu fark diğer herhangi bir virüsde de görülmemiştir.

Çalışmamızda viral etken tespit edilen ve edilmeyen grup arasında trombosit sayısı karşılaştırıldığında viral ajan tespit edilenlerde anlamlı yüksek olduğu tespit edildi. Hatipoğlu ve ark'nın (2011) yaptığı çalışmada viral etken tespit edilenlerle edilmeyenler arasında CRP, lökosit ve nötrofil değerleri karşılaştırılmış ancak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. Prat ve ark'nın 2003 yılında yayınladığı çalışmaya göre CRP değeri viral enfeksiyonların ayırımında lökosit ve nötrofil sayısından farklı olarak daha kullanılabilir bir değer olduğu belirtilmiştir. Ancak Prat ve ark'nın aksine çalışmamızda viral etken tespit edilen ve edilmeyen grupta bu fark tespit edilememiştir. Bu da CRP'nin viral etkenlerin ayırımını yapmada güvenilir olmadığını düşündürmektedir.

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz kriterlerin biri de hastaların hastanede yatış süresi idi. Hastanede kalış süresi sağlık kurumları arasında bakım kalitesinin karşılaştırılması, sağlık maliyetlerinin belirlenmesi ve buna yönelik müdahalelere (özellikle aşıların kullanımıyla ilgili) yön vermek için kullanılacak önemli bir kriterdir. Tsung ve ark'nın 2010 yılında yayınladığı çalışmada başvuru sırasında ateş yüksekliği, ateşin süresi, antibiyotik kullanımıyla ve lökosit sayısının yüksek olmasıyla hastanede kalış süresinin artışı arasında anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür. Çalışmamızda viral etken tespit edilen ve edilmeyenleri karşılaştırıldı ve viral etken tespit edilen hastalarda yatış süresinin anlamlı olarak düşük olduğunu görüldü. Virüsler kendi arasında da değerlendirildiğinde yoğun bakımda kalış süresi ve yatış süresi açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Mansbach ve ark'nın (2012) yaptığı üç yıllık çok merkezli çalışmada ise tek başına RSV enfeksiyonu ile karşılaştırıldığında, HRVs enfeksiyonlarının (tek başına ya da RSV dışı virüslerle miks enfeksiyonunda) hastanede yatış süresinin daha kısa olduğu görülmüştür. Richard ve ark (2008) 2003/2004 ve 2004/2005 kış sezonunda bronşiolit tanısıyla servis (n=92) ve çocuk yoğun bakım ünitelerinde (n=82) takip edilen 180 hastanın dahil edildiği bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada serviste takip edilen hastaların %70,6'sında RSV, %18,5'inde HRVs tespit edilmiş, yoğun bakımlarda takip edilen hastaların ise %73,6'sında RSV, % 25,3'ünde ise HRVs izole edilmiştir. Ayrıca tespit edilen miks enfeksiyonların yoğun bakım ünitesine yatış olasılığını arttırdığı saptanmıştır. Çalışmamızda ise miks enfeksiyon tespit edilen hastalarda hastanede ya da yoğun bakımda kalış süresi açısından anlamlı bir fark tespit edilememiştir.

Yine 2005 yılında yapılan bir çalışmada RSV-HMPV birlikte görülmesi mekanik ventilasyon ihtiyacı riskini 10 kat arttırdığı belirtilmiştir (Semple ve ark 2005).

Çalışmamızda ise mik s enfeksiyonlarda bu oran %7,1 tespit edilmiştir ve tek viral etken sa ptanan hastalarla arasında istatiks el açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Hastalarımızdan herhangi bir viral etken tespit edilen hastaların radyolojik bulguları değ erlendirildi ğinde hastaların büyük bir kısmında akci ğer grafil eri normal olarak değ erlendirilmekle birlikte sıklık sırasıyla en sık bulgu konsolidasyon ve parakardiyak infiltrasyon idi. Guo ve ark'nın (2012) 210 viral pnömoni tanılı hastayı dahil ettikleri çalışmada en sık bilateral parakardiyak infiltrasyon, sonrasında sırasıyla intersitisyel tutulum, yaygın konsolidasyon ve lobar infiltrasyon tespit edildi. Çalışmamızda herhangi bir radyolojik bulgunun herhangi bir virüsle anlamlı bir ilişkisi tespit edilmedi. Sonuçlar viral ve viral olmayan etkenlere ba ğlı enfeksiyonların ayırımında radyolojik bulguların güvenli olmadığı düşüncesini desteklemektedir.

Bu tezde elde etti ğimiz sonuçlar RSV, HRVs, influenza ve PIV'nin Türk toplumunda çocukluk pnömonilerindeki önemini vurgulamaktadır. Ayrıca farklı viral enfeksiyonların mevsimsel paterni ve klinik özellikleri hakkında bilgilere katkıda bulunmuştur. Tüm virüsler içinde sıklığı en fazla olan virüs RSV idi. Ayrıca RSV'nin so ğuk ve yağışlı mevsimlerde sıklığın arttığı görölmekteydi. Hastaneye yatış, yoğun bakım ve solunum deste ği ihtiyaçları ka şılaştırıldığında virüsler arasında anlamlı bir farklılığın bulunmaması klinik açıdan yaklaşık olarak benzer a ğırlıkta tablolara sebep olduklarını düşündürmektedir. Çalışmamızda yeni tanımlanan virüslere de yer verilmiş olup özellikle HMPV ve HCoV'lerin kış sezonunda ASYE'ye sebep olan önemli viral patojenlerden biri olduğu tespit edilmiştir. Özellikle tespit edilen mik s enfeksiyonların tek etkene ba ğlı enfeksiyonlara göre yatış süresi ve yoğun bakım-ventilatörde kalış açısından anlamlı farklılık bulunmaması geçirilen mik s enfeksiyonların klinik görünümü açısından tek etkenli ASYE'lere göre belirgin bir farklılık olmadığını düşündürmektedir.

Görölme sıklıklarına bakılacak olduğunda RSV, HRVs ve influenzaA için yapılacak a şı çalışmaları koruyucu tedavi için önemli olduğunu düşündürmektedir.

6.SONUÇLAR

1.Bu çalışma Aralık 2010 – Haziran 2013 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sa ğlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda viral ASYE düşünülerek yatırılarak takip edilen yaşları 0-18 yıl arasında 785 hastanın nazofarengeal sürüntü örneklerinde Multipleks PZR yöntemiyle viral etken araştırıldı. Hastaların %41,9 'unda (329 hasta) viral bir etken tespit edildi.

