

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

**ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK  
KLİNİĞİNDE KASIM 2013-NİSAN 2016 TARİHLERİ ARASINDA  
İNFLUENZA BENZERİ HASTALIK TABLOSU İLE YATAN  
HASTALARDA ETKEN VİRAL AJANLARIN BELİRLENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

DR. Halil İbrahim İNCE

SAMSUN - 2016

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

**ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK  
KLİNİĞİNDE KASIM 2013-NİSAN 2016 TARİHLERİ ARASINDA  
İNFLUENZA BENZERİ HASTALIK TABLOSU İLE YATAN  
HASTALARDA ETKEN VİRAL AJANLARIN BELİRLENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

Dr. Halil İbrahim İNCE

**TEZ DANIŞMANI**

Prof. Dr. Gülnar ŞENSOY

SAMSUN - 2016

## TEŞEKKÜR

Tez konunun belirlenmesi, tez çalışması ve sonuçlanmasında bilgi ve deneyimleri ile yardımlarından dolayı sayın Prof.Dr. S.Gülnar ŞENSOY hocama, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgisini ve deneyimlerini esirgemedен bizlerle paylaşan Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr. Ayhan DAĞDEMİR ve beraberinde diğer hocalarıma, birlikte çalıŐmayı keyifli bir deneyim olarak yaŐadığım doktor arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığım süresince pes etmeyi düşündüğüm zamanlarda beni cesaretlendiren, her daim yanımda olan sevgili eşim Őeyma, hayatımın her aşamasında desteklerini esirgemeyen annem babam, sevgi ve moral desteklerini hep hissettiğim eşimin kıymetli anne, babası, en iyi dostlarımız kardeşlerimiz Sümeyra, Emin, Sümeyye,Zahidegül ve Uğur; sizler sonsuz sevgi saygı ve Őükranlarımı fazlasıyla hak ediyorsunuz...

Dr. Halil İbrahim İNCE

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER .....	iv
KISALTMALAR .....	v
TABLolar LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. Alt Solunum Yolları.....	2
2.2. Alt Solunum Sistemi Enfeksiyonları .....	2
2.2.1. Bakteriyel Trakeit .....	2
2.2.2. Bronşit.....	2
2.2.3. Bronşiyolit .....	3
2.2.4. Pnömoni .....	3
2.3. Alt Solunum Yolu Enfeksiyonlarına Neden Olan Virüsler .....	4
2.3.1. İnfluenza Virüsleri .....	4
2.3.2. Parainfluenza Virüsleri .....	12
2.3.3. Respiratuar Sinsityal Virüs .....	16
2.3.4. İnsan Metapnömovirüs .....	22
2.3.5. Adenovirüs.....	25
2.3.6. İnsan Rinovirüsü .....	29
2.3.7. İnsan Koronavirüsü.....	32
2.3.8. İnsan Bokavirüsü .....	36
3. MATERYAL VE METOT .....	39
3.1. İstatistiksel Analizler .....	39
4. BULGULAR.....	41
5. TARTIŞMA .....	68
6. SONUÇ.....	83
7. KAYNAKLAR .....	85

## KISALTMALAR

ADV	Adenovirüs
AKİY	Ağır kombine immün yetmezlik
ALL	Akut lenfoblastik lösemi
ALT	Alanin aminotransferaz
ARDS	Akut respiratuvar distres sendromu
AST	Aspartat aminotransferaz
ASYE	Alt solunum yolu enfeksiyonu
BUN	Kan üre azotu
CDC	Centers for Disease Control
CRP	C-reaktif protein
CV	Koronavirüs
HA	Hemaglütinin
HBOV	İnsan Bokavirüsü
HMPV	İnsan metapneumovirüsü
IgA	İmmünglobulin A
IVIG	intravenöz immüngloblin
KBY	Kronik böbrek yetmezliği
LAP	Lenfadenopati
MMR	Mental motor retardasyon
NA	Nöraminidaz
NMSO3	Sülfatlı sialil lipitin
PZR	Polimeraz zincir reaksiyonu
RSV	Respiratuar sinsityal virüs
RT-PZR	Reverse transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu
RV	Rinovirüs

## TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1. Hasta grubunun genel demografik özellikleri .....	41
Tablo 2. Hastaların başvuru şehirleri .....	42
Tablo 3. Hastaların başvuru tarihleri .....	44
Tablo 4. Hastaların başvuru anındaki yakınmaları .....	45
Tablo 5. Hastaların muayene bulguları .....	45
Tablo 6. Posteroanterior akciğer grafisi bulguları .....	46
Tablo 7. Hastaların laboratuvar bulguları .....	47
Tablo 8. Hastaların kültür sonuçları.....	49
Tablo 9. Hastalarda tespit edilen etken ajanlar .....	50
Tablo 10. Hastalarda tek ve çoklu etkenler birlikte değerlendirildiğinde tespit edilen etken ajanlar.....	51
Tablo 11. Etken ajanların görüldükleri hastaların yaş dağılımı.....	54
Tablo 12. Hastalarda prognoz .....	55
Tablo 13. Hastaların yoğun bakım tedavisi ile ilgili bilgileri .....	56
Tablo 14. Hastaların başvuru anındaki yakınmaları .....	57
Tablo 15. Yoğun bakımda yatan hastaların kültür sonuçları .....	58
Tablo 16. Hastalarda tespit edilen etken ajanlar .....	59
Tablo 17. Yoğun bakımda yatan ve yatmayan hastalara ait demografik ve klinik özellikler..	61
Tablo 18. Hastaların antiviral tedavi alma durumu .....	61
Tablo 19. Hastaların aldığı antimikrobiyal tedaviler .....	62
Tablo 20. Ölen hastaların laboratuvar bulguları .....	65

Tablo 21. Ölen hastaların kültür sonuçları.....	65
Tablo 22. Ölen hastalarda tespit edilen etken ajanlar .....	66
Tablo 23. Ölen ve ölmeyen hastaların genel demografik ve klinik özellikleri.....	67
Tablo 24. Ülkemizde yapılan çalışmalar .....	75



## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. İnfluenza A virüsü .....	6
Şekil 2. H1N1 virüsünün evrimi .....	10
Şekil 3. RSV'nin yapısı.....	16
Şekil 4. İnsan Metapnömovirüsü .....	22
Şekil 5. Adenovirüs yapısı .....	26
Şekil 6. Rinovirüs yapısı .....	30
Şekil 7. Koronavirüs yapısı.....	33
Şekil 8. Hastaların demografik özellikleri .....	41
Şekil 9. Başvuru tarihine göre olguların dağılımı.....	43
Şekil 10. Hastalarda en sık tespit edilen etken ajanlar.....	51
Şekil 11. Yaş gruplarına göre etken ajanların dağılımı.....	52
Şekil 12. Aylara göre etken ajanların dağılımı .....	53
Şekil 13. Etken ajana göre bulguların dağılımı.....	53
Şekil 14. Yoğun bakımda yatan hastalarda tespit edilen etken ajanlar.....	60



## ÖZET

**Kapsam:** Alt solunum yolu enfeksiyonları tüm dünyada 5 yaş altı çocuklarda mortalite ve morbiditenin en sık nedenidir. Bu enfeksiyonların etiolojisinde bakteriyel, viral, fungal, parazitik çeşitli etkenler rol oynayabilir. Viral etkenler arasında en sık tespit edilenler influenza, parainfluenza, adenovirüs, respiratuar sinsityal virüs (RSV), human metapnömovirüs, rinovirüs ve korona virüstür. Çocukluk çağında oldukça ciddi klinik tablolara yol açabilen viral alt solunum yolu enfeksiyonlarında etken ajanın tespiti en doğru klinik müdahalenin gerçekleştirilmesini sağlamanın yanında gereksiz antiviral ve antibiyotik kullanımının da önüne geçecektir. Bu kapsamda bu çalışmada Kasım 2013-Nisan 2016 tarihleri arasında influenza benzeri hastalık tablosu ile hastanemiz çocuk kliniğinde yatan hastalarda nazofaringeal örneklerde polimeraz zincir reaksiyonu tetkikleri ile etken viral ajanların belirlenmesi amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Çalışma hastalarında influenza benzeri hastalık; ani başlayan ateş ( $\geq 37.8$  C) ve öksürük ve/veya boğaz ağrısı yakınmalarının olması ve bu tablonun influenzadan başka bir nedenle açıklanamaması olarak tanımlanmıştır. Viral etkenlerin saptanması için hastalardan hastaneye yattıklarında nazofaringeal sürüntü örnekleri alınmış ve soğuk zincire uygun olarak Samsun Halk Sağlığı Müdürlüğü'ne gönderilmiştir. Bu örneklerde polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi ile respiratuar virüsler çalışılmıştır. Çalışmaya alınan hastaların dosya bilgilerine hastane bilgi yönetim sistemi yazılımı (Nucleus HBYS) üzerinden ulaşılarak retrospektif dosya taraması gerçekleştirilmiş ve hastaların demografik, klinik özellikleri sorgulanmıştır.

**Bulgular:** Nazofaringeal sürüntü örneklerinde en az bir respiratuar virüs saptanan 126 olgu çalışmaya alınmıştır. Hastaların ortalama yaşlarının  $34,5 \pm 47,4$  ay olduğu, 75 hastanın erkek (%59,5) ve 51 hastanın da kız çocuk olduğu (%40,5) belirlenmiştir. En yoğun hasta başvurusunun 2016 yılı içinde Şubat (n=43; %34,1) ve Ocak (n=26; %20,6) aylarında gerçekleştiği, en sık başvuru şikayetinin ateş (n=42; %33,3) olduğu, en sık muayene bulgularının ral+ronküs (n=40; %31,7) olduğu saptanmıştır. En sık tespit edilen ajanlar İnfluenza (n=46; %36,5), RSV (n=43; %34,1), Koronavirüs (n=14; %11,1), Rinovirüs (n=12; %9,5), HMPV (N=11; %8,7) şeklinde sıralanmaktadır. Bir yaşın altındaki çocuklarda en sık RSV görüldüğü, 5 yaş üstü çocuklarda ise en sık HMPV ve influenza görüldüğü tespit edilmiştir. Çalışmada 37 hasta (%29,3) yoğun bakımda yatmış, bunların 9'unda altta yatan bir hastalık bulunduğu belirlenmiştir. Çalışmada 10 hasta kaybedilmiştir.

**Sonuç:** Çalışmamızda İnfluenza benzeri hastalık tablosu ile hastanemize yatırılarak izlenen hastalarda en sık İnfluenza ve RSV saptanmıştır. Ancak diğer respiratuar virüslerde etken olabilmektedir. Viral etkenlere göre klinik tablo açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır, ancak RSV daha çok küçük çocuklarda, HMPV ve İnfluenza virüs daha çok 5 yaş üzeri çocuklarda saptanmıştır. Viral çalışmaların hızlı yapılması gereksiz antibiyotik ve antiviral tedavi uygulamalarını azaltacaktır. Mortalite altta yatan hastalığı olanlarda daha fazla olmakla birlikte önceden sağlıklı çocuklarda da kayıplar görülebilmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Alt solunum yolu enfeksiyonları , İnfluenza benzeri hastalık , yoğun bakım ünitesi , pediatrik hastalar, yatan hastalar

## ABSTRACT

**Background:** Lower respiratory tract infections are the most frequent cause of mortality and morbidity in children under 5 years of age. Viral agents are amongst the primary etiological agents, and most frequently determined ones are influenza, parainfluenza, adenoviruses, respiratory syncytial virus (RSV), human metapneumovirus, rinovirus and corona virus. Determining the etiological agent in viral lower respiratory tract infections, which can cause severe clinical consequences in childhood, will provide appropriate clinical interventions and also prevent from unnecessary antiviral and antibiotic use. In this context, the aim of this study was determining the viral etiological agents from the nasopharyngeal samples of patients that followed-up in pediatric departments of our hospital between November 2013 and April 2016 with a diagnosis of influenza-like disease.

**Method:** Influenza-like disease was defined as sudden onset fever ( $\geq 37.8$  C) and cough and/or sore throat, and presence of any explanation of this clinical view other than influenza. Nasopharyngeal swabs were taken from patients upon hospitalization to determine viral agents, and sent to Samsun Public Health Agency under cold-chain conditions. Respiratory viruses were analyzed in these samples with polymerase chain reaction method. Patient data were obtained from hospital data management system (Nucleus HBYS).

**Results:** A total of 126 patients with at least one viral agent in nasopharyngeal swab samples were included in the study. Mean age was  $34.5 \pm 47.4$  months, 75 patients were boys (59.5%) and 51 patients were girls (40.5%). Patients admitted most frequently in 2015 February (n=43; 34.1%) and January (n=26; 20.6%). Most frequent complaint at admission were fever (n=42; 33.3%), most frequent findings in physical examination were ral+ronchus (n=40; 31.7%). Most frequent agents were Influenza (n=46; 36.5%), RSV (n=43; 34.1%), Coronavirus (n=14; 11.1%), Rinovirus (n=12; 9.5%), and HMPV (n=11; 8.7%). In this study, 37 patients were hospitalized in intensive care unit (29.3%), and 9 of them had an underlying disease. And, 10 patients were died in the study.

**Conclusion:** In this study, most frequent agents were Influenza and RSV in hospitalized patients with a diagnosis of influenza-like disease. But, other respiratory viruses can also cause infection. There was no significant difference in clinical picture between different viral etiologies, but RSV was found more in younger children, and HMPV and RSV was detected more in children over 5 years. Rapid assessment of viral assays will decrease unnecessary antibiotic and antiviral treatment approaches. Mortality is higher in patients with an underlying disease, but losses in previously healthy children can also occur.

**Key words:** Lower respiratory tract infection , influenza liked disease , intensive care unit , pediatric patient , hospitalized patient

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Solunum yolunun glotisten itibaren başlayan larinks, trakea, bronşlar, bronşlioller, alveoler duktuslar ve alveolleri içeren kısmına alt solunum yolu denir. Bu bölgeyi tutan enfeksiyonlara alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE) denir. ASYE tüm dünyada 5 yaş altı çocuklarda mortalite ve morbiditenin en sık nedenidir. Viral etkenler ASYE’de en sık neden olmakla beraber bakteriler ve altta yatan hastalıklara bağlı mantarlar gibi diğer mikroorganizmalar da önemli yer tutmaktadır. Viral ASYE’ye neden olan etkenler influenza, parainfluenza, adenovirüs, respiratuar sinsityal virüs (RSV), human metapnömovirüs, rinovirüs ve koronavirüstür. Klinik tabloda burun akıntısı, öksürükten ciddi pnömoni ve solunum yetmezliğine dek değişen geniş bir yelpazede bulgular görülebilir. Ayrıca baş ağrısı, kasağrıları, halsizlik sıklıkla görülür ve iş gücü kayıplarına neden olurlar. Bazen bakteriyel enfeksiyonlarda klinik tabloya eklenebilir. Alt solunum yolu enfeksiyonlarında sadece klinik ve akciğer grafi bulguları ile viral-bakteriyel etken ayrımı ve viral etkenlerin ayrımı yapılamaz. Ayrıca çocuklarda efektif balgam alımında güçlükler, virüsleri saptayacak laboratuvar bulgularının her yerde bulunmaması sonucu etken mikroorganizma sıklıkla belirlenemez. Bu durum zaman zaman gereksiz antibiyotik kullanımına da neden olabilmektedir. Son zamanlarda geliştirilen polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) tetkikleri ile solunum yolu örneklerinde viral etkenler saptanabilmektedir. Ancak ülkemizde bu konuda yapılmış sınırlı sayıda çalışma vardır (1-5). Bu çalışmada Kasım 2013-Nisan 2016 tarihleri arasında influenza benzeri hastalık tablosu ile hastanemiz çocuk kliniğinde yatan hastalarda nazofaringeal örneklerde polimeraz zincir reaksiyonu tetkikleri ile etken viral ajanların belirlenmesi amaçlandı. Ayrıca nazofaringeal sürüntüde viral etken saptanan hastaların prognozu, klinik tablosu ile viral etkenler arasında bir ilişki olup olmadığının belirlenmesi hedeflendi.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Alt Solunum Yolları

Glottisten itibaren larinks, trakea, bronşlar, bronşiyoller, terminal bronşiyoller, respiratuar bronşiyoller, alveoler duktuslar ve alveoller alt solunum yollarını oluşturur. Bronşiyollerin duvarında kıkırdak bulunmaz. Terminal bronşiyoller respiratuar bronşiyollerle sonlanır ve bronş ağacının son uzantısıdır. Çocuklarda solunum sistemini ilgilendiren fizyopatolojik olayların sık görülmesinin nedeni bazı anatomik ve fonksiyonel özellikleridir. Öncelikle çocuklarda hava yolları daha dardır. Herhangi bir nedenle oluşan obstrüksiyon lümenin daha fazla daralmasına yol açar. Larinks ile trakea arası özellikle dardır buranın hafif obstrüksiyonu ağır bir klinik tabloya yol açar (6). Bronşiyolit gibi erişkin yaşta semptom vermeyen durumlar çocuklarda belirgin solunum sıkıntısı yapar. Bazı enfeksiyon ajanlarına olan bağışıklık eksikliği ciddi solunum yolu enfeksiyonlarına neden olur. Çocuklarda alt solunum yolu hastalığı belirteçleri olarak ateş, takipne, balgam, hipoksemi, röntgende düzelmeyen infiltrasyonlar, solunum işlev testlerinde bozukluk, siyanoz ve hiperkarbi sayılabilir.

### 2.2. Alt Solunum Sistemi Enfeksiyonları

#### 2.2.1. Bakteriyel Trakeit

En sık etkeni *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) olmakla birlikte *Moraxella catarrhalis* (*M. catarrhalis*), *Hemofilus influenzae* (*H. influenzae*) ve anerob bakteriler diğer etkenleridir. Genellikle 3 yaş altında görülür. En sık viral enfeksiyonun komplikasyonu olarak ortaya çıkar. Yüksek ateş ve solunum sıkıntısı görülebilir. Epiglotitten farklı olarak hastada disfaji yoktur, sırt üstü yatabilir. Tanı laringoskopi ile kesinleştirilir. Tedavide uygun antibiyoterapi önerilir. Uygun ve zamanında tedavi ile prognoz iyidir (7).

#### 2.2.2. Bronşit

##### *Akut Bronşit*

Viral üst solunum yolu enfeksiyonu sonrasında gelişir. Sıklıkla trakeobronşit şeklinde görülür. Etken genellikle rinovirüs, influenza, parainfluenza, respiratuar

sinsityal virüs, adenovirüsler gibi virüslerdir, ancak bakteriler de sekonder enfeksiyona neden olabilir. Akut bronşit çok defa nezleden 3-4 gün sonra kuru, kısa süreli, balgamsız ve giderek artan öksürükle başlar. Sternumun arkasında öksürükle artan yanma ve ağrı hissedilir. Yüksek ateş beklenmez. Birkaç gün içinde öksürük prodüktif hal almaya başlar. Öksürük 5-10 gün içinde azalmaya başlar. Bulgular 3 haftaya kadar uzayabilir. Hastaların çoğu tedavisiz iyileşir. Özgül bir tedavi gerekmez (8).

### ***Kronik Bronşit***

İnatçı öksürüğü olan hava yolu hasarına maruz kalmış fizik muayenede bronşiyal ralleri saptanan çocuklarda kronik bronşit akılda tutulmalıdır. 14 günü aşan öksürük varlığında beta-laktamaz dirençli bir antibiyotik ile tedavi denenmelidir. Astım sorgulanmalı var ise uygun tedavi verilmelidir.

### **2.2.3. Bronşiyolit**

Küçük hava yollarının enflamatuar obstrüksiyonundan kaynaklanan ve süt çocuklarında sık rastlanan alt solunum yolu enfeksiyonudur. En sık kış ve ilkbaharda görülür. Genellikle 2 yaş altındaki çocuklarda rastlanır. Etyolojiden genellikle virüsler sorumludur. İlk sırayı respiratuar sinsisyal virüsler (RSV) alır. Diğer solunum yolu virüsleride neden olabilir. Virüsler en sık damlacık enfeksiyonu ile bulaşmakla birlikte kontamine eşya ve ellerle de bulaşabilir. Temasa dikkat edilmesi el yıkanması hijyene önem verilmesi korunmak için gereklidir. Burun akıntısı hapşırma gibi hafif üst solunum yolu belirtileri ile şikayetler başlar. İştah azalır. Ateş çok yüksek olabilir. Sonrasında öksürük huzursuzluk, dispne, hışıltı, takipne görülebilir. Tanı, klinik bulgular ve röntgen ile konur. Akciğer arka-ön grafisinde artan hava tutulumu artan hava tutulumu ve lateral grafide ön arka çapın arttığı saptanır. Atelaktezi görülebilir. İstenirse balgam, nazofaringeal sürüntü gibi örneklerden çalışılan immünoassay veya kültür ile virüs belirlenebilir. Sekonder bakteriyel enfeksiyon olmadıkça tedavide antibiyotik kullanılmaz (9).

### **2.2.4. Pnömoni**

Patojen mikroorganizmaların akciğer parankiminde yol açtığı enfeksiyon hastalığıdır. Bronkopnömoni bronşiyoller ve peribronşiyel alveollerin akut

enflamasyonudur. Genellikle akut alt solunum yolu enfeksiyonu bronşit, bronşiyolit, pnömoni ya da üçünden herhangi iki bileşen için kullanılır. Pnömoni 5 yaş altı çocuklarda önde gelen ölüm nedenlerinden biridir. Yaşamın ilk 5 yılı alt solunum yolu enfeksiyonlarının en sık görüldüğü dönemdir. Aşı ve antibiyotiklerin uygun kullanımı ve geliştirilmesi ile ölüm oranları düşmektedir. Bakteriyel pnömoniler kış ve ilkbahar aylarında siktir. Solunum yolu virüsleri ise soğuk iklimlerde sonbahar ve erken kış döneminde, tropikal iklimlerde ise yağışlı mevsimlerde sık görülür ve salgınlar yapar. Viral patojenler 5 yaşından küçük çocuklarda alt solunum yolu enfeksiyonlarının en önemli etkenleridir. Viral pnömonilerin en sık görüldüğü yaş grubu 2-3 yaşlarındaki çocuklardır. Bakteriyel patojenlerden ise Streptococcus pneumoniae (S . pneumoniae) en sık etkendir. Bunu Chlamydia pneumoniae (C. pneumoniae) ve Mycoplasma pneumoniae (M. pneumoniae) izler. Viral ve bakteriyel pnömonilerde semptomlar genelde birkaç gün önce başlayan üst solunum yolu bulguları ile ortaya çıkar. Tanısında sıklıkla rastlanan bulgu takipnedir. Göğüste çekilmeler burun kanadı solunumu görülebilir. Oskültasyonda krepitan raller ve hışıltı duyulabilir. Radyoloji tek başına tanı koydurucu değildir. Direk klinik bilgilerde göz önüne alınmalıdır. Viral pnömonide genellikle göğüste havalanma artışı bilateral intersisyel infiltrasyon ve peribroşiyal kalınlaşma görülür. Laboratuvar testleri bakteriyel pnömoniler ile viral pnömonilerin ayırımında kullanılabilir. Lökosit sayısı ve akut faz reaktanları genellikle bakteriyel pnömonilerde artar. Tedavide hastanın yaşı, klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguları göz önüne alınmalıdır. Bakteriyel pnömonilerde uygun antibiyotik tedavisi gereklidir. Bunun yanında destekleyici tedaviler verilebilir. Viral pnömonilerde ise sekonder bakteriyel enfeksiyon yok ise antibiyotik başlanmasına gerek yoktur (10).

### **2.3. Alt Solunum Yolu Enfeksiyonlarına Neden Olan Virüsler (11)**

#### **2.3.1. İnfluenza Virüsleri**

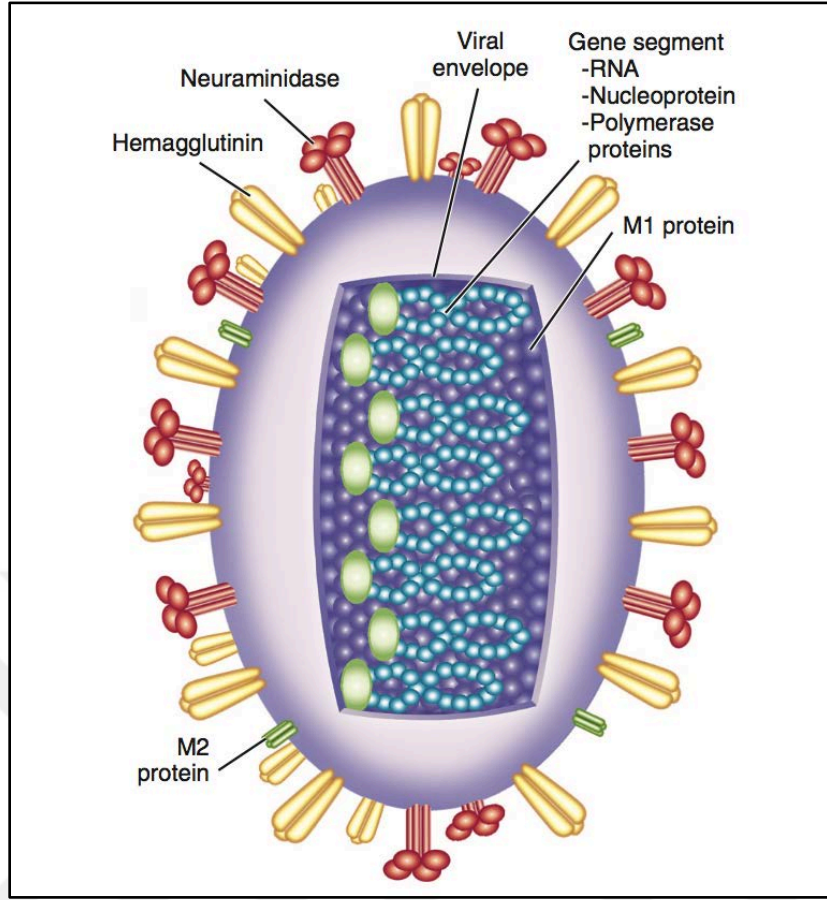
Grip esas olarak burnu, boğazı, bronşları ve bazen akciğerleri etkileyen viral bir hastalıktır. Grip virüslerinin en büyük özelliği epidemik ve pandemilere yol açabilmeleri ayrıca her yaş grubu insanda morbidite ve mortalite nedeni olmalarıdır. En son 2009 yılında yeni bir influenza A (H1N1) suşuyla gelişen grip pandemisi 18000'den fazla insanın ölümüne yol açmıştır (12).

## *Etyoloji*

İnfluenza virüsleri ortomiksoviridae ailesinin üyeleridir. Lipit içeren bir zarfları vardır. Zarfın içinde segmentli bir genoma sahip büyük tek zincirli RNA virüsleridir (Şekil 1).

İnfluenza virüslerin A, B ve C tipleri vardır. İnsanlarda oluşan enfeksiyonların çoğunda etken influenza A ve B virüsleridir ve epidemilere neden olabilirler. İnfluenza virüs tip C ise esas olarak üst solunum yollarında olmak üzere sporadik hastalığa neden olur. İnfluenza B virüsünün tek subtipi vardır. İnfluenza A'nın ise zarf glikoproteinleri hemaglütinin (HA) ve nöraminidaz (NA) göre 16 HA ve 9 NA subtipi vardır. Hemaglütinin virüsün respiratuvar epitelyal hücrelere girişini kolaylaştırırken, NA virüsün hücreden çıkışında yardımcı olur. Kuş türlerinde hepsi bulunurken, insanda bulunan primer antijenik tipler H1-3, N1-N2'dir (12).

Diğer respiratuvar virüslerden farklı olarak influenza virüsleri antijenik değişkenlik gösterir. Viral replikasyon sırasında influenzanın yüzey protein genlerinde özellikle de HA geninde yüksek oranda nokta mutasyonları meydana gelebilir. Bu nokta mutasyonları aynı HA tipinin yeni suşlarına neden olur ve buna antijenik drift denir. Mevcut antikorlar bu yeni suşa karşı koruma sağlayamayabilir ve epidemilere yol açar. Antijenik drift gelişimi nedeni ile her yıl influenza aşılı modifiye edilir. Diğer bir mekanizma ise daha az gelişmiş de daha dramatik olan antijenik şifttir. Antijenik şift ya kümes hayvanlarından insanlara gibi türler arasında bulaşla veya birden fazla influenza suşu ile aynı zamanda enfeksiyon sırasında viral genlerin karışımı ile meydana gelir. İnfluenza genomu 8 kısma segmentedir. Sekiz RNA segmenti birbirinden bağımsızdır ve virüsler arasında genetik materyal değişimine olanak verir. Aynı hücreyi enfekte eden 2 ya da daha fazla farklı virüs varyantı miks genomlu yeni nesil bir virüs üretebilir. İnfluenza serotiplerindeki bu dramatik ve ani değişiklik pandemilere yol açabilir (13).



Şekil 1. İnfluenza A virüsü

### ***Epidemioloji***

Ilıman iklimlerde grip mevsimsel bir pattern gösterir ve kış aylarında (Aralık-Mart) pik yapar, ama Kasım-Nisan arası herhangi bir zamanda görülebilir. Lokal salgınlar genellikle 2-3 haftada pik yapar ve 2-3 ay sürer. Tropikal bölgelerde epidemik özellik daha az belirgindir. Çocuklarda ateşli solunum sistemi hastalıkları ve okul devamsızlıkları sıklıkla epidemilerin habercisidir. Virüs respiratuar sekresyonlarda çoğalır ve öksürük, hapşırıkla gelişen büyük partiküllü damlalarla yakın temaslı kişilere direkt bulaşabilir. Enfekte kişinin çevresinde küçük partiküllü hava yolu bulaşı da meydana gelebilir. Virüsün saatlerce kalabildiği kontamine yüzeylerle temas sonucu indirekt bulaş da salgınlarda rol oynar. Hastaların en bulaşıcı olduğu dönem semptomlar başlamadan önceki 24 saatte hastalığın ilk 3-7 günüdür. Küçük çocuklar ve immün yetmezliği olanlarda viral yayılım periyodu uzayabilir. İnfluenza enfeksiyonundan



şüphelenince diğer kişilere bulaşı azaltmak için hastalara standart ve damlacık önlemleri uygulanmalıdır (14).

Salgınlarda popülasyonun %10-20'si enfekte olur. En yüksek oranda da çocuklar etkilenir. Salgınlar sırasında atak oranları özellikle çocuklar ve altta yatan tıbbi problemi olan hastalar arasında %40'ın üzerine çıkabilir. Epidemilerde morbidite ve mortalite artar. Mortalite özellikle pnömoni ile ilişkilidir. Şiddetli grip ve komplikasyon gelişme riski 2 yaşından küçük çocuklarda, 65 yaş üstü erişkinlerde, kronik akciğer veya kalp hastalığı, hematolojik, nöromusküler, metabolik hastalığı olanlarda, immün sistemi baskılanmış olanlarda, uzun süreli salisilat tedavisi alanlarda, morbid obezlerde ve bakım evlerinde kalanlarda daha fazladır.

Grip komplikasyonları açısından yüksek riskli olan kişiler (15):

- <2 yaş çocuklar
- ≥65 yaş erişkinler
- Astım ve kistik fibrozis gibi diğer kronik akciğer hastalığı olanlar
- Hemodinamik olarak önemli kalp hastalığı olanlar
- İmmünespresif hastalığı olanlar veya immünespresif tedavi alanlar
- HIV enfeksiyonu olanlar
- Orak hücreli anemi ve diğer hemoglobinopatisi olanlar
- Diyabet gibi kronik metabolik hastalığı olanlar
- Nöromusküler veya epileptik hastalığı olanlar
- <19 yaş ve uzun süreli aspirin tedavisi alması gerekenler
- Kronik renal yetmezliği olanlar
- Kanser hastaları
- Bakım evlerinde kalanlar
- Gebe olanlar veya doğumdan sonraki 2 hafta içinde olan kadınlar
- Morbid obezitesi olanlar
- Amerika ve Alaska yerlileri

Gebe kadınlarda da özellikle üçüncü trimesterde olanlarda solunum yetmezliği ile seyreden şiddetli influenza pnömonisi riski fazladır. Grip salgınlarının şiddetinde popülasyonun dolaşan virüse duyarlılığı ve dolaşan suş önemli rol oynar. H3N2 influenza A suşu genellikle en şiddetli seyrederek, bunu influenza B izler. H1N1 influenza A suşları ile enfeksiyonun şiddeti daha azdır, ama küçük çocuklarda H1N1 influenza enfeksiyonları da şiddetli olabilir.

İnfluenza pandemileri nadir gelişse de pandemiler döneminde ölüm oranları çok sayıda insanın enfekte olması ve yeni virüs subtipine karşı koruyucu immünite olmaması sonucu lokal epidemilere göre çok daha fazladır. Son 300 yılda 11 pandemi meydana gelmiştir. 1918-1919 'da H1N1 ile oluşan İspanyol gribinde dünyada 50-100 milyon ölüm, 1957-1958 'de H2N2 ile oluşan Asya gribinde 1 milyondan fazla ölüm, 1968-70'de H3N2 ile oluşan Hong Kong gribinde 700,000'den fazla ölüm meydana gelmiştir. 2009 baharında ise pandemik bir influenza A (H1N1) virüsü meydana geldi ve hızla tüm dünyaya yayıldı. Bu pandemik influenza A H1N1 virüsü antijenik ve genetik olarak mevsimsel influenza A virüsünden farklıydı ve insan, domuz ve kuş influenza A virüslerinden genler taşıyordu. Dünyada 1994-2005'de en yaygın bulunan influenza virüsleri H3N2 iken 2009'da görülen pandemik H1N1 virüsünün yayılımı ile bu dağılım değişti ve influenza A suşlarının %98'den fazlası pandemik H1N1 virüsü oldu. Ağustos 2010'da dünya sağlık örgütü pandeminin sona erdiğini bildirdi. 2010-2011 mevsiminden H3N2 predominant serotip olmakla birlikte 2009 H1N1 ve B suşları da bulunmaktadır (14).

### ***Patogenez***

İnfluenza üst ve alt solunum yolu epitel hücrelerini enfekte eder. Virüs HA ile hücre yüzeyine tutunur ve endositozla hücreye girer. Kapsidinden sıyrılır ve viral RNA sitoplazmaya salınır. RNA çekirdek içine taşınır ve replikasyon çekirdekte olur. Daha sonra kapsid ve diğer yapısal proteinler de sentezlenir ve virüs tomurcuklanarak hücreyi terk eder. NA olgun virüsün hücreden tomurcuklanarak ayrılmasında rol alır. Primer enfeksiyonda viral replikasyon 10-14 gün sürer. İnfluenza virüsleri respiratuar epitelde litik enfeksiyona yol açar, silia fonksiyonlarını bozar, mukus üretimini azaltır ve epitel hücreleri deskuame olur. Bu değişiklikler sekonder bakteriyel enfeksiyonlarının gelişimini kolaylaştırır (11).

### ***Klinik Bulgular***

İnkübasyon dönemi 2-5 gün kadardır. Ateş en sık bulgudur ve olguların %90'dan fazlasında bulunur. Diğer semptomlar kuru öksürük, burun akıntısı, baş ağrısı, boğaz ağrısı ve miyalji, keyifsizlik, yorguluk gibi yakınmalardır. Semptomlar solunum sisteminin herhangi bir yerinde lokalize olabilir ve krup, bronşiolit veya pnömoni oluşturabilir. Diğer aile üyelerinde ve yakın temaslılarda benzer hastalık olabilir.

İki-üç yaşından küçük çocuklarda alt solunum yolu enfeksiyonları bulguları klinik olarak respiratuvar sinsityal virüs ve parainfluenza virüs enfeksiyonlarından ayrılamaz. Astımı olanlarda astım atakları tetiklenebilir. Pnömoni özellikle yüksek riskli hastalarda ana komplikasyondur. Risk faktörü olmayanlarda özellikle iki yaşından küçük çocuklarda influenza pnömonisi daha sık gelişir.