- 2.Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması 33,4 ay (hastaların %64,9'u 24 ay ve altında olmak üzere) idi.
- 3.Hastaların %54,5'i (428 hasta) erkek ve %45,5'i (357 hasta) kızdı.
- 4.Viral etken tespit edilenlerde en sık eşlik eden hastalık astım ve nörolojik problemlerdi.
- 5.Viral etkenler içinde en sık tespit edilen ilk 3 virüs RSV, HRVs ve influenza idi.
- 6.Daha öncede astım tanısı olan hastalarda en sık tespit edilen virüs RSV B idi.
- 7.Viral etken tespit edilen hastalar en sık kış sezonunda başvurduğu görüldü.
- 8.Başvuru semptomları içinde yalnız öksürük şikayeti en sık (652 vaka, %83,1) ve viral etken tespit edilmeyenlere oranla anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,001$).
- 9.Hastaların %52,4'ü (411 vaka) ateş, %34,1'i (268 vaka) solunum sıkıntısı, %33,6'sı (264 vaka) hırıltılı solunum şikayetiyle başvurdu.
- 10.Viral etken tespit edilenlerin %8,5'inde iki viral ajan birden izole edildi.
- 11.Lökosit ve nötrofil değerleri viral etken tespit edilmeyenlerde anlamlı oranda yüksek tespit edildi ($p<0,05$).
- 12.Trombosit sayısı viral etken tespit edilenlerde anlamlı oranda yüksek tespit edildi ($p=0,04$).
- 13.CRP değeri viral etken tespit edilen ve edilmeyen grup arasında farklılık göstermedi ($p=0,90$).
- 14.Viral bir etken tespit edilen hastaların PA akciğer grafileri değerlendirildiğinde %68'inin (224 hasta) akciğer grafileri normal, %8,8'inin (29 hasta) akciğer parankiminde konsolidasyon, %5,8'inin (19 hasta) parakardiyak infiltrasyon olduğu görüldü.
- 15.Viral etken tespit edilen hastaların yatış süresi, viral etken tespit edilmeyenlere oranla anlamlı oranda düşük tespit edilmiştir ($p=0,01$). Yoğun bakım ünitesinde kalış ve ventilatörde kalış süresi arasında ise farklılık yoktu ($p>0,05$).
- 16.Birden fazla viral etken tespit edilen hastalar ile tek viral etken tespit edilen hastaların hastanede yatış, yoğun bakım ünitesinde kalış ve ventilatörde kalış süreleri arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$).
- 17.Viral etken tespit edilen ve edilmeyen grupta mortalite oranları karşılaştırıldığında ise farklılık tespit edilmedi ($p=0,90$).

7.KAYNAKLAR

- Akşit S. Akut solunum yolu enfeksiyonları. *Sted.* 2002; 11: 132-5.
- Alkan S, Özge Yılmaz Ö, Yüksel H. Çocukluk çağı alt solunum yolu enfeksiyonlarında yeni etkenler. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi.* 2010; 4(3): 187-92.
- Allander T, Jartti T, Gupta S, Niesters HG, Lehtinen P, Osterback R, et al. Human bocavirus and acute wheezing in children. *Clin Infect Dis.* 2007;44(7):904-10.
- Allander T, Tammi MT, Eriksson M, Bjerkner A, Tiveljung-Lindell A, Andersson B. Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102(36):12891-6.
- American Academy of Pediatrics Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics.* 2006;118(4):1774-93.
- 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.
- Arnold J, Singh K, Spector S, Sawyer M. Undiagnosed respiratory viruses in children. *Pediatrics.* 2008;121(3):e631-7.
- Atay N, Piskin İ. Akut bronşiolit tedavisinde yeni yaklaşımlar. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2007; 55(2):213-220.
- Bachur R, Perry H, Harper MB. Occult pneumonias: empiric chest radiographs in febrile children with leukocytosis. *Ann Emerg Med.* 1999;33:166.
- Badur S. Viruslara karşı immün yanıt. In: Ustaçelebi Ş, Abacıoğlu H, Badur S, editors. *Moleküler, Klinik ve Tanısal Viroloji.* Ankara: Güneş; 2004. p. 61-75.
- Baltimore RS. Pneumonia. In: Jenson HB, Baltimore RS, editors. *Pediatric Infectious Diseases: Principles and Practice.* Philadelphia: WB Saunders;2002. p.794-7.
- Barraza EM, Ludwig SL, Gaydos JC, Brundage JF. Reemergence of adenovirus type 4 acute respiratory disease in military trainees: report of an outbreak during a lapse in vaccination. *J Infect Dis.* 1999;179(6):1531-3.
- Barson WJ. Clinical features and diagnosis of community-acquired pneumonia in children. *UpToDate.* Available at: http://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-community-acquired-pneumonia-in-children?source=search_result&

search=Clinical+features+and+diagnosisof+community-acquired+pneumonia+in
+children&selectedTitle =1~122.

- Bastien N, Brandt K, Dust K, Ward D, Li Y. Human Bocavirus infection, Canada. *Emerg Infect Dis.* 2006;12(5):848-50.
- Bicer S, Giray T, Çöl D, Erdağ GÇ, Vitrinel A, Gürol Y, et al. Virological and clinical characterizations of respiratory infections in hospitalized children. *Ital J Pediatr.* 2013;39:22.
- Black RC. Bronchiolitis. In: Hilman BC editor. *Pediatric Respiratory Disease Diagnosis and Treatment.* Philadelphia. WB Saunders; 1993. p. 205-18.
- Blinkborn RJ. Upper Respiratory Tract Infections. In: Crapo JD, Glassroth J, Karlinsky JB, King TE editors. *Baum Textbook of Pulmonary Diseases.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 309-17.
- Boyer KM. Nonbacterial pneumonia. In: *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, 6th, Feigin RD, Cherry JD, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL (Eds), Saunders, Philadelphia 2009. p.289.
- Bradley JS, Byington CL, Shah SS, Alverson B, Carter ER, Harrison C et al. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2011; 53(7):e25-76.
- Bradley JS. Management of community-acquired pediatric pneumonia in an era of increasing antibiotic resistance and conjugate vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21(6):592-8.
- Braman SS. Chronic cough due to acute bronchitis ACCP evidence-based clinical practise guidelines. *Chest.* 2006; 129 (1 suppl): 95-103.
- Bresee J, Hayden FG. Epidemic influenza responding to the expected but unpredictable. *N Engl J Med.* 2013; 368(7):589-92.
- Broughton RA. Infections due to *Mycoplasma pneumoniae* in childhood. *Pediatr Infect Dis.* 1986;5(1):71-85.
- Calvo C, Pozo F, García-García ML, Sanchez M, Lopez-Valero M, Pérez-Breña P, et al. Detection of new respiratory viruses in hospitalized infants with bronchiolitis: a three-year prospective study. *Acta Paediatr.* 2010;99(6):883-7.

- Carstens EB. Ratification vote on taxonomic proposals to the International Committee on Taxonomy of Viruses (2009). *Arch Virol.* 2010;155(1):133-46.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Respiratory syncytial virus activity United States, 1999-2000 season. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2000; 49(48): 1091-3.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Severe respiratory illness associated with a novel coronavirus Saudi Arabia and Qatar, 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2012;61(40):820.
- Centers for Disease Control and Prevention. Seasonal Influenza (Flu) - Flu View. <http://www.cdc.gov/flu/weekly> (Accessed on April 05, 2011).
- Cevey-Macherel M, Galetto-Lacour A, Gervaix A, Siegrist CA, Bille J, Bescher-Ninet B, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in hospitalised children based on WHO clinical guidelines. *Eur J Pediatr.* 2009;168(12):1429-36.
- Choi EH, Lee HJ, Kim SJ, Eun BW, Kim NH, Lee JA, et al. The association of newly identified respiratory viruses with lower respiratory tract infections in Korean children, 2000-2005. *Clin Infect Dis.* 2006;43(5):585-92.
- Chonmaitree T, Revai K, Grady JJ, Clos A, Patel JA, Nair S, et al. Viral upper respiratory tract infection and otitis media complication in young children. *Clin Infect Dis.* 2008;46(6):815-23.
- Choudhuri JA, Ogden LG, Ruttenber AJ, Thomas DS, Todd JK, Simoes EA. Effect of altitude on hospitalizations for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics.* 2006;117(2):349-56.
- Christensen A, Nordbø SA, Krokstad S, Rognlien AG, Døllner H. Human bocavirus commonly involved in multiple viral airway infections. *J Clin Virol.* 2008;41(1):34-7.
- Cilla G, Onate E, Perez-Yarza EG, Montes M, Vicente D, Perez-Trallero E. Viruses in community-acquired pneumonia in children aged less than 3 years old: high rate of viral coinfection. *J Med Virol.* 2008;80(10):1843-9.
- Community acquired pneumonia guideline team, Cincinnati Children's Hospital Medical Center. Evidence-based care guidelines for medical management of community acquired pneumonia in children 60 days to 17 years of age. www.cincinnatichildrens.org/svc/alpha/h/health-policy/ev-based/pneumonia.html (Accessed on September 22, 2011).