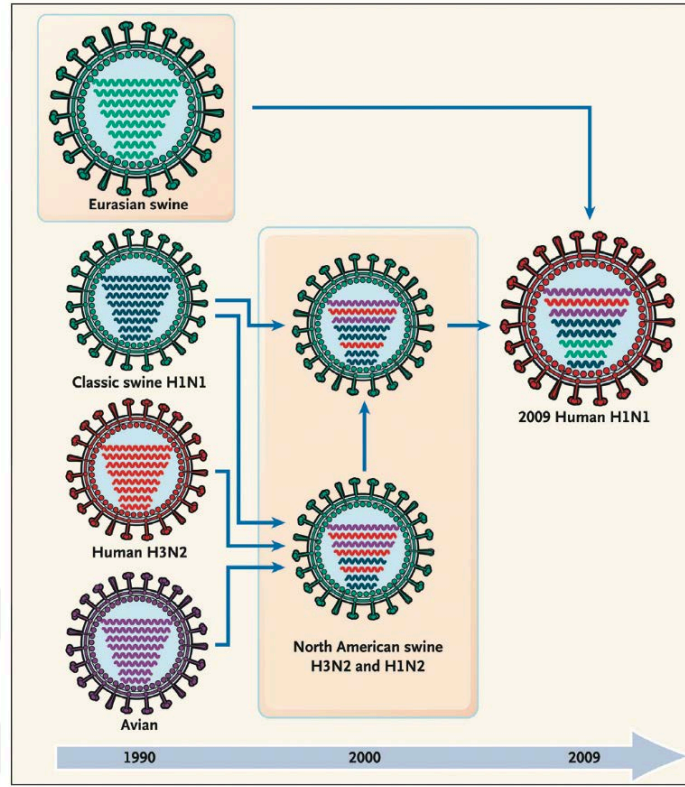
Akut respiratuvar distres sendromu (ARDS) gelişebilir. İnfluenza pnömonisi genellikle iyi seyirlidir, ancak *Staphylococcus aureus* veya *Streptococcus pneumoniae* ile sekonder bakteriyel pnömoni gelişebilir ve sıklıkla ampiyem eşlik eder.

Grip sırasındaki en sık komplikasyonlar otitis media ve alt solunum yolu tutulumudur (16).

### ***Tanı***

Tanı için hızlı tanı testleri geliştirilmiştir. İnfluenza A ve B için ticari kitler mevcuttur. Bu testler bir saatten kısa sürede sonuç verebilir. Ancak duyarlılıkları %10-99, özgüllükleri %76-100 arasında değişir ve influenza A subtiplerini ayıramazlar.

Reverse transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PZR) testi viral nükleik asidi saptar. İnfluenza tanısında en güvenilir testlerden biridir ve tanıda altın standart olarak kültürün yerini almıştır. Sonuçlar 4-6 saatten 24 saate kadar alınır. İnfluenza A, B, H1(Şekil 2), H3, avian H5 gibi çeşitli serotipleri ayırır (17).



Şekil 2. H1N1 virüsünün evrimi

### *Tedavi*

Yatak istirahati, bol sıvı, ateş ve miyalji için asetaminofen alımı, öksürürken ağzın, burunun mendille kapatılması, su ve sabunla el hijyeni önerilir. Ancak şiddetli, komplike veya progresif seyirli ve hastaneye yatış gereken şüpheli ya da doğrulanmış influenzalı hastalara mümkün olduğunca çabuk antiviral tedavi başlanmalıdır (11).

Erken başlanan antiviral tedavi hastalığın şiddetini, süresini ve komplikasyonlarını azaltır. Gripta kullanılan antiviral ilaçlar adamantanlar (amantadin ve rimantadin) ve nöraminidaz inhibitörleri (oseltamivir ve zanamivir)'dir. Adamantanlar influenza A'nın M2 viral protein kanalını bloke ederek enfekte hücrelerde viral replikasyonu önlerler. İnfluenza B'ye etkileri yoktur. Bir yaşından küçük çocuklarda kullanılmazlar. Son zamanlarda influenza A virüsleri arasında adamantanlara yüksek direnç olması kullanımlarını azaltmıştır. Ayrıca adamantanlar özellikle yaşlı hastalarda toksik olabilir. Amantadin katekolamin salınımını stimüle eder ve anksiyete, depresyon, uykusuzluk, halüsinasyon, konvulziyon gibi SSS yan etkilerine

neden olabilir. Rimantadin katekolamin salınımına yol açmaz ve SSS yan etkileri hastaların %2'sinden azında gözlenir.

Son zamanlarda nöraminidaz inhibitörleri influenza enfeksiyonlarının tedavisinde seçilecek ilaçlardır. Oseltamivir ve zanamivir influenza A ve B'ye karşı etkilidir ve virüsün konak hücreden salınımını bozarlar. Oseltamivir bir yaşından büyük çocuklarda tedavi ve profilaksi için, zanamivir 7 yaş ve üzeri çocuklarda tedavi, 5 yaş ve üzeri çocuklarda profilaksi için kullanılır. Zanamivir inhalasyonla, oseltamivir oral yolla verilir (11).

### ***Kemoproflaksi***

Amantadin, oseltamivir ve zanamivir influenza A enfeksiyonlarının profilaksisinde kullanılabilir. Henüz aşılammış veya aşı yapılamayacak olanlara veya aşıya yeterli immün cevap geliştiremeyen ve komplikasyon gelişme riski yüksek olanlara aşının yerini alamasa da nörominidaz inhibitörleri ile temas sonrası profilaksi düşünülebilir. Aşıdan sonraki ilk 2 haftada da yüksek riskli olanlara profilaksi düşünülmelidir. İnfluenza komplikasyonu gelişme riski yüksek olan kişilerle temasta olan aşısız kişilere de profilaksi önerilir. Temas sonrası profilaksi temasdan sonraki 48 saat içinde uygulanmalıdır. Temas öncesi profilaksi ise influenza salgınları sırasında komplikasyon gelişme riski yüksek olanlara düşünülebilir.

### ***Aşı***

Her yıl gelecek mevsimde sirküle edeceği düşünülen primer suşları içerecek şekilde grip aşısı hazırlanır. İnfluenza aşısı mümkün olduğunca erken, genel olarak Eylül ayında yapılmalıdır. Ancak grip mevsimi boyunca Mart-Nisan'a kadar da yapılabilir. İnfluenza virüsünün farklı suşları ile geç salgınlar olabildiği için tüm mevsim boyunca aşılama önemlidir. İnfluenza aşıları trivalandır, iki influenza A suşu (H3N2 ve H1N1) ve bir influenza B olacak şekilde 3 viral suş içerir. Aşı ile yüzey HA ve NA proteinlerine karşı serum IgG cevabı oluşur. Trivalan inaktif aşı (TIV) ve canlı attenüe aşı (LAIV) şeklinde iki fonda mevsimsel grip aşısı mevcut iken son yıllarda 4 valanlı aşı da geliştirilmiştir (18).

Sonuç olarak grip özellikle kronik akciğer, kalp hastalığı, nöromusküler hastalığı olanlar gibi riskli kişilerde şiddetli seyreden bir hastalıktır ve grip mevsiminde ateş ve solunum sistemi yakınması olanlarda ayırıcı tanıda düşünülmalıdır. İnaktif aşı intramusküler olarak, canlı aşı intranasal olarak uygulanır. İnaktif aşı ölü virüs veya viral antijenleri içerdiği için enfeksiyona yol açmaz, 6 ay ve üzerindeki çocuklara kronik hastalığı olanlar da dahil uygulanabilir. İnaktif aşılar sağlıklı erişkinlerde %70-100, yaşlılarda ve küçük çocuklarda ise %30-60 koruma sağlar. Koruyuculuk genellikle 6-8 ay sürer. LAIV attenüe virüs içerdiği için hafif sistemik semptomlara yol açabilir, 2-49 yaş arası sağlıklı kişilere uygulanabilir.

### **2.3.2. Parainfluenza Virüsleri**

Bebeklerde ve çocuklarda respiratuar hastalığın yaygın sebeplerinden biri de parainfluenza virüsleridir. Küçük çocuklarda ve immün sistemi baskılanmış hastalarda önemli viral alt solunum yolu enfeksiyonlarının respiratuar sinsityal virüsten sonraki ikinci önemli sebebidir. Bu virüsler üst ve alt solunum yollarında hastalıklara neden olurlar (laringotrakeit, laringotrakeobronşit, bronşiyolit, pnömoni) (19).

#### ***Etyoloji***

Parainfluenza virüsler Paramyxoviridae ailesinin üyesidir. Parainfluenza grubunda insanlarda çeşitli enfeksiyonlara neden olan tip 1-4 olarak sınıflanan dört virüs bulunmaktadır. Tip 4 A ve B adı altında 2 antijenik alt gruba ayrılır. Parainfluenza virüsler segmente olmayan, tek zincirli bir RNA genomu ile hücre membranından tomurcuklanma sırasında kazanılan lipid içeren bir zara sahiptirler. Majör antijenik bileşenler hemagglütinin nöraminidaz (HN proteini) ve füzyon (F protein) fonksiyonlarını taşıyan HN ve F zarf dikensi (spike) glikoproteinleridir (20).

#### ***Epidemiyoloji***

Beş yaşına kadar çocukların çoğu parainfluenza virüs 1, 2 ve 3 ile enfekte olur. Parainfluenzatip-3 enfeksiyonları sıklıkla yaşamın ilk 6 ayında ortaya çıkarken parainfluenza tip-1 ve tip-2 enfeksiyonları bebeklikten sonra daha yaygındır. Amerika ve ılıman iklimlerde parainfluenza tip-1 ve tip-2 sonbaharda iki yılda bir dönüşümlü olarak bir serotipin daha yaygın olduğu epidemilere neden olur. Parainfluenza tip-3 yıl

boyunca endemik seyreder ama geç bahar döneminde en sık görülür. Tip-1 aktivitesinin az görüldüğü yıllarda tip-3 dönemi daha uzun sürebilir veya sonbaharda ikinci bir pik yapabilir. Doku kültüründe zor üremesi ve geçmiş çalışmalara çoğunlukla dahil edilmemesi nedeniyle parainfluenza tip-4'ün epidemiyolojisi daha az bilinmektedir. Parainfluenza virüsler öncelikle büyük respiratuar damlacıkların inhalasyonu veya enfekte sekresyonlarla temas ile yayılır. Hastane servislerinde, kliniklerde, yuvalarda ve diğer kurumsal yerlerde ciddi solunum yolu enfeksiyonu salgınlarına neden olabilirler. Kuluçka dönemi virüslere maruz kalınmasından semptomların başlamasına kadar 2-6 gündür. Çocuklar virüsü orofarinkslerinden 2-3 hafta boyunca salgırlar fakat immün sistemi yeterli olan çocuklarda dahi salgılama daha uzun süre olabilir, immünsuprese hastalarda salgılama aylarca sürebilir. Tekrarlayan enfeksiyonların sıkça görülmesinin nedeni primer enfeksiyonun kalıcı bağışıklığa neden olmamasıdır. Yenileyen enfeksiyonlar genellikle hafif seyreder ve kendini sınırlar.

### ***Patogenez***

Parainfluenza virüsler solunum yolu epitelinde replike olurlar. Üst hava yollarında hastalık oluşturma yatkınlığı muhtemelen larinks, trakea ve bronşlarda diğer virüslere kıyasla bu bölgelerde üremeyi tercihmesine bağlıdır. Parainfluenza virüslerinin bazıları hücre-hücre birleşmesini tetikler. Tomurcuklanma sürecinde hücre membranının bütünlüğü bozulur ve apoptoz yoluyla virüsler hücre ölümünü indükler. Maksimum viral dökülmenin olduğu zaman çocuklarda hastalığın en ağır dönemidir. Hastalığın şiddeti ayrıca virüsün sitopatik etkilerinin yanında inflamatuvar yanıtlada ilişkilidir. Virüs spesifik immünglobulin A(IgA) antikor düzeyleri parainfluenza virüs enfeksiyonlarından korunma ile bağlantılıdır. Dolaşan serum antikorları virüs edinimine ve enfeksiyonun ilerlemesine karşı bağışıklıkta rol oynarlar. Baskılanmış hücrel immüniteye sahip hastalarda ciddi ve uzamış kliniğin gözlenmesi T hücrelerinin parainfluenza virüs enfeksiyonlarının kontrolünde ve sonlandırılmasında kritik öneme sahip olduğunu gösterir (21).

### ***Klinik Bulgular***

Parainfluenza virüs enfeksiyonları genellikle kendilerini öncelikle üst solunum yolları bulguları ile gösterirler. Düşük ateş, burun akıntısı, öksürük, faranjit, ses kısıklığı

ve kusma ile ishalin eşlik ettiği semptomlar gözlenebilir. Nadiren parotit görülür. Hastalık genelde 4-5 günde sonlanır. Parainfluenza virüsler krup için hastaneye yatışların %50'sinden ve bronşiyolit, pnömoni vakalarının en az %15'inden sorumludur. Tip 1 ve daha az oranda tip 2 sıklıkla krupa neden olurken tip 3 daha çok küçük hava yollarını enfekte ederek pnömoni, bronşiyolit ya da bronşite neden olur. Bütün parainfluenza virüsler primer enfeksiyon sırasında yada immüsuprese hastalarda alt solunum yolu hastalıklarına neden olabilirler. Daha nadir görülen fakat hastaneye yatırılmayı gerektiren ciddi bir dizi hastalık, hafif seyirli hastalık paterni gösteren virüs hakkında yanlış izlenim oluşturabilmektedir (11).

### ***Laboratuar Bulguları***

Laboratuar tanısı parainfluenza virüsün doku kültüründen izolasyonu ile sağlanabilmektedir. Solunum sekresyonlarındaki virüs antijenleri bazı merkezlerde direkt immünfloresan boyama ile hızlı bir şekilde saptanabilmektedir. Günümüzde pek çok laboratuar parainfluenza virüsü saptamada duyarlılığı çok yüksek olan polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) genomik testini kullanmaktadır. Viral kültür veya immünfloresan boyama için nazal yıkama ya da aspirat en uygun örnekleme yöntemidir ama PZR için nazal sürüntü örneğinde uygundur.

### ***Tanı ve Ayırıcı Tanı***

Çocuklarda parainfluenza virüs enfeksiyonu tanısı genellikle klinik ve epidemiyolojik kriterlere dayanır. Krup bir klinik tanıdır ve yabancı cisim aspirasyonu epiglottit, faringeal apse ve subglottik hemanjiyondan ayırımını yapmak gerekir. Krup için karakteristik radyografik “çan kulesi” görüntüsü subglotik bölgenin ilerleyici darlığın bağlıdır. Bu görüntü akut epiglottit termal hasar anjioödem ve bakteriyel trakeit ile ayırıcı tanıda kullanılır. Parainfluenza virüse ait alt solunum yolu enfeksiyonu bulguları diğer respiratuar viral enfeksiyonlarla benzerdir bu nedenle immüsuprese çocuklarda görülen şiddetli hastalıklarda virüsün belirlenmesi için tüm duyarlı tanısal testler kullanılmalıdır (19).



### ***Tedavi***

Parainfluenza virüs enfeksiyonlarının krup dışında onaylanmış tedavisi yoktur. Krupta hızlı gelişebilecek solunum güçlüğüne dikkat edilmelidir. Genellikle tek doz oral, intramusküler ya da intravenöz deksametazon (0.6 mg/kg) acil ve muayenehane şartlarında krup tedavisinin bir parçasıdır. Doz tekrarı yapılabilir ama tek ya da çoklu doz tedavi şemalarını karşılaştıran herhangi bir kılavuz yoktur. Nebülize epinefrin geçici semptomatik düzelme sağlayabilir. Epinefrin tedavisi alan çocuklar obstrüktif semptomların tekrarlama ihtimaline karşı en az 2 saat gözlenmelidir. Tekrarlayan tedavilerle entübasyon ihtiyacı engellenebilir. Destekleyici tedaviler arasında hipoksi için oksijen verilmesi huzursuzluk ve ateş için analjezik ve antipiretik kullanımı vardır. Antibiyotik endikasyonları orta kulağın veya alt solunum yollarının iyi dokümente edilmiş sekonder bakteriyel enfeksiyonları ile sınırlıdır. İnhalasyon ribavirin parainfluenzaya bağlı pnömonisi olan bağışıklığı ciddi baskılanmış çocuklarda düşünülmelidir. İlaç gelişimindeki umut verici gelişmeler hemaglötinin-nöraminidaz inhibitörleri ve sentetik small interfering (küçük engelleyici) RNA'ları içermektedir.

### ***Komplikasyonlar***

Yüzde 30-50'sinde üst tükürük tıkanıklığına bağlı sekonder bakteriyel enfeksiyon (akut otitis media) gelişebilir. Benzer şekilde paranazal sinüslerde sinüzite yol açabilir. Üst hava yollarındaki hücre hasarı, sekonder bakteriyel invazyon ve ona bağlı bakteriyel trakeite; alt solunum yollarına ait önceki parainfluenza virüs enfeksiyonları bakteriyel pnömoniye yatkınlık oluşturabilir. Virüsün solunum yolu haricindeki komplikasyonları nadirdir. Bu komplikasyonlardan bazıları arasında aseptik menenjit, ensefalit, akut dissemine ensefalomyelit, rabdomiyoliz, myokardit ve perikardit sayılabilir (11).

### ***Prognoz***

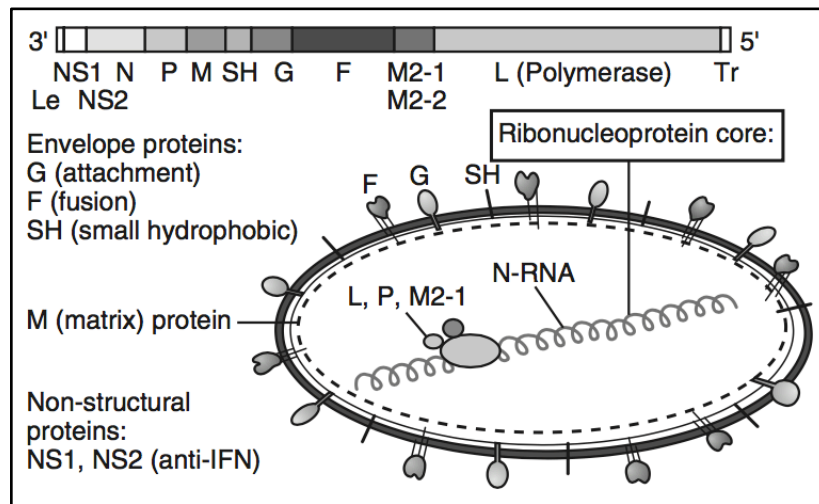
Normal bir çocukla hiçbir uzun dönem pulmoner sekel kalmaksızın prognoz mükemmeldir. Aşı çalışmaları canlı intranasal parainfluenza tip 3 aşılı üzerinde yoğunlaşmaktadır.

### 2.3.3. Respiratuar Sinsityal Virüs

Respiratuar sinsityal virüs (RSV) 1 yaşın altındaki çocuklarda bronşiolit ve viral pnömoninin en önemli nedeni ve erken çocuklukta en önemli solunum yolu patojenidir (22).

#### *Etiyoloji*

RSV enfekte ettiği hücrelerin sitoplazmasında çoğalan ve hücre zarının apikal kısmında çıkıntı oluşturarak olgunlaşan tek iplikli, negatif anlamlı zarflı bir RNA virüsüdür (Şekil 3). Bu virüsün non-segmente genomu olduğu için influenza virüsleri gibi antijenik kayma (shift) ile çeşitlendirme yapamaz. RSV virüsü parainfluenza ve kızamık virüsleri ile birlikte Paramyxoviridae ailesinin ve aynı zamanda insan metapneumo virüsü kapsayan Pneumoviridae alt grubunun bir üyesidir. Pneumovirüs sınıfının insanları enfekte edebilen tek üyesidir. İki antijenik alt grubu mevcuttur ve farklılıkları iki yüzey proteininin birisi olan tutunmayı sağlayan G glikoproteininin çeşitlenmesine dayanır. Bu çeşitlenmeler RSV'nin çocuk ve yetişkinleri tekrar enfekte etmesine katkıda bulunur. RSV çeşitli in vitro tek katlı hücre kültürlerinde replike olabilir; HeLa ve Hep-2 hücre kültürlerinde virüsün de ismini aldığı karakteristik bir sinsityal sitopatoloji oluşturur (23).



Şekil 3. RSV'nin yapısı

## *Epidemiyoloji*

RSV dünya çapında yıllık epidemilere neden olan bir virüstür. Ilıman iklimlerde epidemiler her kış 4-5 ay boyunca meydana gelirken, yılın diğer zamanlarında sporadik olgular izlenir. RSV salgınları influenza ve human metapneumovirüs salgınları ile sıklıkla örtüşür, ancak yıllık görülme sıklığı daha sabittir ve özellikle 6 aydan daha küçük infantlarda daha yaygın hastalığa neden olur. Tropik bölgelerde epidemik patern daha az belirgindir. RSV'nin yaygın yıllık salgınlar yapması ve hayatın ilk 3-4 ayı içinde yüksek insidansa sahip olması insan virüsleri içinde özgün bir değer taşır (24).

Transplasental olarak geçen anti-RSV maternal immüngloblin G serum antikorları yüksek konsantrasyonlara ulaşırsa parsiyel bir koruma sağlayabilir. Bu IgG antikorları hayatın ilk 4-6 haftası içindeki RSV enfeksiyonlarının ciddiyetinin düşük olmasını sağlar, ancak yeterli IgG geçişi olmayan prematürelde durum bu şekilde değildir. Anne sütü kız bebekler için önemli bir koruyucu faktördür. RSV, en bulaşıcı insan virüslerinden biridir ve 2 yaşına gelen tüm çocuklarda enfeksiyon meydana getirdiği kabul edilir. Çocukluk çağı boyunca her epidemide en az %10-20 oranında tekrar enfeksiyon meydana gelmektedir. Gündüz bakım evleri gibi yüksek maruz kalım bulunan ortamlarda daha önce enfekte olmamışlarda %100, önceden enfeksiyon geçirmişlerde ise %60-80 oranında tekrar enfeksiyon geliştiği bilinmektedir.

Küçük çocuklarda asemptomatik RSV enfeksiyonu pek görülmez. Birçok çocukta nezle ve farenjit izlenirken sıklıkla da ateş ve otitis media tespit edilebilir. Alt solunum yolları etkilendiğinden çocukların yaklaşık üçte birinde bronşiolit ve bronkopnömoni görülür. RSV enfeksiyonu nedeniyle hospitalizasyon oranları %0.5-4 arasında değişmekte olup, önemli risk faktörleri arasında coğrafi bölge, cinsiyet, sosyoekonomik seviye, sigara dumanına maruz kalım, gestasyonel yaş ve atopi yönünden aile öyküsü yer alır. Hastaneye kabul tanısı genellikle hipoksi eşliğinde bronşiolittir ve sıklıkla da RSV pnömonisi bu tabloya eşlik etmektedir. Alt solunum yollarının krup dışında kalan tüm RSV hastalıkları en sık 6 haftalık ve 7 aylık arasındaki infantlarda izlenmektedir ve bu yaştan sonra bronşiolit sendromlarının sıklığında bir azalma izlenir. RSV'nin bronşiolit nedeniyle hastaneye yatışı yapılan olguların %40-75'inden, çocukluk çağı pnömonilerinin %15-40'undan ve krup olgularının %6-15'inden sorumlu olduğu bildirilmiştir (11).

RSV'ye bağlı bronşiolit ve pnömoni erkek çocuklarda kızlara göre 1.5 kat daha sık görülür. Belli başlı risk faktörleri arasında evde bir ve daha fazla sayıda kardeşin varlığı, beyaz ırk, kırsal yerleşim, annenin sigara içmesi ve anne eğitim seviyesinin düşük olması yer alır. Etkene maruz kalım ile semptomların gelişmesi arasındaki süre yaklaşık olarak 3-5 gündür. Alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle hastaneye başvuran çocuklar virüsü başvuru sonrasında 1-2 hafta boyunca taşır ve 3 hafta ya da daha uzun bir sürede atarlar.

### ***Patogenez***

Ekspirasyon esnasında küçük havayollarının tıkanması ve kollabe olmasına bağlı olarak bronşiolit meydana gelir. Özellikle infantlarda bronşiolerin boyutunun küçüklüğü ve buna bağlı olarak havayolu direncinin düşüklüğü nedeniyle küçük havayolu tıkanması daha sık görülür. Havayolu daralmasının temelinde bronşial epitelin virüsle indüklenen nekrozu, mukus hipersekresyonu ve yuvarlak hücre infiltrasyonu ile yüzeysel submukozanın ödemi yatmaktadır. Daha ileri yaşlarda düz kas hiperreaktivitesi havayolu daralmasına katkıda bulunabilir, ancak küçük infantların havayolları RSV enfeksiyonları sırasında pek reversible düz kas hiperreaktivitesi göstermez. Bunun dışında ise konakçı yanıtına bağlı olarak meydana gelebilecek inflamasyon neticesinde doku hasarı görülebileceği bildirilmiştir. Bu noktada konakçı immün yanıtı hastalığın elimine edilmesinde mutlak suretle şart olduğu için, aslında iki tarafı keskin bir bıçak rolü üstlenmektedir. Bu süreçte rol oynayan sitokinler, kemokinler ve lökotrienler gibi diğer çözünür faktörlerdeki dengesizlikler de bazı hastalarda klinik tablonun ağırlaşmasına neden olabilir. Genetik faktörler de ciddi bronşiolite neden olan bir diğer etkendir (25).

Yapılan çalışmalarda yoğun bakımda tedavi gören ve solunum desteği alan infantların önemli bir kısmının solunum yolu sekresyonlarında hem RSV hem de human metapneumovirüs viral RNA bulunduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle koenfeksiyonun daha ciddi hastalığa neden olduğu bildirilmektedir. Bu birliktelik enfeksiyon sonrasında uzun süre devam edebileceği için enfeksiyöz virüs tespit edilemese de PZR analizlerinin sonuçları dikkatlice değerlendirilmelidir.

### ***Klinik Bulgular***

İnfanthardaki RSV enfeksiyonunun ilk bulgusu tipik olarak rinoredir. Eş zamanlı olarak öksürük görülebilir, ancak genellikle 1-3 gün sonrasında ortaya çıkar ve bu sürede aksırmalar ve düşük seviyede bir ateş görülebilir. Öksürük geliştikten sonra bronşioliti olan çocukta duyulabilir hışıltı ortaya çıkar. Eğer hastalık hafifse semptomlar bundan öteye gitmeyebilir. Oskültasyonda sıklıkla diffüz inspiratuvar raller ve ekspiratuvar hışıltı duyulur. Hastalık seyri boyunca rinore ve aralıklı ateş görülür. Bu aşamada göğüs radyografisi genellikle normaldir.

Eğer hastalık ilerlerse öksürük ve hırıltı kötüleşir ve hava açlığı meydana gelerek solunum hızı artar, interkostal ve subkostal çekintiler ortaya çıkar, göğüste hiperekspansiyon ve periferik siyanoz izlenir. Ciddi ve hayatı tehdit eden belirtiler arasında santral siyanoz, dakikada 70 üzerinde solunum olan takipne, yanıtsızlık ve apneik spell yer alır. Bu aşamada göğüste belirgin hiperekspansiyon ve kötü hava hareketliliği nedeniyle oskültasyonda neredeyse sessizlik tespit edilebilir.

RSV bronşioliti nedeniyle hospitalize edilen hastaların yaklaşık %30'unda normal bulgular saptanır, diğer %70'de ise göğüste hiperekspansiyon, peribronşiyal kalınlaşma ve interstisyel infiltrasyon görülür. Segmental veya lobar konsolidasyon ile plevral effüzyon nadirdir (11).

### ***Tanı***

Bronşiolit klinik bir tanıdır. RSV varlığı yılın hangi mevsiminde olduğuna göre ve toplumda bu virüsün yaygınlığına göre düşünülebilir. Faydalı olabilecek diğer epidemiyolojik özellikler daha büyük yaşdaki aile bireylerinde soğuk algınlığı varlığı ve çocuğun yaşıdır. Hayatın ilk birkaç ayında yenidoğanları hedef alan diğer solunum yolları virüsleri parainfluenza virüsü tip 3, insan metapnömovirüsü, enterovirüsler, koronavirüsler ve influenza virüsleridir. Rinovirüsler sıklıkla çocukların solunum yollarında bulunur ve bu virüslerin alt solunum yolu hastalığına belirgin derecede katkıda bulunduğu yönünde kanıtlar mevcuttur (26).

Tanıda en önemli noktalardan biri bakteriyel ya da klamidyal tutulumun olup olmadığının belirlenmesidir. Bronşiolite göğüs radyografisinde infiltrasyonun eşlik

etmediği durumlarda bakteriyel komponent olasılığı çok düşüktür. Bir-dört aylık yenidoğanlarda interstisyel pnömoninin nedeni Chlamydia trachomatis olabilir. Bu durumda konjuktivit öyküsü bulunabilir ve hastalık daha subakut başlangıçlıdır. Öksürük ve inspiratuvar raller belirgin olabilir, hırıltı ise belirgin olmayabilir. Ateş genellikle yoktur. Diğer plevral effüzyon nedenleri olmadan lobar konsolidasyon görülmesi aksi kanıtlanmadıkça bakteriyel etiyojolojiyi düşündürmelidir. Bakteriyel pnömoniye düşündürecek diğer bulgular nötrofili, ciddi hastalık durumunda nütropeni, ileus ya da diğer abdominal belirtiler, yüksek ateş ve dolaşım kollapsıdır. Bu durumlarda antibiyotik tedavisi başlanmalıdır.

RSV enfeksiyonunun kesin tanısı solunum sekresyonlarından canlı virüslerin hücre kültürlerinde tespit edilmesine dayanır. Viral RNA ya da viral antijenlerin varlığı uygun klinik tablo varlığında oldukça destekleyicidir. Antijen testleri kültürden daha az duyarlıdır, ancak ters transkripsiyon PZR analizi kültürden daha duyarlıdır. Çocuğun posterior nazal kavitesinden alınacak mukus aspiratı ya da nazofaringeal yıkama örneği en ideal spesmandir. Nazofaringeal ya da boğaz sürüntüsü ise daha az tercih edilse de kabul edilebilir. Trakeal aspirata gerek yoktur, ancak entübe hastalardan endotrakeal lavaj sıvısı alınarak kullanılabilir (27).

### ***Tedavi***

Komplike olmamış bronşiolit vakalarının tedavisi semptomatiktir. Hipoksik olan ve hospitalize edilmiş infantlar için ise oksijen desteği ve aspirasyon genellikle gerekmektedir. Çoğu hasta hafif ile orta seviyede dehidretdir ve bu nedenle sıvı takviyesi dikkatlice yapılmalıdır. Takipne nedeniyle emmenin zor olduğu durumlarda intravenöz ya da beslenme tüpü kullanılması uygundur.

Daha büyük yaştaki ve astım tanısı konmuş hastalar dışında kortikosteroid kullanımı endike değildir. Bunun dışında, neredeyse bronşiolit olgularının hiçbiri antibiyotiklerden fayda görmez ve bu ilaçların uygun olmayan kullanımı antibiyotik direnci gelişimi ile ilişkilidir. Bir-dört aylık infantlarda interstisyel pnömoni C. trachomatis'e bağlı olarak gelişebilir ve bu durumda ise makrolid tedavisi endike olabilir (28).

Ribavirin antiviral bir ajan olup oksijen maskelerinden ya da endotrakeal tüpten 3-5 gün boyunca günün büyük kısmında küçük partiküllü aerosol jeneratörden verilebilir. Bu ilacın kullanımı ile ilgili yapılan ilk klinik araştırmalarda RSV pnömonisinin prognozu açısından bir fayda sağlandığı gösterilmiştir ve hem mekanik ventilasyon hem de hospitalizasyon süresi bakımından azalma kaydedilmiştir. Ancak daha sonraki çalışmalarda bu fayda gösterilemediği için RSV'nin rutin tedavisinde ribavirin yer almaz.

### Önleme

Monoklonal bir antikor olan palivizumab ise yüksek riskli infantlarda RSV mevsiminde profilaksi için ruhsatlanmıştır ve toplumda beklenen hospitalizasyonların yaklaşık yarısını önlemektedir. Ortaya çıkmış enfeksiyon durumunda palivizumabın etkinliğinin değerlendirildiği klinik çalışmalarda ise fayda gösterilememiştir (29).

Palivizumabın endikasyonları değerlendirildiğinde, profilaktik amaçla kullanımı önerilen risk grupları şunlardır:

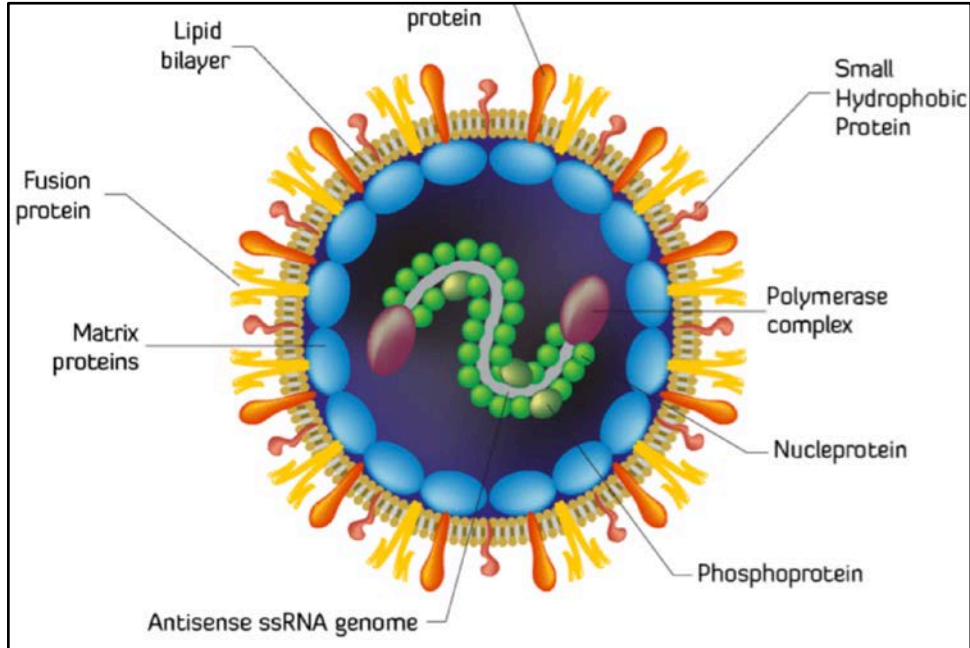
- 29 hafta 0 günlük gestasyon zamanından önce doğmuş ve 12 aylıktan daha küçük olan infantlar
- 32 hafta 0 günlük gestasyon zamanından önce doğmuş, 12 aylıktan küçük ve doğumdan sonra en az 28 gün boyunca  $>21\%$  oksijen ihtiyacı olmuş olan kronik akciğer hastalığı bulunan infantlar
- 12 aylıktan küçük ve hemodinamik olarak belirgin sonuçları olan kalp hastalığı olan infantlar
- 12 aylıktan küçük ve pulmoner anomalisi ya da nöromusküler hastalığı nedeniyle üst solunum yollarından sekresyonlarını temizlemekte sorun yaşayan infantlar
- 24 aylıktan küçük ve RSV sezonunda ciddi derecede immünkompromize olan çocuklar

## ***Prognoz***

Gelişmiş ülkelerde RSV enfeksiyonu nedeniyle hastane yatışlarındaki mortalite hızları çok düşüktür. Tespit edilen ölümlerin tümü ise daha küçük, prematüre infantlar veya altta yatan nöromusküler, pulmoner, kardiyovasküler ya da immünolojik problemleri olan hastalarda izlenmektedir. Tüm dünyada yeterli kaynaklara sahip olmayan ülkelerde yıllık yüz binden fazla çocuğun RSV nedeniyle hayatını kaybettiği düşünülmektedir.