- Crowe JE, Williams JV. Immunology of viral respiratory tract infection in infancy. *Ped Resp Rev.* 2003;4(2):112-9.
- Crowe JE. Human metapneumovirus as a major cause of human respiratory tract disease. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23(Suppl 11):215- 21.
- Crowe JE. Human Metapneumovirus. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics.* Philadelphia: Saunders; 2007. p.1391-3.
- Çokuğraş H, Karadağ B, Dağlı E, Tanaç R, Tanır G. Toraks derneği akut bronşiolit tanı ve tedavi rehberi 2002. *Toraks.* 2002;3(3): 31-5.
- Dawood FS, Fiore A, Kamimoto L, Nowell M, Reingold A, Gershman K, et al. Influenza-associated pneumonia in children hospitalized with laboratory-confirmed influenza, 2003-2008. *Pediatr Infect Dis J.* 2010;29(7):585-90.
- Debur M, Vidal L, Stroparo E, Nogueira M, Almeida S, Takahashi G, et al. Impact of human metapneumovirus infection on in and outpatients for the years 2006-2008 in Southern Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2010;105(8):1010-8.
- Dennehy PH. Rapid diagnosis of viral respiratory infections. In: Hilman BC editor. *Pediatric Respiratory Disease: Diagnosis and Treatment.* Philadelphia: WB Saunders; 1995. p.123- 31.
- Dennis MM. Bronchiolitis. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2005;90:81-86.
- Devrim İ, Seçmeer G. Yeni tanımlanan solunum yolu virusu insan metapnömoviruslarına bağlı infeksiyonlar. *Hacettepe Tıp Dergisi.* 2005;36(3):163-7.
- Don M, Fasoli L, Paldanius M, Vainionpää R, Kleemola M, Rätty R, et al. Aetiology of community-acquired pneumonia: serological results of a paediatric survey. *Scand J Infect Dis.* 2005;37(11-12):806-12.
- Donowitz GR, Mandell GL. Acute pneumonia. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases.* New York: Churchill Livingstone; 2000.p. 717-21.
- Drummond P, Clark J, Wheeler J, Galloway A, Freeman R, Cant A. Community acquired pneumoniae prospective UK study. *Arch Dis Child.* 2000;83(5):408-12.
- Durmuş U, Adak F, Öncel S. Çocuklarda pnömoni. *J Pediatr Inf.* 2008;2(4):167-74.
- Echavarria M, Kolavic SA, Cersovsky S, Mitchell F, Sanchez JL, Polyak C, et al. Detection of adenoviruses (Ad) in culture-negative environmental samples by PCR during an Ad-associated respiratory disease outbreak. *J Clin Microbiol* 1998;38(8):2982-4.

- El Saleeby CM, Somes GW, De Vincenzo JP, Gaur AH. Risk factors for severe respiratory syncytial virus disease in children with cancer: the importance of lymphopenia and young age. *Pediatrics*. 2008;121(2):235-43.
- Englund J, Boeckh M, Kuypers J, Nichols G, Hackman RC, Morrow RA, et al. Fatal Human Metapneumovirus Infection in Stem-cell Transplant Recipients. *Ann Intern Med*. 2006;144(5):344-9.
- Falsey A, Hennessey P, Formica M, Criddle M, Biear J, Walsh E. Humoral immunity to human metapneumovirus infection in adults. *Vaccine*. 2010;28(6):1477-80.
- Fan J, Henrickson KJ, Savatski LL. Rapid simultaneous diagnosis of infections with respiratory syncytial viruses A and B, influenza viruses A and B, and human parainfluenza virus types 1, 2, and 3 by multiplex quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction-enzyme hybridization assay (Hexaplex). *Clin Infect Dis*. 1998;26(6):1397-402.
- Farah MMM, Padgett LBM, McLario DJDM, Sullivan KM, Simon HK. First time wheezing in infants during respiratory syncytial virus season: chest radiograph findings. *Ped Emerg Care*. 2002;18(5):333-6.
- Fitzgerald DA, Kilham HA. Bronchiolitis: assessment and evidence-based management. *Med J Aust*. 2004;180(8):399-404.
- Flood RG, Badik J, Aronoff SC. The utility of serum C-reactive protein in differentiating bacterial from nonbacterial pneumonia in children: a meta-analysis of 1230 children. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(2):95-9.
- Fodha I, Vabret A, Ghedira L, Seboui H, Chouchane S, Dewar J, et al. Respiratory syncytial virus infections in hospitalized infants: association between viral load, virus subgroup, and disease severity. *J Med Virol*. 2007;79(12):1951-8.
- Forgie IM, Campbell H, Lloyd-Evans N, Leinonen M, O'Neill KP, Saikku P, et al. Etiology of acute lower respiratory tract infections in children in a rural community in The Gambia. *Pediatr Infect Dis J*. 1992;11(6):466-73.
- Foulongne V, Rodiere M, Segondy M: Human Bocavirus in children. *Emerg Infect Dis*. 2006;12(5):862-3.
- Fry AM, Curns AT, Harbour K, Hutwagner L, Holman RC, Anderson LJ. Seasonal trends of human parainfluenza viral infections: United States, 1990-2004. *Clin Infect Dis*. 2006;43(8):1016-22.