### **2.3.4. İnsan Metapnömovirüs (30)**

İnsan metapnömovirüsü (HMPV) bir paramiksovirüs olup (Şekil 4), dünya çapında tüm erişkinlerde seropozitifliği gösterilmiş olan yaygın bir solunum yolu patojenidir. Neden olduğu hastalıklar minör üst solunum yolu rahatsızlıklarından ciddi mortalite ve morbidite ile seyreden alt solunum yolu enfeksiyonlarına kadar değişim gösterebilmektedir (31).



Şekil 4. İnsan Metapnömovirüsü



## ***Epidemiyoloji***

Epidemiyolojik araştırmalar HMPV'nin tüm dünya çapında yaygın olarak bulunduğunu göstermiştir. Virüsün insidansı ülkelere ve yıllara göre farklılık gösterse de HMPV salgınları her yıl görülmektedir. Mevsimsel olarak ılıman iklim bölgelerinde tüm aylar boyunca grlebilsede en sık kış sonu, bahar başlangıcı dönemlerinde ve RSV insidansının pik yaptığı dönemlerin ardından izlenir. HMPV hakkında yapılmış olan epidemiyolojik araştırmaların çoğu akut solunum yolu enfeksiyonlarının değerlendirildiği tek merkezli klinik örnekleri kapsamaktadır ve bu çalışmaların sonuçlarına göre HMPV'nin insidans oranlarının %5 ila %25 arasında değerliği bildirilmiştir. HMPV'nin diğer bir ajanla koenfeksiyon oranları ise %5-30 arasında değerliğmektedir. HMPV enfeksiyonu nedeniyle hospitalize edilen ocuklar RSV nedeniyle başvuranlardan daha büyük yaşta olma eğilimindedirler. Bu konuda yapılan çalışmalarda daha erken yaşlarda maternal antikörlerin koruyuculuğundan söz edilmektedir (31).

## ***Patogenez***

HMPV patogenezi hakkında bilgiler kısıtlı olmakla birlikte, makaklarda yapılan araştırmalarda inkübasyon periyodunun 2 gün gibi kısa bir süre olduğu bildirilmiştir. HMPV hava yolları mukoza ve submukozasında hafif erozif ve inflamatuvar değerliğliklere neden olmaktadır. Alveolar makrofajlar artar ve silyalı epitel hücrelerinde viral replikasyon izlenir. Peribronşial alanlarda lenfositik ve monositik özellikleri baskın inflamatuvar infiltrasyon izlenir (11).

HMPV ve immün sistem arasındaki etkileşimler hakkında yapılan çalışmalarda net sonuçlar elde edilmemiştir. Akut viral alt solunum yolu enfeksiyonları olan çocukların nazal yıkama solüsyonlarında yapılan sitokin değerlendirmelerinde HMPV ya da RSV ile enfekte olan çocuklar arasında IL-12, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 ve IL-8 değerlerinin düşük olduğu ancak IL-10 değerleri arasında fark olmadığı grlmştir. Hastaneye yatırılan ve ayaktan tedavi edilen hastaların sitokin profillerinin de benzer olduğu grlmştir.

### ***Klinik Bulgular***

HMPV üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları yanında sistemik semptomlara da neden olur. Klinik olarak HMPV'nin neden olduğu tablo RSV ve diğer solunum yolu virüslerinin yaptıklarına benzerdir. Hastaların çoğunda ateş görülür ve bazen RSV'den daha sık ateşe neden olur. Hastaların %8-12'sinde geçici makülopapüler döküntü bildirilmiştir. Gastrointestinal semptom sıklığı düşüktür. Benzer şekilde karaciğer enzim anormallikleri de nadiren görülür.

Asemptomatik kişilerde HMPV nadiren tespit edilebilirken, sağlıklı genç erişkinlerde HMPV enfeksiyonları subklinik seyredebilir. Hastalığın süresi 7 ila 24 gün sürebilir. HMPV'ye bağlı üst solunum yolu hastalıkları alt solunum yolu hastalıklarından daha düşük seviyededir. Ses kısıklığı, larenjit, boğaz ağrısı ve krup şikayetleri pulmoner semptomlardan daha az oranda görülür, ancak rinore yaygın bir bulgudur. HMPV aynı zamanda akut otitis media ile de ilişkilidir. Bunlar dışında, HMPV'nin ilişkili olduğu alt solunum yolu bulguları arasında öksürük, hırıltı ve ronküs yer alır. Yapılan çalışmalarda S. pneumonia ile ilişkili HMPV enfeksiyonu varlığında pnömoni görülebileceği de bildirilmiştir. Son olarak ise HMPV ile astım alevlenmeleri arasında bir ilişki olduğu yapılan bazı çalışmalarda gösterilmiştir.

### ***Tanı***

Doku kültüründe üremenin tespit edilmesi için viral replikasyon açısından uzamış bir inkübasyon süresi gerektiği için diğer tanısal testler kullanılır. Shell viral kültür bu noktada geleneksel kültürlere göre artmış duyarlılık sağlamaktadır. İmmünfloresan yöntem ile reverse transkriptaz PZR altın standart olarak kullanıldığında %73 sensitivite ve %97 spesifisite elde edilmektedir. Direkt floresan antikor testleri ile de benzer sonuçlar elde edilmiştir (32).

### ***Tedavi***

HMPV enfeksiyonlarının tedavisinin ana amacı beslenemeyen yenidoğanların oral ya da intravenöz hidrasyonu, solunum durumlarının ve oksijen saturasyonlarının takibi, gerektiğinde oksijen desteği uygulanması ve solunum yetmezliği durumlarında mekanik ventilasyon verilmesi şeklinde uygulanan destek tedavilerini kapsamaktadır.

HMPV enfeksiyonu için farmakolojik tedavi konusunda yapılmış çalışmalar immüno-kompromize ve ciddi hastalığı olan olguları içermektedir.

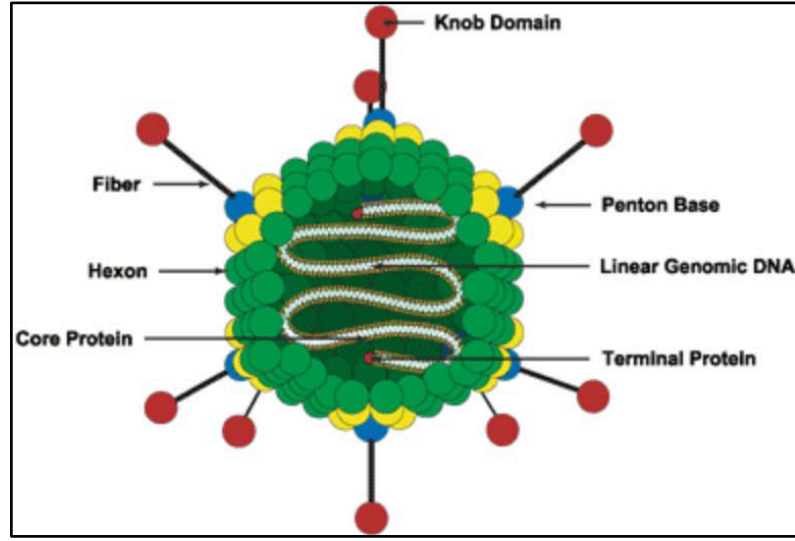
Ciddi RSV enfeksiyonu durumunda kullanılan Ribavirin hayvan modellerinde ve insanlarda çalışılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre HMPV enfeksiyonunda viral replikasyon ribavirin ile durdurulmuştur. İnvitro çalışmalarda da intravenöz immüngloblin (IVIG), ribavirin ve sülfatlı sialil lipitin (NMSO<sub>3</sub>) HMPV'yi etkin şekilde inhibe ettiği gösterilmiştir. Bunun dışında, intravenöz ribavirin ve IVIG tedavisi ile immüno-kompromize bir çocuktaki HMPV enfeksiyonunun başarılı şekilde tedavi edildiği bildirilmiştir(33).

### ***Prognoz***

HMPV enfeksiyonu olan hastaların birçoğu tam olarak iyileşir. Fatalite oldukça nadirdir ve hematopoiyetik kök hücre ya da solid organ transplantasyonu yapılanlar gibi ciddi derecede immüno-kompromize hastalarda izlenir. Alta yatan ciddi hastalıkları olan ileri yaştaki hastalar da risk altındadır. HMPV enfeksiyonlarının ileri yaşlarda astım gelişimi ile ilgili olabileceği bildirilmektedir.

### **2.3.5. Adenovirüs**

İnsan adenovirüsleri sık görülen enfeksiyon ajanlarıdır (Şekil 5). Bu etken ile ilişkili sık görülen bir hastalık konjunktivittir, ancak bu virüsler aynı zamanda üst ve alt solunum yolu hastalıkları, farenjit, gastroenterit ve hemorajik sistite de neden olabilirler. Adenovirüsler immüno-kompromize konakçıda ciddi hastalıklara neden olabilirler. Kapalı toplumlarda, özellikle de askeri kuvvetlerde, adenovirüs salgınları izlenebilir. Bu virüse karşı etkili spesifik antiviral ajanlar bulunmamaktadır. Adenovirüs tip 4 ve 7'ye karşı aşılarda mevcut olsa da sadece askeri birliklerde kullanılmaktadır (34).



Şekil 5. Adenovirüs yapısı

### *Epidemioloji*

Adenovirüsler yıl boyunca tüm dünyada endemik olarak immünesi sağlam kişilerde endemik enfeksiyonlara neden olmaktadır. Ayrıca, neden oldukları asemptomatik enfeksiyonlar da oldukça yaygındır. Bilinen adenovirüs tiplerinden yaklaşık olarak sadece üçte biri klinik olarak belirgin hastalık ile ilişkilidir. En yaygın olarak görülen adenovirüs tipleri 3, 2, 1 ve 5'tir.

Konjuktivit, farenjit ve solunum hastalıklarına ait epidemiler genellikle okullarda ya da askeri birliklerde izlenir. Ateşli solunum sistemi hastalık salgınları adenovirüs tip 4 ve 7 tarafından meydana getirilir ve askeri birliklerdeki morbiditenin majör bir kaynağıdır. Bu salgınlarda atak hızları %25 ile >%90 arasında değişmektedir. Adenovirüs yayılımı solunum ve fekal-oral yolla olmaktadır. Adenovirüs geçişinde önemli bir faktör zarfsız partiküllerin cansız objeler üzerindeki yaşayabilme yeteneğidir. Bunlar dışında nozokomiyal salgınlar da bildirilmiştir (34).

### *Patogenez*

Adenovirüsler hücre yüzey reseptörlerine bağlanırlar ve endositoz ile internalizasyonu tetiklerler. Endozomun asidifikasyonu kapsidde konformasyonel değişiklikleri indükler ve genomun hücre çekirdeğine translokasyonunu sağlar. Çekirdekte viral haberci RNA transkripsiyonu ve genomik replikasyon gerçekleşir.

Pirojen virion partikülleri çekirdekte birleşirler. Hücre lizisi yeni enfeksiyöz partiküllerin salınmasını ve epitel mukozasının hasarlanmasını, hücre debrisinin birikimini ve inflamasyonu uyarır. Adenovirüs enfeksiyonuna konakçı yanıtı olarak nötrofil, makrofaj ve natural killer hücrelerinin enfeksiyon bölgesine yönlendirilmesi ve bu hücrelerden birtakım sitokinler ile kemokinlerin salınması yer alır. Bu konakçı immün yanıtı adenovirüs enfeksiyonu semptomlarına da katkıda bulunur, ancak patogenezdaki spesifik mekanizmalar henüz anlaşılammıştır (11).

### ***Klinik Bulgular***

Adenovirüsler immünitesi hem baskılanmış hem de normal konakçılarda ortak klinik sendromlara neden olurlar. Bu sendromların RSV, HMPV, insan rinovirüs, rotavirüs, grup A streptokoklar ve diğer sık görülen viral ve bakteriyel patojenlere bağlı olarak meydana gelen benzer hastalıklardan ayırt edilmeleri oldukça güçtür (35).

Solunum yolu enfeksiyonları çocuklarda ve erişkinlerde adenovirüs enfeksiyonlarının yaygın olarak görülen bulgularındandır. Adenovirüsler tahmini olarak tüm çocukluk çağı solunum sistemi hastalıklarının %5-10'unu oluşturmaktadırlar. İnfantlardaki primer enfeksiyonlar bronşiolit veya pnömonidir. Adenovirüs pnömonisi bakteriyel hastalıklardaki tipik özellikleri (lobar infiltrasyon, yüksek ateş, parapnömonik effüzyon) sergileyebilir. Adenovirüs-14'ün askeri ve sivil popülasyonlarda ciddi akut solunum sistemi hastalıklarının bir nedeni olduğu ve bazı olgularda hospitalizasyon gerektirecek ve mortaliteye neden olabilecek kadar ciddi tablolara neden olabileceği gösterilmiştir. Adenovirüse bağlı farenjitte burun akıntısı, boğaz ağrısı ve ateş şikayetleri görülebilir ve farenjiti olan çocukların, özellikle de okul öncesi çocuk ve infantların %15-20'sinde virüs tespit edilebilir.

Adenovirüse bağlı olarak gelişebilecek diğer bir tablo oküler enfeksiyonlardır. Bu tabloda sıkça karşılaşılan foliküler konjunktivit kendini sınırlar ve spesifik tedavi gerektirmez. Daha ciddi bir formu olan epidemik keratokonjunktivit kornea ve konjunktivayı içermektedir. Faringo-konjunktival ateş ise yüksek ateşi, farenjiti, pürülan olmayan konjunktiviti ve preaurikular ve servikal lenfadenopatiyi kapsayan farklı bir sendromdur (11).

Adenovirüs nedeniyle gastrointestinal enfeksiyonlar da sıkça görülmektedir. Akut ishali olan çocukların gayta incelemelerinde %5-10 civarında olguda Adenovirüs tespit edilir. Akut ishal olgularının çoğu kendini sınırlayıcı nitelikte olsa da ciddi hastalıklar da görülebilir. Adenovirüs ile enterik enfeksiyonlar genellikle asemptomatiktir. Dolayısıyla da bu ataklardaki nedensellik bağı genellikle kurulamaz. Adenovirüs ayrıca mezenterik adenite de neden olur.

Adenovirüse bağlı hemorajik sistit ani gelişen hematüri, dizüri ve ani sıkışma şeklinde izlenir ve idrar bakteri kültür incelemeleri negatiftir. İdrar testinde steril piyüri ve kırmızı kan hücreleri izlenir. Bu hastalık genç erkeklerde daha sıktır ve yaklaşık olarak 1-2 haftada düzelir.

Adenovirüs bu sayılan klinik tablolar dışında nadir de olsa miyokardit, hepatit ya da immünkompetan kişilerde meningo-ensefalite neden olabilir (11).

### ***Tanı***

Adenovirüslerde, bir hastalığın etiyojisinde klinik özellikleri ya da epidemiyolojik nitelikleri nedeniyle şüphelenilebilir. Ancak bu özelliklerin hiçbiri tanı için yeterli değildir. Çoğu adenovirüs serotipleri kültürde iyi üreseler de bu yöntem 2 ila 7 gün sürmektedir ve erken tanı için yardımcı olmaz. Solunum ya da oküler spesimenlerden alınan örnekler immünfloresan boyama ve adenovirüs proteinlerini tespit edecek antikorlar kullanılarak incelenebilir. PZR gibi moleküler teknikler de adenovirüs enfeksiyonlarının tanısı için hızlı sonuç veren yöntemlerdir. İmmünkompromize hastalarda adenovirüs genom kopya sayısının gerçek zamanlı PZR tekniği ile tespiti tanıyı hızlandıracağı gibi, tekrarlayan ölçümler ile hastanın tedavi yanıtının değerlendirilmesi mümkün olacaktır. Seroloji ise genellikle sadece epidemiyolojik incelemelerde fayda sağlamaktadır (36).

### ***Tedavi***

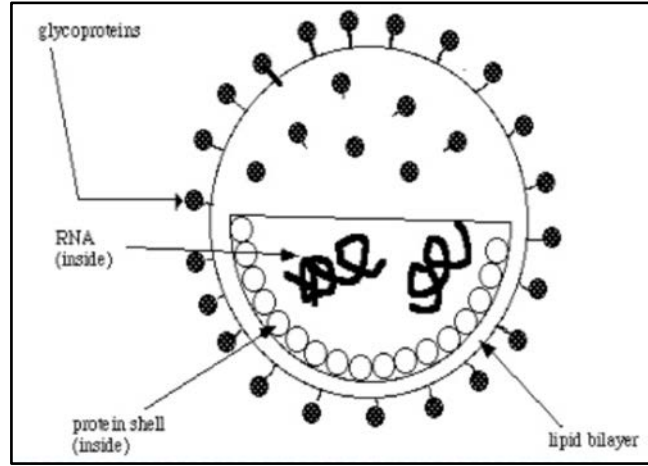
Olguların birçoğunda adenovirüs tedavisinin temelini destek tedavisi oluşturmaktadır. Ciddi adenovirüs konjuktiviti olan hastalar için oftalmoloji konsültasyonu istenmelidir. Herhangi bir spesifik antiviral tedavi adenovirüs enfeksiyonlarına karşı net bir klinik fayda sağlamayacaktır. Bir nükleozit anloğu olan

cidofovir birçok adenovirüs serotipine karşı invitro etkinlik göstermiştir. Cidofovir epidemik keratokonjunktivitte sıklıkla diğer topikal steroidlerle ya da diğer immünsüpresif ajanlarla birlikte inflamatuvar komponenti baskılamak için kullanılabilir. Cidofovir ayrıca immünkompromize hastalarda intravenöz olarak adenovirüsenfeksiyonları için kullanılabilir. Cidofovir oldukça nefrotoksik bir ajandır, ancak prehidrasyon, eşzamanlı probenesid ve haftalık dozlar ile uygulanması renal toksisiteyi azaltabilir. Klinik araştırmalarda cidofovirden fayda sağlandığı bildirilmişse de ADV tedavisinde randomize kontrollü çalışması yoktur. Ayrıca, tedavi için herhangi bir resmi kılavuz ya da öneri de bulunmamaktadır (11).

### **2.3.6. İnsan Rinovirüsü**

İnsan rinovirüsleri (RV) hem erişkinlerde hem de çocuklarda görülen soğuk algınlığının en sık nedenidir (Şekil 6). Rinovirüslerin ilk başlarda sadece soğuk algınlığına neden oldukları düşünülürken, şimdi artık çocuk ve erişkinlerde alt solunum yolu enfeksiyonları ile de ilişkili oldukları bilinmektedir. Çoğu RV kültürde üremez ve PZR gibi moleküler tanısal araçlar bu virüslerin çocuklardaki hafif ve ciddi solunum yolu hastalıklarının önde gelen nedenleri olduklarını göstermiştir (37).

RV'ler picornaviridae ailesinin üyesi olan küçük RNA virüsleridir. Geleneksel immün antiserum tiplendirme yöntemleri ile yaklaşık olarak 100 serotipi tespit edilmiş olup, genetik sekans benzerliğine göre RV-A ve RV-B türlerine klasifiye edilmiştir. Reverse transkriptaz PZR ile RV-C grubu da tanımlanmış olup, geleneksel yöntemlerle henüz kültürü gerçekleştirilememiştir (37).



Şekil 6. Rinovirüs yapısı

### ***Epidemioloji***

RV'ler tüm dünyaya yayılmışlardır. Serotipleri ile epidemiyolojik veya klinik özellikleri arasında kanıtlanmış bir korelasyon yoktur. Ancak bazı çalışmalarda RV-C'nin diğer serotiplere göre alt solunum yolu enfeksiyonları ile daha kuvvetli ilişkisi olabileceği bildirilmiştir. Bir toplumda birden çok serotip eş zamanlı olarak dolaşır ve birbirini takip eden epidemik mevsimlerde farklı RV suşları tespit edilebilir. Ilıman iklim kuşaklarında RV insidansı sonbaharda zirve yaparken, diğer bir zirve noktası bahar aylarıdır, ancak bu zamanlar dışında da tüm yıl boyunca RV enfeksiyonları görülebilir. RV-C mevsimsel olarak dominansını RV-A ile değiştirerek sürdürür. Rinovirüsler küçük çocuklarda astım için ana enfeksiyon tetikleyicileridir ve birçok çalışmada bu yaş grubunda özellikle okulların açılması ile birlikte astım ataklarında keskin yükselmeler meydana geldiği bildirilmektedir. Tropik kuşakta ise ana RV insidansı yükselmeleri Haziran ve Ekim arasındaki yağmur mevsimlerinde görülür (11).

Rinovirüsler özellikle nazal sekresyonlarda yüksek konsantrasyonlarda mevcuttur ve alt solunum yollarında da tespit edilebilirler. Rinovirüs partikülleri zarfsızdır ve sekresyonlar, eller, telefonlar, ışık düğmeleri, kapı kolları ve stetoskoplar gibi yüzeylerde saatler ve günler boyunca kalabilirler. Enfekte el ve parmakların nazal ya da konjunktival mukozaya teması ile bulaş gerçekleşir. Konuşma, öksürme ve aksırma ile oluşan aerosollerde bulunan rinovirüslerin en önemli rezervuarı çocuklardır.



### ***Patogenez***

Çoğu RV solunum epitelini interselüler adezyon molekülü-1 ile enfekte eder, ancak bazı RV suşları düşük dansiteli lipoprotein reseptörünü de kullanmaktadır. RV-C'nin reseptörü bilinmemektedir. Enfeksiyon nazofarinkste başlar ve nazal mukoza ile bazı olgularda alt solunum yollarındaki bronş epiteline doğru ilerler. Rinovirüsler belirgin doğrudan hücre hasarı yapmamaktadırlar, dolayısıyla da patojen etkilerinin çoğunun konakçı immün yanıtı ile oluştuğu düşünülmektedir(11).

Bronş epitelinde in vitro RV enfeksiyonu ile birçok inflamatuvar kemokin ve sitokin salgılanmaktadır. RV patogenezinde ve klirensinde hem doğal hem edinilmiş immün yanıtlar rol oynamaktadır. RV-spesifik nazal IgA enfeksiyonun 3. gününde, serum IgM ve IgG ise 7-8. günleri civarında tespit edilebilir. Nötralizan IgG ise tekrar enfeksiyon sonrası hastalık ciddiyetini sınırlamaktadır.

Konakçının RV'e karşı sellüler yanıtındaki anormalliklere bağlı bozulmuş apoptozis ve artmış viral replikasyon özellikle astımlı kişilerdeki ciddi ve uzamış semptomların bir nedeni olabilir.

### ***Klinik Bulgular***

Çoğu RV enfeksiyonu klinik bulgu verir, ancak %15'i asemptomatiktir. Yaklaşık 1-4 günlük inkübasyon dönemi sonrasında tipik aksırık, nazal konjesyon, rinore ve boğaz ağrısı gibi semptomlar görülür. Öksürük ve ses kısıklığı olguların üçte birinde mevcuttur. Ateş influenza, RSV ve HMPV gibi diğer solunum yolu virüslerine göre RV ile daha sık görülür. Semptomlar çocuklarda daha ciddi ve uzun sürelidir ve çocukların %70'inde 10. günde hala semptom izlenebilir. Virüs 3 hafta boyunca varlığını sürdürebilir.

RV'ler çocuklarda akut hışıltı, orta kulak iltihabı ve solunum yolu hastalığı nedeniyle hospitalizasyonların en sık nedenidir. Hastane yatışları küçük infantlarda daha siktir. İmmünkompromize kişilerdeki RV enfeksiyonları hayatı tehdit edici olabilir(11).

### ***Tanı***

RV kültürü emek isteyen ve nispeten düşük sonuç veren bir yöntem olup, sadece RV-C polarize primer solunum yolu epitel hücre kültüründe üretilebilmektedir. Sensitif ve spesifik tanısal yöntemler PZR esasına dayalıdır. Ancak, PZR testleri RV tiplerini ayırt etmediği için, yeni edinilmiş enfeksiyonun uzamış enfeksiyondan ayrımını yapmak güçtür.

RV tespitindeki güçlüklerden bir diğeri de bu enfeksiyonların asemptomatik olabilmeleri nedeniyle virüs varlığının her zaman nedensellik ilişkisi içermemesidir. RV serotiplerinin çeşitliliğinin fazla olması nedeniyle de seroloji pratik bir çözüm değildir. Klinik tanı semptomlara dayalıdır. Bakteri kültürleri ya da antijen taramaları streptokokkal farenjiti ayırt ettirebilir (38).

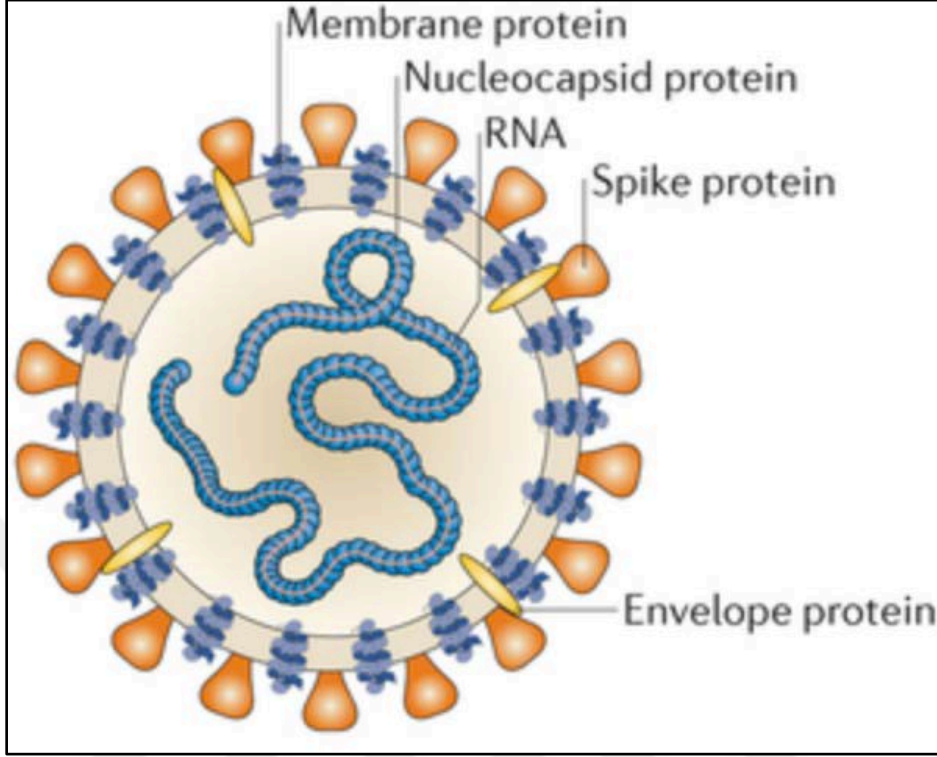
### ***Tedavi***

RV tedavisinin esasını destek tedavisi oluşturmaktadır. RV enfeksiyonu genellikle analjezikler, dekonjestanlar, antihistaminikler veya antitusiflerle tedavi edilir. Bakteriyel süperenfeksiyon varsa antibiyotikler kullanılabilir. RV serotiplerinin çokluğu ve bu serotipler arası çapraz korumanın zayıflığı nedeniyle başarılı aşılar geliştirilememiştir (38).

### **2.3.7. İnsan Koronavirüsü**

Koronavirüsler (CV) önemli insan patojenleridir ve soğuk algınlığı nedenleri arasında %15'lik bir bölümü oluşturmaktadırlar. Bunun dışında ise krup, astım atakları, bronşiolit ve pnömoni gibi daha ciddi hastalıklara neden olmaktadır. Edinilen kanıtlara göre koronavirüsler yenidoğanlarda ve infantlarda enterit ve kolite neden olabilmekte, ayrıca da menenjit veya ensefalit etkeni olabilmektedirler (11).

İnsanlarda endemik olan dört CV tipi 229E, OC43, NL63 ve HKU1'dir. Ayrıca, 2003 yılında SARS-ilişkili CV ve 2012 yılında MERS-CV tespit edilmesi ile bu virüslerin yarasalar gibi hayvan konakçılarından insanlara geçiş yapabilen önemli patojenler oldukları da ortaya konmuştur (Şekil 7).



Şekil 7. Koronavirüs yapısı

### ***Epidemioloji***

Seroprevalans çalışmalarında 229E ve OC43'e karşı antikorların erken çocuklukta hızlıca oluştuğu ve erişkinlik döneminde kişilerin %90-100'ünün seropozitif oldukları tespit edilmiştir. HKU1 ve NL63 için daha az bilgi bulunsa da bunlar için olan durumun da benzer olduğu bildirilmektedir.

Atak hızları farklı yaş grupları için benzerdir. Enfeksiyonlar tüm yıl boyunca görülse de kış aylarında ve baharın erken aylarında koronavirüsler pik yapmaktadırlar. Farklı çalışmaların sonuçları birlikte değerlendirildiğinde koronavirüslerin tüm dünyada yaygın olarak görüldükleri anlaşılmaktadır. Hem virüs kültürü hem de PZR analizlerinde elde edilen bulgular koronavirüslerin RSV, ADV, RV veya HMPV gibi diğer solunum sistemi virüsleri ile eş zamanlı enfeksiyon yaptıklarını göstermektedir (39).

### ***Patogenez***

Koronavirüslerin minimal sitopatoloji yaptıkları bildirilmiştir. İnsan solunum sistemi epitel hüccresi kültüründe yapılan SARS-CV çalışmalarında silyalı hücrelerin ana enfeksiyon hedefi oldukları tespit edilmiştir. OC43 ve 229E enfeksiyonları ise IL-8 ve IFN- $\gamma$  kapsayan sitokinlerin oluşumu ile ilişkilidir. Yapılan çalışmalarda serum spesifik IgA ve IgG antikor piklerinin enfeksiyonun 12-14. günlerinde meydana geldiği, ancak bundan sonra azaldığı tespit edilmiştir (40).

### ***Klinik Bulgular***

Bilinen tüm koronavirüsler solunum sistemi hastalığı yapmaktadırlar, ancak bunların gastrointestinal ve nörolojik hastalıklardaki rolleri tam net değildir. Ciddi solunumsal patoloji oluşturmaları yanında, hem SARS-CV hem de MERS-CV renal yetmezliğe de neden olabilirler.

OC43 ve 229E ile meydana gelen solunum sistemi enfeksiyonlarının yaklaşık olarak %50'si asemptomatik olsa da koronavirüsler soğuk algınlıklarının %15'inin nedenidir. Bu tabloda koronavirüsler tarafından neden olunan semptomlar RV ve diğer solunum sistemi virüslerinin neden oldukları semptomlardan ayırt edilemezler. Ortalama inkübasyon süresi 2-4 gündür ve semptomlar tipik olarak 4-7 gün sürer. Sık görülen semptomlar arasında rinore, öksürük, boğaz ağrısı, malazi ve baş ağrıları bulunur. Olguların %60'ında ateş vardır. Koronavirüs NL63 3 yaş altı çocuklarda krupa neden olur. Koronavirüsler ayrıca bronşiolit ve pnömoni gibi alt solunum yolu enfeksiyonlarına da neden olmaktadır (39).

Koronavirüslerin özellikle küçük çocuklarda gastrointestinal hastalığa neden olduğu yönünde kanıtlar mevcuttur. Non-bakteriyel gastroenterit geçiren olguların elektronmikroskopik gayta incelemelerinde CV benzeri partiküllere rastlanmıştır. Ayrıca, yoğun bakım ünitelerinde meydana gelen ve ishal, kanlı gayta, abdominal distansiyon ve nekrotizan enterokolit gibi bulguların görüldüğü salgınlarda yapılan gayta incelemelerinde koronavirüs benzeri partiküllere rastlanmıştır.

Koronavirüsler bunlar dışında hayvanlarda demyelinizan ensefalit gibi nörolojik hastalıklara da neden olabilmektedirler, ancak insanlardaki nörolojik hastalık yapma durumları konusunda net bir bilgi yoktur.

### ***Tanı***

PZR primerlerinin multipleks RT-PZR viral diagnostik panellerde kullanımı ile koronavirüslerin moleküler tanısı mümkün hale gelmiştir. CV HKU1, OC43, 229E ve NL63'ün primer klinik spesimenlerden kültürle üretilmeleri hala güçtür, ancak hem SARS-CV hem de MERS-CV solunumsal örneklerden yapılan kültürlerde üretilmektedir. Araştırma temelli incelemelerde ise kompleman fiksasyon, nötralizasyon, hemaglutinasyon inhibisyon, ELISA ve Western blot yöntemleri sıklıkla kullanılmaktadır. SARS-CV koenfeksiyonun tespiti için serolojik testler, RT-PZR ya da virüsün hücre kültüründe izolasyonuna başvurulabilir. MERS-CV RNA tespiti için ise yüksek duyarlılıklı gerçek zamanlı RT-PZR yöntemleri kullanılabilir (11, 39).

### ***Tedavi***

İnsanlardaki CV enfeksiyonları akut ve kendini sınırlar. Koronavirüslere karşı klinik uygulamalarda kullanılacak antiviral ajanlar yoktur, ancak koronavirüs proteazlarına yönelik stratejilerin in vitro koşullarda viral replikasyonu bloke ettiği gözlenmiştir.

SARS-CV ve MERS-CV enfeksiyonlarının tedavisi primer olarak destekleyici tedavidir. Antiviral ve immün-düzenleyici ajanların kullanımı hala net değildir ve bu tedavilerin çoğu randomize kontrollü çalışmalarda test edilmemiştir. 2003 SARS-koronavirüs salgınında ribavirin yaygın olarak kullanılmıştır, ancak in vitro koşullardaki düşük aktivitesi klinik uygulamalardaki faydasının sorgulanmasına neden olmuştur. Bazı hastalarda sistemik kortikosteroid uygulaması ile geçici fayda sağlanabilir. SARS hastalarından elde edilen insan monoklonal antikorlar ise terapötik potansiyel taşıyabilirler (41).

### **2.3.8. İnsan Bokavirüsü**

Bokavirüsler parvovirüs ailesinin üyeleridir. Diğer parvovirüsler gibi küçük, zarfsız ve yaklaşık 5kb'lık tek sarmal lineer DNA genomu taşıyan virüslerdir. İnsan bokavirüsü (BV) 2005 yılında keşfedilmelerinin ardından tüm dünyada yaygın olarak buldukları ve neredeyse tüm erişkinlerin BV'e karşı seropozitif oldukları belirlenmiştir. BV akut solunum sistemi hastalığı geçiren kişilerde ve gastroenteriti olan kişilerin gaitalarında tespit edilmiştir. Ancak kontrollü çalışmalarda BV ile akut hastalık arasında kuvvetli bir ilişki tespit edilememiş, ayrıca olgularda uzun süreli BV varlığının tespiti ile akut hastalık gelişimi açısından nedensellik ilişkisi sorgulanır hale gelmiştir (42).

BV genotiplendirme çalışmalarında belirlenen türler BV-1, BV-2, BV-3 ve BV-4'tür. Bu farklı BV türleri arasındaki nükleotid benzerliği %73 ila %88 arasındadır. Ayrıca, bu virüsler arasında bazı antijenik çapraz reaktiviteler bulunsa da farklı tiplerin biyolojik farklılıkları net olarak bilinmemektedir.