- Fry AM, Lu X, Chittaganpitch M, Peret T, Fischer J, Dowell SF, et al. Human bocavirus a novel epidemiologically associated with pneumonia requiring hospitalization in thailand. *J Infect Dis.* 2007;195(7):1038-45.
- Gadomski AM, Khallaf N, el Ansary S, Black RE. Assessment of respiratory rate and chest indrawing in children with ARI by primary care physicians in Egypt. *Bull World Health Organ.* 1993;71(5):523-7.
- Gadomski AM, Permutt T, Stanton B. Correcting respiratory rate for the presence of fever. *J Clin Epidemiol.* 1994; 47(9):1043-9.
- Gagneur A, Vallet S, Talbot PJ, Legrand-Quillien MC, Picard B, Payan C, et al. Outbreaks of human coronavirus in a pediatric and neonatal intensive care unit. *Eur J Pediatr.* 2008;167(12):1427-34.
- Garbino J, Gerbase MW, Wunderli W, Deffernez C, Thomas Y, Rochat T, et al. Lower respiratory viral illnesses: improved diagnosis by molecular methods and clinical impact. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(11):1197-203.
- Garcia-Garcia ML, Calvo C, Casas I, Bracamonte T, Rellan A, Gozalo F, et al. Human metapneumovirus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma at age 5. *Pediatr Pulmonol.* 2007;42(5):458-64.
- Gaunt ER, Hardie A, Claas EC, Simmonds P, Templeton KE. Epidemiology and clinical presentations of the four human coronaviruses 229E, HKU1, NL63, and OC43 detected over 3 years using a novel multiplex real-time PCR method. *J Clin Microbiol.* 2010;48(8):2940-7.
- Glezen WP, Couch RB. Interpandemic influenza in the Houston area, 1974-76. *N Engl J Med.* 1978;298(11):587-92.
- Glezen WP, Denny FW. Epidemiology of acute lower respiratory disease in children. *N Engl J Med.* 1973;288(10):498-550.
- Glezen WP. Influenza viruses. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL editors. *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases.* Philadelphia: Saunders; 2009. p.2395.
- Glezen WP. Prevention of acute otitis media by prophylaxis and treatment of influenza virus infections. *Vaccine.* 2000;19(Suppl 1):56-8.
- Goodman D. Acute bronchitis. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics.* Philadelphia: Elsevier; 2011. p. 1415.

- Gray GC, McCarthy T, Lebeck MG, Schnurr DP, Russell KL, Kajon AE, et al. Genotype prevalence and risk factors for severe clinical adenovirus infection, united states 2004-2006. *Clin Infect Dis*. 2007;45(9):1120–31.
- Guo W, Wang J, Sheng M, Zhou M, Fang L. Radiological findings in 210 paediatric patients with viral pneumonia: a retrospective case study. *Br J Radiol*. 2012;85(1018):1385-9.
- Gwaltney JM Jr, Hendley JO; Simon G, Jordan WS Jr. Rhinovirus infections in an industrial population. The occurrence of illness. *N Engl J Med*. 1966;275(23):1261-68.
- Hale KA, Isaacs D. Antibiotics in childhood pneumonia. *Paediatr Res Rev*. 2006;7(2):145-51.
- Hall CB, Powell KR, MacDonald NE, Gala CL, Menegus ME, Suffin SC, et al. Respiratory syncytial viral infection in children with compromised immune function. *N Engl J Med*. 1986; 315(2):77-81.
- Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA, et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N Engl J Med*. 2009;360(6):588-98.
- Hall CB. Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus. *N Engl J Med*. 2001;344(25):1917-28.
- Hall CB. Respiratory syncytial virus. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL editors. *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. Philadelphia: Saunders; 2009. p.2315-41.
- Hamano-Hasegawa K, Morozumi M, Nakayama E, Chiba N, Murayama SY, Takayanagi R, et al. Comprehensive detection of causative pathogens using real-time PCR to diagnose pediatric communityacquired pneumonia. *J Infect Chemother*. 2008;14(6):424-32.
- Harari M, Shann F, Spooner V, Meisner S, Carney M, de Campo J. Clinical signs of pneumonia in children. *Lancet*. 1991;338(8772):928-30.
- Harris M, Clark J, Coote N, Fletcher P, Harnden A, McKean M, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax*. 2011; 66(Supl 2):1-23.

- Hasan R, Rhodes J, Thamthitiwat S, Olsen SJ, Prapasiri P, Naorat S, et al. Incidence and etiology of acute lower respiratory tract infections in hospitalized children younger than five years in rural Thailand. *Pediatr Infect Dis J.* 2013.
- Hatipoğlu N, Somer A, Badur S, Ünüvar E, Akçay-Ciblak M, Yekeler E, et al. Viral etiology in hospitalized children with acute lower respiratory tract infection. *Turk J Pediatr.* 2011;53(5):508-16.
- Heath PT. Epidemiology and bacteriology of bacterial pneumonias. *Paediatr Respir Rev.* 2000;1(1):4–7.
- Heiskanen-Kosma T, Korppi M, Jokinen C, Kurki S, Heiskanen L, Juvonen H, et al. Etiology of childhood pneumonia: serologic results of a prospective, population-based study. *Pediatr Infect Dis J.* 1998;17(11):986-91.
- Hemming VG. Viral respiratory diseases in children: classification, etiology, epidemiology, and risk factors. *J Pediatr.* 1994;124(5Pt2):13-6.
- Hendley JO. Clinical virology of rhinoviruses. *Adv Virus Res.* 1999;54:453-66.
- Heulitt MJ, Ablow RC, Santos CC, O'Shea TM, Hilfer CL. Febrile infants less than 3 months old: value of chest radiography. *Radiology.* 1988;167(1):135-7.
- Heymann PW, Platts-Mills TA, Johnston SL. Role of viral infections, atopy and antiviral immunity in the etiology of wheezing exacerbations among children and young adults. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24(11Suppl):217–22.
- Hodge D, Chetcuti P. RSV: Management of the acute episode. *Ped Resp Rev.* 2000;(3):215-20.
- Holmes KV. Coronaviruses. In: Knipe DM, Howley PM, editors. *Fields Virology.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.p.1187-204.
- Houben ML, Bont L, Wilbrink B, Belderbos ME, Kimpen JL, Visser GH, et al. Clinical prediction rule for RSV bronchiolitis in healthy newborns: prognostic birth cohort study. *Pediatrics.* 2011;127(1):35-41.
- Huang G, Yu D, Mao N, Zhu Z, Zhang H, Jiang Z, et al. Viral etiology of acute respiratory infection in gansu province, China, 2011. *PLoS One.* 2013;8(5):642-54.
- İskanova B. Beş yaşın altındaki çocuklarda ve bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde solunum yolu infeksiyonlarının viral etkenlerinin araştırılması [Uzmanlık tezi]. İstanbul: İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2008.

- Jackson S, Mathews KH, Pulanic D, Falconer R, Rudan I, Campbell H, et al. Risk factors for severe acute lower respiratory infections in children: a systematic review and meta-analysis. *Croat Med J.* 2013;54(2):110-21.
- Jadavji T, Law B, Lebel MH, Kennedy WA, Gold R, Wang EE. A practical guide for the diagnosis and treatment of pediatric pneumonia. *CMAJ.* 1997;156(5):703-11.
- Jartti T, van den Hoogen B, Garofalo RP, Osterhaus AD, Ruuskanen O. Metapneumovirus and acute wheezing in children. *Lancet.* 2002;360(9343):1393-94.
- Jennings LC, Anderson TP, Werno AM, Beynon KA, Murdoch DR. Viral etiology of acute respiratory tract infections in children presenting to hospital: role of polymerase chain reaction and demonstration of multiple infections. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23(11):1003-7.
- Juvén T, Mertsola J, Waris M, Leinonen M, Meurman O, Roivainen M, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in 254 hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19(4):293-8
- Kahn J. Human Metapneumovirus: a newly emerging respiratory pathogen. *Current opinion in infectious diseases.* 2003;16(3):255-8.
- Karron RA, Colling PL. Parainfluenza viruses. In: Knipe DM, Howley PM, editors. *Fields Virology.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p.1497.
- Kesebir D, Vazquez M, Weibel C, Shapiro ED, Ferguson D, Landry ML, et al. Human bocavirus in young children in the united states: molecular epidemiological profile and clinical characteristics of a newly emerging respiratory virus. *J Infect Dis.* 2006;194(9):1276-82.
- Kesson AM. Respiratory virus infection. *Paediatr Resp Rev* 2007;8(3):240-8.
- King JC Jr, Burke AR, Clemens JD, Nair P, Farley JJ, Vink PE, et al. Respiratory syncytial virus illnesses in human immunodeficiency virus- and noninfected children. *Pediatr Infect Dis J.* 1993;12:733.
- Klein JO. Bacterial pneumonias. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL editors. *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases.* Philadelphia: Saunders; 2009. p. 302.
- Klig JE, Shah NB. Office pediatrics: current issues in lower respiratory infections in children. *Curr Opin Pediatr.* 2005;17(1):111-8.
- Kling S, Donniger H, Williams Z, Vermeulen J, Weinberg E, Latif K, et al. Persistence of rhinovirus RNA after asthma exacerbation in children. *Clin Exp Allergy.* 2005;35:672-8.