#### ***Epidemiyoloji***

BV enfeksiyonları tüm dünyada yaygın olarak görülür. Akut solunum yolu enfeksiyonu geçiren kişilerden alınan spesimenlerin %5 ila 20'sinde tespit edilmişlerdir. Bu virüsler 2 yaşın altındaki çocuklarda daha sık görülmektedir. BV'ler tüm yıl boyunca görülebilirler de kış aylarında daha sık rastlanır. Ancak bu durum değerlendirilirken, bu dönemde çok daha fazla örnek toplandığı ve çalışıldığı da akılda tutulmalıdır. Seroprevalans çalışmalarında erişkinlerin %74-99'unun seropozitif olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmaların sonuçlarına göre BV-1 insanları en sık enfekte eden BV tipidir (42, 43).

#### ***Patogenez***

BV'lerin geçiş yolu tam olarak bilinmemektedir. Ancak, virüs nazofarinkste bol miktarda bulunduğu için yayılımının solunum yoluyla olduğu düşünülmektedir. Bu bulaş yolu damlacık enfeksiyonu şeklinde ya da fomitler aracılığıyla olmaktadır. Nozokomiyal enfeksiyonlar da bildirilmiştir. Ayrıca, parvovirüslerin dezenfektanlara dirençli olmaları çevresel persistanslarını da açıklayabilir.

BV etkenli solunum yolu enfeksiyonlarının kendine has bir özelliği diğer patojen virüslerle eşzamanlı olarak meydana gelen enfeksiyon olmalarıdır. Bu nedenle, BV'lerin ara ajan olduğu ve doğrudan solunum yolu enfeksiyonu yapmadığı öne sürülmüştür. Yapılan çalışmalarda %20 ila 90 oranında influenza, HMPV, parainfluenza ve RSV gibi ajanlarla birliktelik gösterilmiştir. Sancaklı ve ark.(44) tarafından ülkemizde yapılan bir çalışmada ise solunum yolu enfeksiyonu ile değerlendirilen 87 hastanın birinde BV'ün koronavirüs ile birlikte koenfeksiyonu tespit edilmiştir. Ayar ve ark.(45) tarafından yapılan diğer bir çalışmada ise RSV pnömonisi nedeniyle hospitalize edilen hastalardan birinde RSV+BV birlikteliği tespit edilmiştir.

BV'ler diğer dokularda nadiren tespit edilirler. Yapılan bir çalışmada kardiyak cerrahi geçiren ve virüsle ilişkili kardiyomiyopatisi olmayan hastaların kalp dokularında BV DNA'sı tespit edilmiştir. BV'ler sistemik hastalık ya da anemi ile ilişkili değildir, amniyotik sıvı ya da fetal dokularda saptanmazlar.

### ***Klinik Bulgular***

Yapılan çalışmalarda BV ile ilişkili klinik bulguların RSV, HMPV, ADV, influenza, parainfluenza ve RV ile benzer özellikler taşıdığı bildirilmiştir. BV ilişkili laboratuvar bulguları da nonspesifiktir. Üst solunum yolu enfeksiyonu geçiren olguların yaklaşık olarak yarısında farenjit gözlenirken, koenfeksiyon geçiren çocuklarda orta kulak iltihabı ve sinüzit görüldüğü bildirilmiştir. Alt solunum yolu enfeksiyonu varlığında pnömoni ve bronşiolit sık görülen tablolardır. Gastroenterit ile başvuran hastalarda da PZR ile BV tespit edilmiştir, ancak bunun biyolojik önemi net değildir. Solunum sistemi enfeksiyonlarında olduğu gibi gastrointestinal yakınmalarda da diğer etken ajanlarla birliktelik söz konusudur. Tüm bu bulgular dışında ise makülopapüler eritematöz döküntüler ile ekzantemler görülebileceği bildirilmiştir (43).

### ***Tanı***

Günümüzde BV varlığını gösterebilecek tek tanı yöntemi PZR'dır. PZR için spesimenler solunum yolu sekresyonlarından, gaytadan ya da kandan alınabilir. Gerçek zamanlı PZR analizi ile tüm BV serotipleri tespit edilebilir (46, 47).

### *Tedavi*

BV enfeksiyonlarının spesifik bir antiviral tedavisi yoktur. Genel destek bakımı diğer solunum sistemi ya da gastrointestinal enfeksiyonlarda olduğu gibi verilmelidir.





### 3. MATERYAL VE METOT

Bu çalışma Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiş olup, Kasım 2013-Nisan 2016 tarihleri arasında hastanemizde influenza benzeri hastalık tablosu ile yatan çocuk hastalarda viral etkenlerin sıklığının belirlenmesi ve klinik tablo ile etkenlerin ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır. İnfluenza benzeri hastalık; ani başlayan ateş ( $\geq 37.8$  C)ve öksürük ve / veya boğaz ağrısı yakınmalarının olması ve bu tablonun influenzadan başka bir nedenle açıklanamaması olarak tanımlanmıştır (CDC)(48). Bu tabloya kas ağrıları, baş ağrısı, titreme, yorgunluk, burun akıntısı gibi semptomlarda eşlik edebilir. Viral etkenlerin saptanması için hastalardan hastaneye yattıklarında nazofaringeal sürüntü örnekleri alınmış ve soğuk zincire uygun olarak Samsun Halk Sağlığı Müdürlüğü'ne gönderilmiştir. Samsun Hıfzıssıhha Laboratuvarı'nda polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi ile Fastrack Diagnostik kit kullanılarak respiratuar virüsler çalışılmıştır. Bu çalışma multipleks PZR çalışmasıdır. Yapılan çalışmada 22 farklı etken saptanabilmektedir (İnfluenza A-B, H1N1, H3N2, Rinovirüs, Koronavirüslerden MC63, C29E, OCK43, HKU, Parainfluenza 1-2-3-4, HMPV A-B, Bokavirüs, Mikoplazma pneumoniae, RSV A-B, Adenovirüs, Parekovirüs, Enterovirüs). Nazofaringeal sürüntü örneklerinde en az bir respiratuar virüs saptanan 126 olgu çalışmaya alınmıştır.Çalışmaya alınan hastalarındosya bilgilerine hastane bilgi yönetim sistemi yazılımı (Nucleus HBYS) üzerinden ulaşılarak retrospektif dosya taraması gerçekleştirilmiş ve hastaların demografik, klinik özellikleri sorgulanmıştır. Toplanan veriler istatistiksel açıdan değerlendirilmiştir.

Çalışmanın gerçekleştirilmesi için Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 14.10.2016 tarih ve B.30.2.ODM.0.20.08/466-504 sayılı kararı ile onam alınmıştır.

#### 3.1. İstatistiksel Analizler

Çalışmanın tanımlayıcı istatistikleri kategorik yapıda veriler için sıklık dağılımları ve yüzde oranları ile, sayısal yapıdaki veriler için ise ortalama ve standart sapmalar ile ifade edilmiştir. Analitik istatistiklerde çalışmanın bağımsız veri grupları arasında kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare istatistiği, sayısal verilerin

karşılaştırılmasında Mann-Whitney U istatistiği kullanılmıştır. Çalışmadaki tım analizler çift-yönlü hipotez testi esasına göre, %5 Tip-I hata ile değerlendirilmiştir. Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS 21 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

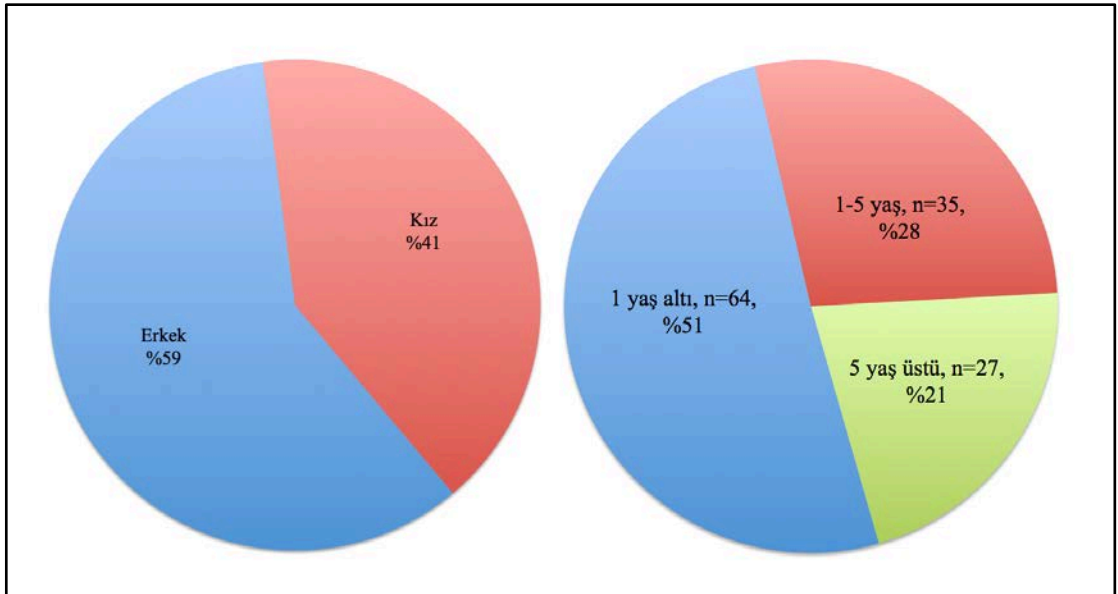


#### 4. BULGULAR

Çalışmada hastanemize Kasım 2013 – Nisan 2016 arasında influenza benzeri hastalık tablosu ile yatan ve nazofaringeal örneklerinde respiratuar virüs tespit edilen 126 hasta alınmıştır. Çalışmaya alınan hastaların yaş ve cinsiyetleri Tablo 1’de gösterilmiştir. Buna göre hastaların ortalama yaşlarının  $34,5 \pm 47,4$  ay olduğu, 75 hastanın erkek (%59,5) ve 51 hastanın da kız çocuk olduğu (%40,5) , olguların %51 ‘inin 1 yaş altında, %28’inin 1-5 yaş arasında, %21’inin de 5 yaş üstü olduğu belirlenmiştir (Şekil 8).

Tablo 1. Hasta grubunun genel demografik özellikleri

	Ort±SS
Yaş (Ay)	34,5±47,4
	n (%)
Cinsiyet	
Erkek	75 (59)
Kız	51 (41)



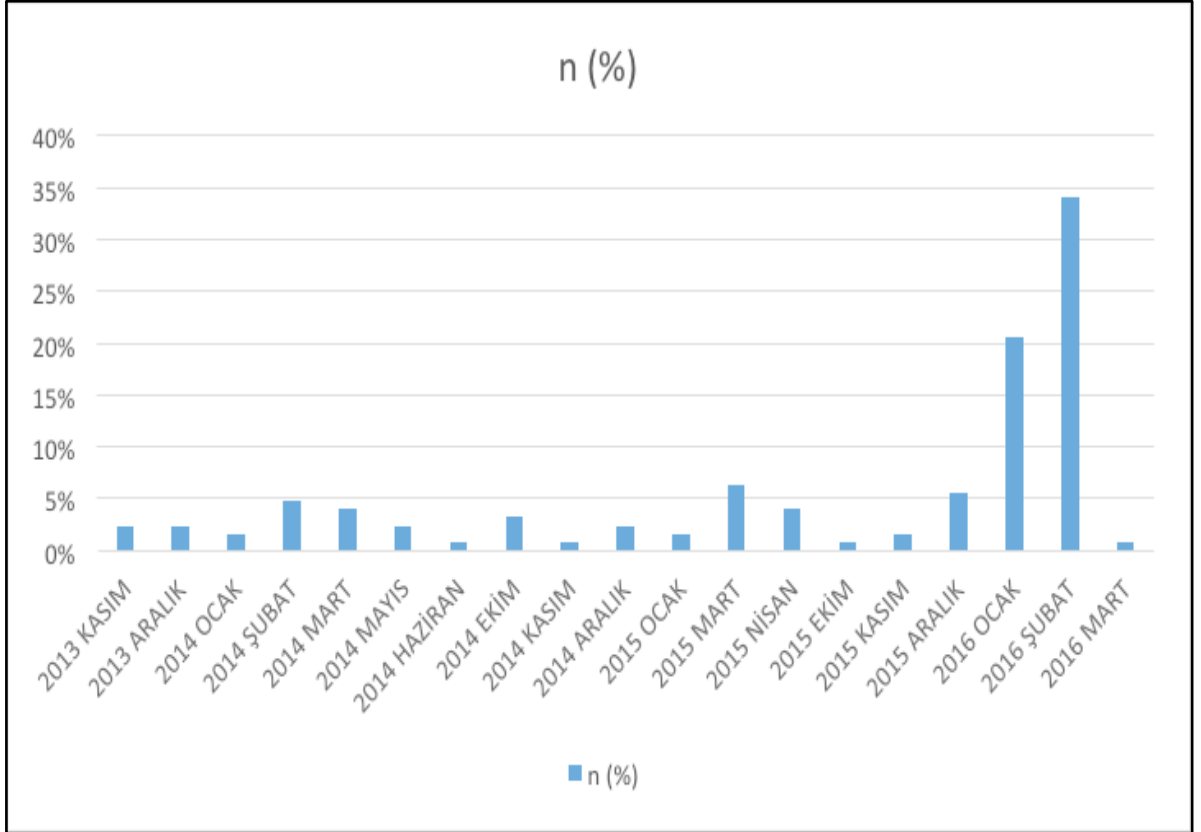
Şekil 8. Hastaların demografik özellikleri

Hastaların kliniğimize başvurdukları şehirlerin dağılımı Tablo 2’de gösterilmiştir. Hastaların büyük çoğunluğu Samsun’dan gelen hastalardan oluşmaktaydı (n=89; %70,6). Bu ili Ordu (n=17; %13,5), Amasya (n=6; %4,8), Tokat (n=4; %3,2), Giresun (n=3; %2,4) ve Çorum (n=2; %1,6) izliyordu. Bu illeri takip eden Sinop, Rize, Artvin, İstanbul ve Kastamonu’dan birer hasta geldiği tespit edildi (n=1; %0,8).

Tablo 2. Hastaların başvuru şehirleri

<b>Gelinen şehir</b>	<b>n (%)</b>
<i>Samsun</i>	89 (70,6)
<i>Ordu</i>	17 (13,5)
<i>Amasya</i>	6 (4,8)
<i>Tokat</i>	4 (3,2)
<i>Giresun</i>	3 (2,4)
<i>Çorum</i>	2 (1,6)
<i>Sinop</i>	1 (0,8)
<i>Rize</i>	1 (0,8)
<i>Artvin</i>	1 (0,8)
<i>İstanbul</i>	1 (0,8)
<i>Kastamonu</i>	1 (0,8)

Hastaların başvurduğu tarihlere ait değerlendirmeler Tablo 3'te sunulmuştur. Buna göre en yoğun hasta başvurusunun 2016 yılı içinde Şubat (n=43; %34,1) ve Ocak (n=26; %20,6) aylarında gerçekleştiği görülmüştür (Şekil 9).



Şekil 9. Başvuru tarihine göre olguların dağılımı

Tablo 3. Hastaların başvuru tarihleri

<b>Başvuru Tarihi</b>	<b>n (%)</b>
<b>2013</b>	
<i>Kasım</i>	3 (2,4)
<i>Aralık</i>	3 (2,4)
<b>Toplam</b>	6 (4,8)
<b>2014</b>	
<i>Ocak</i>	2(1,6)
<i>Şubat</i>	6 (4,8)
<i>Mart</i>	5 (4,0)
<i>Mayıs</i>	3 (2,4)
<i>Haziran</i>	1 (0,8)
<i>Ekim</i>	4 (3,2)
<i>Kasım</i>	1 (0,8)
<i>Aralık</i>	3 (2,4)
<b>Toplam</b>	25 (20)
<b>2015</b>	
<i>Ocak</i>	2 (1,6)
<i>Mart</i>	8 (6,3)
<i>Nisan</i>	5 (4,0)
<i>Ekim</i>	1 (0,8)
<i>Kasım</i>	2 (1,6)
<i>Aralık</i>	7 (5,6)
<b>Toplam</b>	25 (19,9)
<b>2016</b>	
<i>Ocak</i>	26 (20,6)
<i>Şubat</i>	43 (34,1)
<i>Mart</i>	1 (0,8)
<b>Toplam</b>	70 (55,5)
<b>Genel Toplam</b>	126 (100)

Hastaların başvuru anındaki yakınmalarına ait detaylar Tablo 4’te sunulmuştur. Yapılan değerlendirmelerde en sık başvuru şikayetinin ateş (n=42; %33,3) olduğu görülmüştür. Bunu öksürük (n=37; %29,4), solunum sıkıntısı (n=33; %26,2), nöbet geçirme (n=6; %4,8), burun akıntısı (n=4; %3,2) ve diğer yakınmalar (n=4; %3,2) izlemiştir.

**Tablo 4. Hastaların başvuru anındaki yakınmaları**

	<b>n (%)</b>
<b>Başvuru Anındaki Yakınmalar</b>	
<i>Ateş</i>	42 (33,3)
<i>Öksürük</i>	37 (29,4)
<i>Solunum sıkıntısı</i>	33 (26,2)
<i>Nöbet geçirme</i>	6 (4,8)
<i>Burun akıntısı</i>	4 (3,2)
<i>Diğer</i>	4 (3,2)

Hastaların fizik muayene bulguları Tablo 5’te sunulmuştur. Buna göre en sık muayene bulgularının ral+ronküs (n=40; %31,7), ronküs (n=30; %23,8), takipne (n=24; %19), ral (n=19; %15,1) olduğu belirlenmiştir.