- Kocabaş E, Yalçın E, Akın L, Cengiz AB, Göçmen A, Gür D, et al. Toraks derneği çocukluk çağında toplum kökenli pnömoni tanı ve tedavi rehberi 2002. Toraks Dergisi. 2002;3(Ek 3): 19-27.
- Korppi M, Don M, Valent F, Canciani M. The value of clinical features in differentiating between viral, pneumococcal and atypical bacterial pneumonia in children. Acta Paediatr. 2008;97:943-7.
- Korppi M, Remes S, Heiskanen-Kosma T. Serum procalcitonin concentrations in bacterial pneumonia in children: a negative result in primary healthcare settings. Pediatr Pulmonol. 2003;35(1):56-61.
- Korppi M. Non-specific host response markers in the differentiation between pneumococcal and viral pneumonia: what is the most accurate combination? Pediatr Int. 2004;46(5):545-50.
- Kristensen K, Stensballe LG, Bjerre J, Roth D, Fisker N, Kongstad T, et al. Risk factors for respiratory syncytial virus hospitalisation in children with heart disease. Arch Dis Child. 2009;94(10):785-9.
- Kuypers J, Martin ET, Heugel J, Wright N, Morrow R, Englund JA. Clinical disease in children associated with newly described coronavirus subtypes. Pediatrics. 2007;119(1):70.
- Lahti E, Peltola V, Virkki R, Ruuskanen O. Influenza pneumonia. Pediatr Infect Dis J. 2006;25(2):160-4.
- Lai MMC, Perlman S, Anderson LJ. Coronaviridae. In: Knipe DM, Howley PM, editors. Fields Virology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 1305-35.
- Lambert DM, Barney S, Lambert AL, Guthrie K, Medinas R, Davis DE, et al. Peptides from conserved regions of paramyxovirus fusion (F) proteins are potent inhibitors of viral fusion. Proc Natl Acad Sci U S A. 1996;93(5):2186-91.
- Larcher C, Geltner C, Fischer H, Nachbaur D, Muller LC, Huemer HP. Human metapneumovirus infection in lung transplant recipients: clinical presentation and epidemiology. J Heart Lung Transplant. 2005;24(11):1891–901.
- Lau SK, To WK, Tse PW, Chan AK, Woo PC, Tsoi HW, et al. Human parainfluenza virus 4 outbreak and the role of diagnostic tests. J Clin Microbiol. 2005;43(9):4515-21.
- Laundy M, Ajayi-Obe E, Hawrami K, Aitken C, Breuer J, Booy R. Influenza A community-acquired pneumonia in East London infants and young children. Pediatr Infect Dis J. 2003;22:S223-7.

- Lee JI, Chung JY, Han TH, Song MO, Hwang ES. Detection of human bocavirus in children hospitalized because of acute gastroenteritis. *J Infect Dis.* 2007;196(7):994-7.
- Legg JP, Warner JA, Johnston SL, Warner JO. Frequency of detection of picornaviruses and seven other respiratory pathogens in infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24(7):611-6.
- Leung TF, Chan PK, Wong WK, Ip M, Cheng WT, Ng PC. Human coronavirus NL63 in children: epidemiology, disease spectrum, and genetic diversity. *Hong Kong Med J.* 2012 ;18(Suppl 2):27-30.
- Lin PY, Lin TY, Huang YC, Tsao KC, Huang YL. Human metapneumovirus and community-acquired pneumonia in children. *Chang Gung Med J* 2005;28(10):683-8.
- Lin TY, Huang YC, Ning HC, Tsao KC. Surveillance of respiratory viral infections among pediatric outpatients in northern Taiwan. *J Clin Virol.* 2004;30(1):81-5.
- Linder JE, Kraft DC, Mohamed Y, Lu Z, Heil L, Tollefson S, et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(1):69-77.
- Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn JE, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet.* 2012;379(9832):2151-61.
- Louie JK, Schechter R, Honarmand S, Guevara HF, Shoemaker TR, Madrigal NY, et al. Severe pediatric influenza in California, 2003-2005: implications for immunization recommendations. *Pediatrics.* 2006;117(4):610-8.
- Lozano JM, Wang E. Bronchiolitis. *Clin Evid.* 2002;8: 291-303.
- Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012;380(9859):2095-128.
- Lynch T, Platt R, Gouin S, Larson C, Patenaude Y. Can we predict which children with clinically suspected pneumonia will have the presence of focal infiltrates on chest radiographs? *Pediatrics.* 2004;113(3Pt1):186-9.
- Madhi SA, Klugman KP. A role for *Streptococcus pneumoniae* in virus-associated pneumonia. *Nat Med.* 2004;10(8):811-3.

- Maggi F, Andreoli E, Pifferi M, Meschi S, Rocchi J, Bendinelli M. Human Bocavirus in Italian patients with respiratory diseases. *J Clin Virol*. 2007;38(4):321-5.
- Mannig A, Russel V, Eastick K, Leadbetter GH, Hallam N, Templeton K, et al. Epidemiological profile and clinical of human bocavirus and other human parvoviruses. *J Infect Dis*. 2006;194(9):1283-90.
- Mansbach JM, Pelletier AJ, Camargo CA Jr. US outpatient office visits for bronchiolitis, 1993-2004. *Ambul Pediatr*. 2007;7(4):304-7.
- Mansbach JM, Piedra PA, Stevenson MD, Sullivan AF, Forgey TF, Clark S, et al. Prospective multicenter study of children with bronchiolitis requiring mechanical ventilation. *Pediatrics*. 2012;130(3):492-500.
- Margolis P, Gadomski A. The rational clinical examination. Does this infant have pneumonia?. *JAMA*. 1998;279(4):308-13.
- McCracken GH Jr. Diagnosis and management of pneumonia in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2000; 19:924-8.
- McIntosh K, Chao RK, Krause HE, Wasil R, Mocega HE, Mufson MA. Coronavirus infection in acute lower respiratory tract disease of infants. *J Infect Dis*. 1974;130:502-7.
- McIntosh K, Ellis EF, Hoffman LS, Lybass TG, Eller JJ, Fulginiti VA. The association of viral and bacterial respiratory infections with exacerbations of wheezing in young asthmatic children. *J Pediatr*. 1973;82(4):578-90.
- McIntosh K, Haeper M. Acute uncomplicated pneumonia. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG, editors. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2003. p. 220-4.
- McIntosh K, Kapikian AZ, Turner HC, et al. Seroepidemiologic studies of coronavirus infection in adults and children. *Am J Epidemiol*. 1970;91(6):585-92.
- McIntosh K. Adenoviruses. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia: Saunders; 2011. p. 1079-80.
- McIntosh K. Community-acquired pneumonia in children. *N Engl J Med*. 2002;346(6):429-37.
- McIntosh K. Respiratory syncytial virus. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia: Saunders; 2011. p. 1076-79.
- Meissner HC. Selected populations at increased risk from respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22(2 Suppl):40-4.

- Metlay JP, Kapoor WN, Fine MJ. Does this patient have community-acquired pneumonia? Diagnosing pneumonia by history and physical examination. *JAMA*. 1997;278(17): 1440-5.
- Michelow IC, Olsen K, Lozano J, Rollins NK, Duffy LB, Ziegler T, et al. Epidemiology and clinical characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children. *Pediatrics*. 2004;113(4):701-7.
- Miller EK, Griffin MR, Edwards KM, Weinberg GA, Szilagyi PG, Staat MA, et al. Influenza burden for children with asthma. *Pediatrics*. 2008;121(1):1-8.
- Milner ME, de la Monte SM, Hutchins GM. Fatal respiratory syncytial virus infection in severe combined immunodeficiency syndrome. *Am J Dis Child*. 1985;139(11):1111-4.
- Mizuta K, Abiko C, Aoki Y, Ikeda T, Matsuzaki Y, Itagaki T, et al. influenza A virus, human metapneumovirus, and parainfluenza virus type 3 infections on the basis of virus isolation data between 2004 and 2011 in Yamagata, Japan. *Jpn J Infect Dis*. 2013;66(2):140-5.
- Moulin F, Raymond J, Lorrot M, Marc E, Coste J, Iniguez JL, et al. Procalcitonin in children admitted to hospital with community acquired pneumonia. *Arch Dis Child*. 2001;84(4):332-6.
- Murphy CG, van de Pol AC, Harper MB, Bachur RG. Clinical predictors of occult pneumonia in the febrile child. *Acad Emerg Med*. 2007;14(3):243-9.
- Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, Dherani M, Madhi SA, Singleton RJ, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9725):1545-55.
- Navas L, Wang E, de Carvalho V, Robinson J. Improved outcome of respiratory syncytial virus infection in a high-risk hospitalized population of Canadian children. *Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada*. *J Pediatr*. 1992;121(3):348-54.
- Neofytos D, Ojha A, Mookerjee B, Wagner J, Filicko J, Ferber A, et al. Treatment of adenovirus disease in stem cell transplant recipients with cidofovir. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007;13(1):74-81.

- Neuzil KM, Wright PF, Mitchel EF Jr, Griffin MR. The burden of influenza illness in children with asthma and other chronic medical conditions. *J Pediatr.* 2000;137(6):856-64.
- Nicholson KG, Kent J, Ireland DC. Respiratory viruses and exacerbations of asthma in adults. *BMJ.* 1993;307(6910):982-6.
- Nicholson KG, Wood J M, Zambon M. Influenza. *Lancet.* 2003;362(9397):1733- 45.
- Noyola DE, Rodríguez-Moreno G, Sánchez-Alvarado J, Martínez-Wagner R, Ochoa-Zavala JR. Viral etiology of lower respiratory tract infections in hospitalized children in Mexico. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23(2):118-23.
- Okutan Ö, Çeltik C. Akut bronşiolitlerde güncel bilgiler. *Sted.* 2005;14(1):5-7.
- Osiowy C. Direct detection of respiratory syncytial virus, parainfluenza virus, and adenovirus in clinical respiratory specimens by a multiplex reverse transcription-PCR assay. *J Clin Microbiol.* 1998;36(11):3149-54.
- Osterhaus A, Fouchier R. Human metapneumovirus in the community. *Lancet.* 2003;361(9361):890-1.
- Pacini DL, Collier AM, Henderson FW. Adenovirus infections and respiratory illness in children in group day care. *J Infect Dis.* 1987;156(6):920-7.
- Palafox M, Guiscafré H, Reyes H, Munoz O, Martínez H. Diagnostic value of tachypnoea in pneumonia defined radiologically. *Arch Dis Child.* 2000;82(1):41-5.
- Parlakay AÖ, Kara A. Yeni solunum yolu virüsleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.* 2010;53(1):59-65.
- Peiris JS, Lai ST, Poon L, Guan Y, Yam LY, Lim W, et al. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet.* 2003;361(9366):1319-25.
- Peiris JS, Tang WH, Chan KH, Khong PL, Guan Y, Lau YL, et al. Children with respiratory disease associated with metapneumovirus in Hong Kong. *Emerg Infect Dis* 2003;9(6):628-33.
- Pelletier G, Dery P, Abed Y, Boivin G. Respiratory tract reinfections by the new human metapneumovirus in an immunocompromised child. *Emerg Infect Dis.* 2002;8(9):976-8.
- Peltola V, Mertsola J, Ruuskanen O. Comparison of total white blood cell count and serum C-reactive protein levels in confirmed bacterial and viral infections. *J Pediatr.* 2006;149(5):721-4.

- Peltola V, Waris M, Osterback R, Susi P, Ruuskanen O, Hyypiä T et al. Rhinovirus transmission within families with children: incidence of symptomatic and asymptomatic infections. *J Infect Dis.* 2008;197(3):382-9.
- Pereira JC, Escuder MM. The importance of clinical symptoms and signs in the diagnosis of community-acquired pneumonia. *J Trop Pediatr.* 1998;44(1):18-24.
- Peters RT, Crowe Jr. JE. Respiratory Syncytial Virus. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG, editors. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases.* Philadelphia: Churchill Livingstone; 2008. p. 1112-6.
- Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA, eds. *Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases.* 27th ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics; 2006.
- Piedra PA, Glezen WP. Respiratory Syncytial Virus and Parainfluenza Viruses. In: Richman DD, Whitley, RJ, Hayden, FG editors. *Clinical Virology.* Washington: ASM Press; 2002. p. 763.
- Poehling KA, Edwards KM, Weinberg GA, Szilagyi P, Staat MA, Iwane MK, et al. The Underrecognized Burden of Influenza in Young Children. *N Engl J Med.* 2006;355(1):31-40.
- Pogka V, Kossivakis A, Kalliaropoulos A, Moutousi A, Sgouras D, Panagiotopoulos T, et al. Respiratory viruses involved in influenza-like illness in a Greek pediatric population during the winter period of the years 2005-2008. *J Med Virol.* 2011;83(10):1841-8.
- Pozo F, Garcia-Garcia ML, Calvo C, Cuesta I, Pérez-Breña P, Casas I. High incidence of human bocavirus infection in children in Spain. *J Clin Virol* 2007;40(3): 224-8.
- Prat C, Domínguez J, Rodrigo C, Giménez M, Azuara M, Jiménez O, et al. Procalcitonin, C-reactive protein and leukocyte count in children with lower respiratory tract infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22(11):963-8.
- Pyrk K, Berkhout B, van der Hoek L. Identification of new human coronaviruses. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2007;5(2):245-53.
- Reed SE. The behaviour of recent isolates of human respiratory coronavirus in vitro and in volunteers: evidence of heterogeneity among 229E-related strains. *J Med Virol.* 1984; 13(2):179-92.
- Reese PE, Marchette NJ. Respiratory syncytial virus infection and prevalence of subgroups a and b in hawaii. *J Clin Microbiol.* 1991: 2614-15.

- Rennels MB, Meissner HC. Technical report: reduction of the influenza burden in children. *Pediatrics*. 2002;110(6):80-5.
- Richard N, Komurian-Pradel F, Javouhey E, Perret M, Rajoharison A, Bagnaud A, et al. The impact of dual viral infection in infants admitted to a pediatric intensive care unit associated with severe bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(3):213-7.
- Roosevelt G, Sheehan K, Grup-Phelan J, Tanz RR, Listernick R. Dexamethasone in bronchiolitis: a randomised controlled trial. *Lancet*. 1996;348(9032):292-5.
- Rudan I, Boschi-Pinto C, Biloglav Z, Mulholland K, Campbell H. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. *Bull World Health Organ*. 2008;86(5):408-16.
- Rudan I, Tomaskovic L, Boschi-Pinto C. Global, Campbell H, estimates of the incidence of clinical pneumonia among children under five years of age. *Bull World Health Organ*. 2004;82(12):895-903.
- Ruh E. SARS aşısı çalışmalarında son gelişmeler. *Mikrobiyoloji Bülteni* 2010; 44: 505-517.
- Russell G. Community acquired pneumonia. *Arch Dis Child*. 2001; 85(6):445-6.
- Ruuskanen O, Lahti E, Jennings LC, Murdoch DR. Viral pneumonia. *Lancet*. 2011;377(9773):1264-75.
- Ruutu P, Halonen P, Meurman O, Torres C, Paladin F, Yamaoka K, et al. Viral lower respiratory tract infections in Filipino children. *J Infect Dis*. 1990;161(2):175-9.
- Sandora TJ, Harper MB. Pneumonia in hospitalized children. *Pediatr Clin North Am*. 2005;52(4):1059-81.
- Savolainen C, Blomqvist S, Hovi T. Human rhinoviruses. *Paediatr Respir Rev*. 2003;4(2): 91-8.
- Schildgen O, Geikowski T, Glatzel T, Simon A, Wilkesmann A, Roggendorf M, et al. New variant of the human metapneumovirus (HHMPV) associated with an acute and severe exacerbation of asthma bronchiale. *J Clin Virol*. 2004;31(4):283-8.
- Schützle H, Forster J, Superti-Furga A, Berner R. Is serum procalcitonin a reliable diagnostic marker in children with acute respiratory tract infections? A retrospective analysis. *Eur J Pediatr*. 2009;168(9):1117-24.
- Semple MG, Cowell A, Dove W, Greensill J, McNamara PS, Halfhide C, et al. Dual infection of infants by human metapneumovirus and human respiratory syncytial virus is strongly associated with severe bronchiolitis. *J Infect Dis*. 2005;191(3):382-6.

- Shafik CF, Mohareb EW, Yassin AS, Amin MA, El Kholy A, El-Karakasy H, et al. Viral etiologies of lower respiratory tract infections among Egyptian children under five years of age. *BMC Infect Dis.* 2012;12:350.
- Shay DK, Holman RC, Newman RD, Liu LL, Stout JW, Anderson LJ. Bronchiolitis-associated hospitalizations among US children, 1980-1996. *JAMA.* 1999;282(15):1440-6.
- Simoes EA, Roark R, Berman S, Esler LL, Murphy J. Respiratory rate: measurement of variability over time and accuracy at different counting periods. *Arch Dis Child.* 1991;66(10):1199-203.
- Simoes EA. Environmental and demographic risk factors for respiratory syncytial virus lower respiratory tract disease. *J Pediatr.* 2003;143(5 Suppl):118-26.
- Simonsen L, Clarke M J, Williamson G D, Stroup DF, Arden NH, Schonberger LB. The impact of influenza epidemics on mortality: introducing a severity index. *Am J Public Health.* 1997;87(12):1944-50.
- Simonsen L, Clarke MJ, Schonberger LB, Arden NH, Cox NJ, Fukuda K. Pandemic versus epidemic influenza mortality: a pattern of changing age distribution. *J Infect Dis.* 1998;178(1):53-60.
- Sizun J, Soupre D, Legrand MC, Giroux JD, Rubio S, Cauvin JM, et al. Neonatal nosocomial respiratory infection with coronavirus: a prospective study in a neonatal intensive care unit. *Acta Paediatr.* 1995; 84(6):617-20.
- Slavin KA, Passaro DJ, Hacker JK, Hendry RM, Kohl S. Parainfluenza virus type 4: case report and review of the literature. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19(9):893-6.
- Smith GJ, Vijaykrishna D, Bahl J, Lycett SJ, Worobey M, Pybus OG, et al. Origins and evolutionary genomics of the 2009 swine-origin H1N1 influenza A epidemic. *Nature.* 2009;459(7250):1122-5.
- Smyth A, Carty H, Hart CA. Clinical predictors of hypoxaemia in children with pneumonia. *Ann Trop Paediatr.* 1998;18(1):31-40.
- Smyth RL, Openshaw PJ. Bronchiolitis. *Lancet.* 2006;368(9532):312-22.
- Stempel HE, Martin ET, Kuypers J, Englund JA, Zerr DM. Multiple viral respiratory pathogens in children with bronchiolitis. *Acta Paediatr.* 2009;98(1):123-6.
- Stensballe LG, Devasundaram JK, Simoes EA. Respiratory syncytial virus epidemics: the ups and downs of a seasonal virus. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22(2):S21- 32.

- Stockman LJ, Curns AT, Anderson LJ, Fischer-Langley G. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among infants and young children in the United States, 1997-2006. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31(1):5-9.
- Sung CC, Chi H, Chiu NC, Huang DT, Weng LC, Wang NY, et al. Viral etiology of acute lower respiratory tract infections in hospitalized young children in Northern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect.* 2011;44(3):184-90.
- Suzuki A, Lupisan S, Furuse Y, Fuji N, Saito M, Tamaki R, et al.. Respiratory viruses from hospitalized children with severe pneumonia in the Philippines. *BMC Infect Dis.* 2012;12:267.
- Swingler GH, Hussey GD, Zwarenstein M. Randomized controlled trial of clinical outcome after chest radiograph in ambulatory acute lower-respiratory infection in children. *Lancet.* 1998;351(9100):404-8.
- Şanlı K. İnfluenza virusu ve domuz gribi. *JOPP Dergisi.* 2010; 2(1): 4-12.
- Tabain I, Ljubin-Sternak S, Cepin-Bogović J, Markovinović L, Knezović I, Mlinarić-Galinović G. Adenovirus respiratory infections in hospitalized children: clinical findings in relation to species and serotypes. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31(7):680-4.
- Talbot HK, Shepherd BE, Crowe JE Jr, Griffin MR, Edwards KM, Podsiad AB, et al. The pediatric burden of human coronaviruses evaluated for twenty years. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28(8):682-7.
- Tam NV. Epidemiology of influenza. In: Nicholson GK, Webster RG, Hay AJ, editors. *Textbook of influenza.* Oxford: Blackwell Science; 1998. p. 181-206.
- Taylor JA, Del Beccaro M, Done S, Winters W. Establishing clinically relevant standards for tachypnea in febrile children younger than 2 years. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1995;149(3):283-7.
- Templeton KE, Scheltinga SA, Beersma MF, Kroes AC, Claas AK. Rapid and sensitive method using multiplex real-time pcr for diagnosis of infections by influenza a and influenza b viruses, respiratory syncytial virus, and parainfluenza viruses 1, 2, 3, and 4. *J Clin Microbiol.* 2004;42(4):1564-9.
- Theamboonlers A, Samransamruajkit R, Thongme C, Amonsin A, Chongsrisawat V, Poovorawan Y. Human Coronavirus infection among children with acute lower respiratory tract infection in Thailand. *Intervirology.* 2007;50(2):71-7.

- Theodore CS, Charles GB. Pneumonia. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia: Elsevier; 2011. p. 1432-5.
- Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Bridges CB, Cox NJ, et al. Influenza-associated hospitalizations in the United States. *JAMA*. 2004;292(11):1333-40.
- Toikka P, Irjala K, Juvén T, Virkki R, Mertsola J, Leinonen M, et al. Serum procalcitonin, C-reactive protein and interleukin-6 for distinguishing bacterial and viral pneumonia in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19(7):598-602.
- Tsung LY, Choi KC, Nelson EA, Chan PK, Sung RY. Factors associated with length of hospital stay in children with respiratory disease. *Hong Kong Med J*. 2010;16(6):440-6.
- Turner RB, Lande AE, Chase P, Hilton N, Weinberg D. Pneumonia in pediatric outpatients: cause and clinical manifestations. *J Pediatr*. 1987;111(2):194-200.
- Ustaçelebi Ş. Viral hastalıklarda patogenezi ve immünite. In: Ustaçelebi Ş, editor. *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*. Ankara: Güneş; 1999. p. 767-73.
- Ünüvar E, Yıldız İ, Kılıç A, Aslan SS, Çakal B, Toprak S, et al. Viral etiology and symptoms of acute upper respiratory tract infections in children. *Turk J Med Sci*. 2009;39: 29–35.
- Vabret A, Dina J, Gouarin S, Petitjean J, Tripey V, Brouard J, et al. Human (non-severe acute respiratory syndrome) coronavirus infections in hospitalised children in France. *J Paediatr Child Health*. 2008;44(4):176-81.
- Van den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J, Kuiken T, de Groot R, Fouchier RA, et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med*. 2001;7(6):719-24.
- Van Rossum AM, Wulkan RW, Oudesluys-Murphy AM. Procalcitonin as an early marker of infection in neonates and children. *Lancet Infect Dis*. 2004;4(10):620-30.
- Von Linstow ML, Høgh M, Nordbø SA, Eugen-Olsen J, Koch A, Høgh B. A community study of clinical traits and risk factors for human metapneumovirus and respiratory syncytial virus infection during the first year of life. *Eur J Pediatr*. 2008;167(10):1125-33.
- Walker TA, Khurana S, Tilden SJ. Viral respiratory infections. *Pediatr Clin North Am*. 1994;41(6):1365-81.

- Wang EE, Law BJ, Boucher FD, Stephens D, Robinson JL, Dobson S, et al. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) study of admission and management variation in patients hospitalized with respiratory syncytial viral lower respiratory tract infection. *J Pediatr.* 1996;129(3):390-5.
- Wark PA, Johnston SL, Bucchieri F, Powell R, Puddicombe S, Laza-Stanca V, et al. Asthmatic bronchial epithelial cells have a deficient innate immune response to infection with rhinovirus. *J Exp Med.* 2005;201(6):937-47.
- Weber MW, Mulholland EK, Greenwood BM. Respiratory syncytial virus infection in tropical and developing countries. *Trop Med Int Health.* 1998;3(4):268-80.
- Weigl JA, Puppe W, Belke O, Neusüss J, Bagci F, Schmitt HJ. The descriptive epidemiology of severe lower respiratory tract infections in children in Kiel, Germany. *Klin Pediatr.* 2005;217(5):259-67.
- Weissbrich B, Neske F, Schubert J, Tollmann F, Blath K, Blessing K, et al. Frequent detection of bocavirus DNA in German children with respiratory tract infections. *BMC Infect Dis.* 2006;6:109.
- Welliver JR, Welliver RC. Bronchiolitis. *Pediatr Rev.* 1993;14(4):134-9.
- Welliver RC, Wong DT, Sun M, McCarthy N. Parainfluenza virus bronchiolitis. Epidemiology and pathogenesis. *Am J Dis Child.* 1986;140(1):34-40.
- Wenzel RP, Fowler AA III. Clinical practice. Acute bronchitis. *N Eng J Med.* 2006;355(20):2125-30.
- Wiedbrauk DL, Johnston SLG. General methodologies. In: Wiedbrauk DL, Johnston SLG, editors. *Manual of Clinical Virology.* New York: Raven; 1993. p.11-17.
- Williams JV, Harris PA, Tollefson, SJ, Halburnt-Rush LL, Pingsterhaus JM, Edwards KM, et al. Human metapneumovirus and lower respiratory tract disease in otherwise healthy infants and children. *N Engl J Med.* 2004;350(5):443-50.
- Willson DF, Landrigan CP, Horn SD, Smout RJ. Complications in infants hospitalized for bronchiolitis or respiratory syncytial virus pneumonia. *J Pediatr.* 2003;143(5 Suppl):S142-9.
- Wingerter SL, Bachur RG, Monuteaux MC, Neuman MI. Application of the world health organization criteria to predict radiographic pneumonia in a US-based pediatric emergency department. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31(6):561-4.
- Winther B, Gwaltney JM Jr, Mygind N, Hendley JO. Viral-induced rhinitis. *Am J Rhinol.* 1998;12(1):17-20.

- Winther B, Gwaltney JM Jr, Mygind N, Turner RB, Hendley JO. Sites of rhinovirus recovery after point inoculation of the upper airway. *JAMA*. 1986;256(13):1763-7.
- Wohl MEB. Bronchiolitis. In: Chernick V, Boat T, editors. *Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children*. Philadelphia: WB Saunders; 1998. p. 473-84.
- Wolf DG, Greenberg D, Shemer-Avni Y, Givon-Lavi N, Bar-Ziv J, Dagan R. Association of human metapneumovirus with radiologically diagnosed community-acquired alveolar pneumonia in young children. *J Pediatr*. 2010;156(1):115-20.
- World Health Organization: World Health Statistics 2012, http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44844/1/9789241564441_eng.pdf
- Wright P, Parainfluenza Viruses. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia: Saunders; 2011. p. 1075-76.
- Xie ZD, Xiao Y, Liu CY, Hu YH, Yao Y, Yang Y, et al. Three years surveillance of viral etiology of acute lower respiratory tract infection in children from 2007 to 2010. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2011;49(10):745-9. Chinese.
- Yoshida LM, Suzuki M, Yamamoto T, Nguyen HA, Nguyen CD, Nguyen AT, et al. Viral pathogens associated with acute respiratory infections in central vietnamese children. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29(1):75-7
- Yu X, Pan J, Ye R, Xiang H, Kou Y, Huang Z. Preparation of armored RNA as a control for multiplex real-time reverse transcription-PCR detection of influenza virus and severe acute respiratory syndrome coronavirus. *J Clin Microbiol*. 2008;46(3):837-41.