**Tablo 5. Hastaların muayene bulguları**

	<b>n (%)</b>
<b>Muayene Bulguları</b>	
<i>Ral+Ronküs</i>	40 (31,7)
<i>Ronküs</i>	30 (23,8)
<i>Takipne</i>	24 (19)
<i>Ral</i>	19 (15)
<i>Bilinç değişikliği</i>	4 (3,2)
<i>Hepatomegali</i>	4 (3,2)
<i>Splenomegali</i>	4 (3,2)
<i>Submandibular LAP</i>	1 (0,8)

Hastaların posteroanterior akciğer grafisi değerlendirme sonuçları Tablo 6’da sunulmuştur. Yapılan incelemelerde 65 hastanın (%51,6) normal sınırlarda bulgulara sahip oldukları görülmüştür. Bunu 26 hastada izlenen bilateral infiltrasyon (%20,6), 13 hastada havalanma artışı (%10,3) ve 12 hastada izlenen (%9,5) infiltrasyon+atelektazi izlemiştir. Akciğer grafisinde pnömotoraks saptanan iki hasta viral ASYE tanısı ile yoğun bakımda mekanik ventilatör ile takibe alınmış solunum sıkıntıları nedeniyle çekilen grafilerinde pnömotoraks saptanmıştır. Hastalar tedavilerin ardından şifa ile taburcu olmuşlardır. Akciğer grafisine plevral effüzyon saptanan hasta ALL tanısı ile takipliydi. Multi organ yetmezliği, sepsis nedeniyle yoğun bakım takibine alındı. Yoğun bakım takibinde mekanik ventilatör desteği de alan hasta multi organ yetmezliği nedeni ile kaybedildi.

Tablo 6. Posteroanterior akciğer grafisi bulguları

<b>PA akciğer grafisi bulguları</b>	<b>n (%)</b>
<i>Normal değerlendirme</i>	65 (51,6)
<i>Bilateral infiltrasyon</i>	26 (20,6)
<i>Havalanma artışı</i>	13 (10,3)
<i>İnfiltrasyon+Atelektazi</i>	12 (9,5)
<i>İnfiltrasyon+LAP</i>	5 (4,0)
<i>Buzlu cam görünümü</i>	2 (1,6)
<i>Pnömotoraks</i>	2 (1,6)
<i>Plevral effüzyon</i>	1 (0,8)

Hastaların laboratuvar incelemelerine ait bulgular Tablo 7’de sunulmuştur. Yapılan analizlerde ortalama hemoglobin 11,3±1,6 g/dl; beyaz küre 9654,2±9419,3 U/l; lenfosit 3391,5±2172,0 U/l; eozinofil 135,4±149,6 U/l; nötrofil 4219,0±3309,4 U/l ve platelet 288593,3±187185,9 U/l olduğu tespit edilmiştir. Biyokimyasal değerlendirme sonuçları değerlendirildiğinde CRP 26,7±43,0 mg/l (0-3mg/l); AST 39,3±42,5 U/l; ALT 32,7±37,6 U/l; BUN 7,5±5,8 mg/dl ve Kreatinin 0,3±0,2 mg/dl olduğu belirlenmiştir. Kan parametreleri bu şekilde olan hastalardan 13’ünün (%10,3) lökopenik ve 21’inin



(%16,7) trombositopenik olduğu tespit edildi. Lökopenisi olan hastaların ortalama beyaz küre değerleri  $2554,6 \pm 1209,9$  Ul ve trombositopenisi olan hastaların ortalama trombosit değerleri  $101178,7 \pm 44547$  Ul idi. Lökopeni tespit edilen 14 hastanın 3'ünde ALL'ye bağlı nötropenik ateş tablosu mevcuttu. 4 hastada ise sepsis, multiorgan yetmezliği vardı. Trombositopenisi olan 21 hastanın trombositopenilerininin 3'ünde ALL'ye, 11'inde sepsis, dissemine intravasküler koagülopati tablosuna sekonder olduğu tespit edilmiştir. Kalan 7 olguda trombositopeni altta yatan herhangi bir hastalığa veya sepsis tablosuna bağlı olmadan gelişmiştir ve bu 7 hasta şifa ile taburcu olurken trombositopenileri düzelmiştir.

Tablo 7. Hastaların laboratuvar bulguları

	Ort±SS
<b>Tam kan sayımı</b>	
<i>Hemoglobin(g/dl)</i>	11,3±1,6
<i>Beyaz küre(Ul)</i>	9654,2±9419,3
<i>Lenfosit(Ul)</i>	3391,5±2172,0
<i>Eozinofil(Ul)</i>	135,4±149,6
<i>Nötrofil(Ul)</i>	4219,0±3309,4
<i>Platelet(Ul)</i>	288593,3±187185,9
<b>Biyokimya</b>	
<i>CRP(mg/l)</i>	26,7±43,0
<i>AST(U/l)</i>	39,3±42,5
<i>ALT(U/l)</i>	32,7±37,6
<i>BUN(mg/dl)</i>	7,5±5,8
<i>Kreatinin(mg/dl)</i>	0,3±0,2

Hastaların kan ve idrar kültürlerinde üreme olup olmamasına göre gerçekleştirilen değerlendirmelerde toplam 11 hastanın kan kültüründe, 3 hastanın ise idrar kültürlerinde üreme olduğu tespit edilmiştir. Bu kültür pozitif hastalarda yapılan değerlendirmelerde ortalama yaşın  $60,2 \pm 65,4$  ay olduğu, 10 hastanın erkek (%71,4) ve 4 hastanın da kız (%28,4) oldukları belirlenmiştir.

Altmış altı (%52,4) hastadan kan ve/veya idrar kültürü yollanmıştır. Elli iki hastadan kan kültürü alınmış (%41,3), bu hastaların 11'inde (%8,8) üreme saptanmıştır. İdrar kültürü 28 (%22,2) hastadan alınmış ve 3 hastanın (%2,4) idrar kültüründe üreme saptanmıştır. Kan kültüründe üreme izlenen 4 hastada (%3,2) Staphylococcus epidermidis (*S. epidermidis*), 3 hastada (%2,4) GSBL (-)Klebsiella, 2 hastada (%1,6) Candida albicans (*C. albicans*) ve birer hastada (%0,8) Acinetobacter baumannii (*A. baumannii*) ve Pseudomonas aeruginosa (*P. aeruginosa*) izole edilmiştir. İdrar kültüründe üreme olan hastalardan ikisinde GSBL (+) E. Coli (%1,6) ve birinde Candida tropicalis (%0,8) üremiştir.

Kan veya idrar kültürlerinde üremesi olan 14 hastanın 9'unda santral venöz kateter, 8'inde ise idrar sondası mevcuttur. Kültüründe üreme olan 14 hastanın 8'i yoğun bakımda takip edilmiş ve tamamı solunum desteği almıştır. Kateteri bulunan 9 hastanın 6'sında kan kültüründe üreme saptanmıştır. Kan kültüründe üreme yatışlarının ortalama 6. günündedir. Kan kültüründe üreme olan hastalarda saptanan altta yatan hastalıklar ALL (2), MMR-Epilepsi (2), Ağır kombine immün yetmezlik (1), KBY (1)'dir. İdrar kültüründe üremesi bulunan sondalı hasta sayısı 2'dir. İdrar kültüründe üremeler hastaların yatışlarının ortalama 3. gününde olmuştur. İdrar kültüründe üreme olan 3 hastanın 1'inde altta yatan hastalık olarak KBY mevcutken diğer 2 hastada altta yatan hastalık yoktur. Kültürlerinde üreme bulunan hastaların kan parametreleri değerlendirildiğinde ortalama beyaz küre değerlerinin  $22698.6 \pm 35573.8$  U/l, nötrofil değerlerinin  $5177.1 \pm 2118.3$  U/l ve CRP değerlerinin  $12 \pm 8.6$  mg/l olduğu belirlenmiştir. Kan kültüründe üreme olan ancak yoğun bakım yatışı olmayan 5 hastanın 3'ünde *S.epidermidis*, birinde *C.albicans*, birinde de GSBL negatif Klebsiella üremesi saptanmıştır. Bu hastalardan ikisinde altta yatan hastalık mevcuttur (ALL ve MMR-Epilepsi). Kan kültüründe üremesi olan ancak yoğun bakım yatışı olmayan 5 hastanın idrar sondası ve kateteri yoktur. İdrar kültüründe üreme olan ancak yoğun bakım yatışı olmayan bir hastanın idrar kültüründe GSBL (+) E. coli saptanmıştır. Bu hasta KBY tanılıdır ve idrar sondasıyla takip edilmiştir. Kan veya idrar kültüründe üreme olan ancak altta yatan hastalığı olmayan 3 hastanın ise viral ASYE semptomlarıyla yatışı yapılmıştır.

ALL tanısı olan 2 hasta ile MMR-Epilepsi ve Ağır kombine immün yetmezlik tanılı hastalar kaybedilmişlerdir. ALL tanılı 2 hasta hastaneye nötropenik ateş tablosu ile başvurmuş, takiplerinde gelişen multiorgan yetmezliği nedeniyle kaybedilmişlerdir. İdrar kültüründe üreme olan KBY tanılı hasta ise takibinde gelişen multiorgan yetmezliğine bağlı keybedilmiştir.

Hastaların kültür sonuçlarının dağılımı Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8. Hastaların kültür sonuçları

	<b>n (%)</b>
<i>Kan veya idrar kültürü alınan</i>	66 (52,4)
<i>Hiç kültür alınmayan</i>	60 (47,6)
<i>Kan Kültürü Alınan</i>	52 (41,3)
<i>Kan kültüründe üreme olmayan</i>	41 (32,5)
<i>Kan kültüründe üreme olan</i>	11 (8,8)
<i>S. epidermidis</i>	4 (3,2)
<i>GSBL (-) Klebsiella</i>	3 (2,4)
<i>C. albicans</i>	2 (1,6)
<i>A. baumannii</i>	1 (0,8)
<i>P. aeruginosa</i>	1 (0,8)
<i>İdrar kültürü alınan</i>	28 (22,2)
<i>İdrar kültüründe üreme olmayan</i>	25 (19,8)
<i>İdrar kültüründe üreme olan</i>	3 (2,4)
<i>GSBL (+) E. coli</i>	2 (1,6)
<i>C. tropicalis</i>	1 (0,8)

Hastaların nazofaringeal örneklerinde tespit edilen viral etkenlerin dağılımı Tablo 9’da özetlenmiştir. Buna göre tek başına en sık tespit edilen ajanın RSV olduğu görülmüştür (n=36; %28,3). Bunu izleyen influenza ise 32 hastada izole edilmiştir (%25,2). İnfluenza alt tipleri değerlendirildiğinde 27 hastada İnfluenza A [15 hastada (%11,7) H1N1, 9 hastada (%7,1) H3N2], 5 hastada (%3,9) influenza B saptanmıştır. Üç hasta (%2,4) influenza A olarak bildirilmiştir. Diğer etken ajanlar ise Rinovirüs (n=11; %8,7), HMPV (n=9; %7,1), Korona (n=8; %6,3), Parainfluenza (n=8; %6,3),

İnfluenzaB-RSV (n=5; %4), İnfluenza A-Adeno (n=4; %3,2), ikişer hastada görülen (%1,6) Adeno, Korona-RSV, H1N1-HBOV, İnfluenza A-HMPV ve birer hastada tespit edilen (%0,8) Korona-Adeno, Korona-HBOV, Korona-Parainfluenza, Korona-Rino ve İnfluenza-Parainfluenza olmuştur. Tek etken saptanan hasta sayısı 106 (%84,1) ikili etken saptanan hasta sayısı 20 (%15,8)'dir.

Tablo 9. Hastalarda tespit edilen etken ajanlar

<b>Etken Ajan</b>	<b>n (%)</b>
<i>RSV</i>	36 (28,3)
<i>İnfluenza</i>	32 (25,2)
<i>H1N1</i>	15 (11,7)
<i>H3N2</i>	9 (7,1)
<i>İnfluenza B</i>	5 (3,9)
<i>İnfluenza A</i>	3 (2,4)
<i>Rinovirüs</i>	11 (8,7)
<i>HMPV</i>	9 (7,1)
<i>Koronavirüs</i>	8 (6,3)
<i>Parainfluenza</i>	8 (6,3)
<i>İnfluenza B-RSV</i>	5 (4,0)
<i>İnfluenza A-Adeno</i>	4 (3,2)
<i>Adeno</i>	2 (1,6)
<i>Korona-RSV</i>	2 (1,6)
<i>H1N1-HBOV</i>	2 (1,6)
<i>İnfluenza A-HMPV</i>	2 (1,6)
<i>Korona-Adeno</i>	1 (0,8)
<i>Korona-HBOV</i>	1 (0,8)
<i>Korona-Parainfluenza</i>	1 (0,8)
<i>Korona-Rinovirüs</i>	1 (0,8)
<i>İnfluenza A-Parainfluenza</i>	1 (0,8)

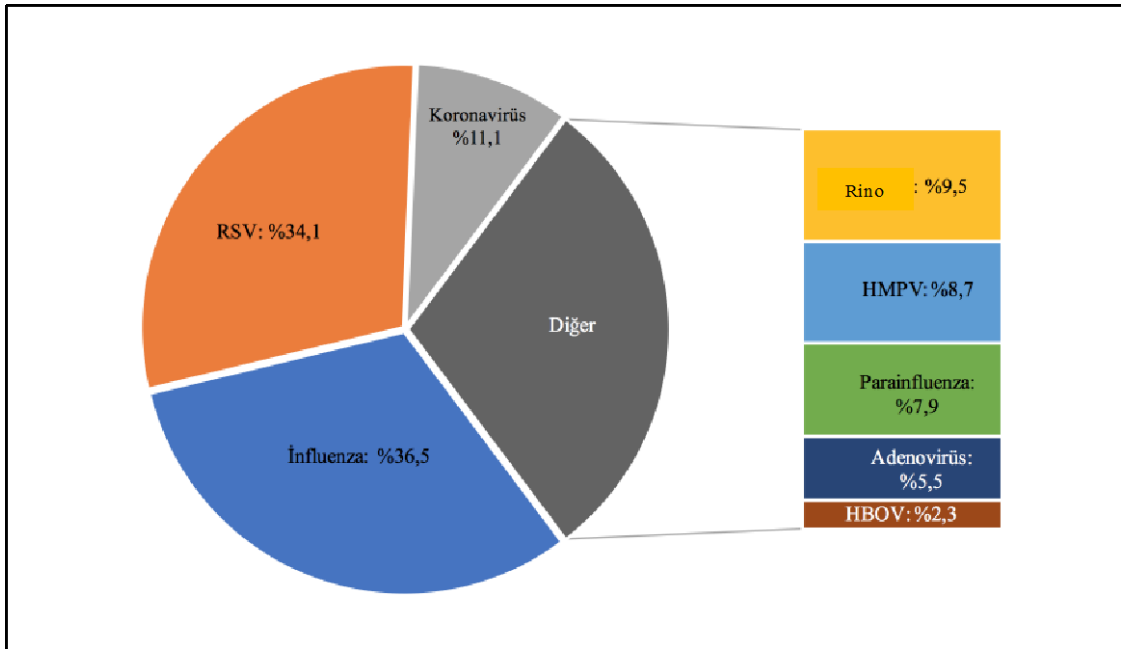
*RSV: Respiratuar Sinsityal Virüs; H1N1: Hemaglutinin 1 Nöraminidaz 1; H3N2: Hemaglutinin 3 Nöraminidaz 2; HMPV: Human Metapnömovirüs; HBOV: Human Bokavirüs*

Hastalarda ikili etken saptananlar da birlikte değerlendirildiğinde en sık rastlanılan virüsler sırasıyla İnfluenza (%36,5), RSV (%37,1), Koronavirüs (%11,1)'tür. (Şekil 10). Tablo 10'da toplam viral etkenin hasta sayısından fazla olmasının nedeni bir hastada birden fazla viral etkenin saptanabilmesidir.

Tablo 10. Hastalarda tek ve çoklu etkenler birlikte değerlendirildiğindetespit edilen etken ajanlar

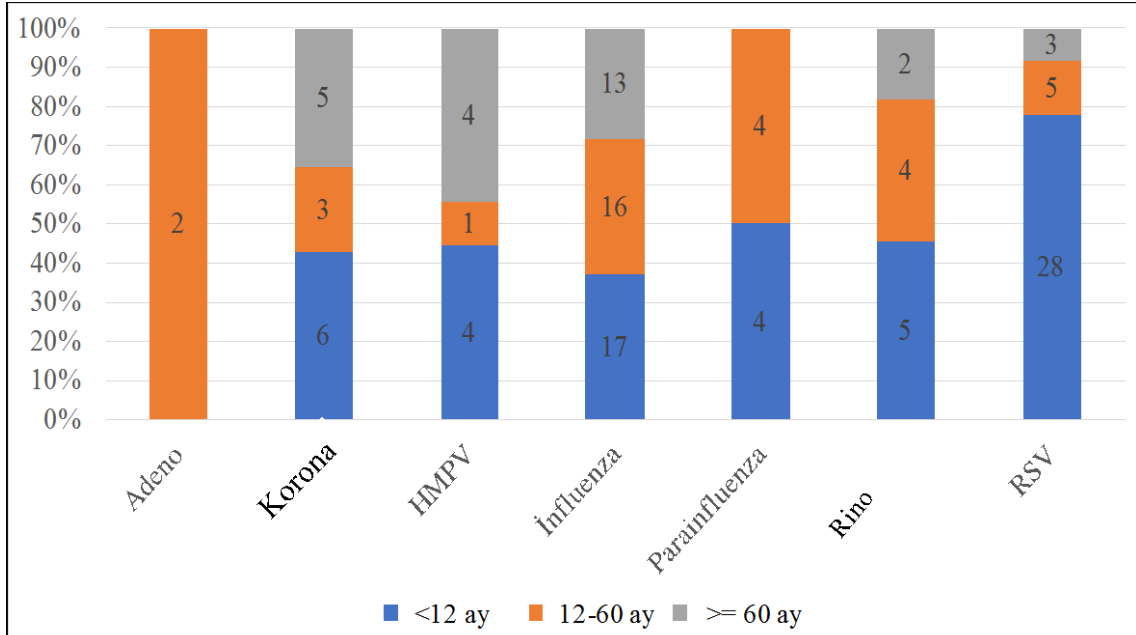
Etken Ajan	n (%)
<i>İnfluenza</i>	46 (36,5)
<i>RSV</i>	43 (34,1)
<i>Koronavirüs</i>	14 (11,1)
<i>Rinovirüs</i>	12 (9,5)
<i>HMPV</i>	11 (8,7)
<i>Parainfluenza</i>	10 (7,9)
<i>Adenovirüs</i>	7 (5,5)
<i>HBOV</i>	3 (2,3)

*RSV: Respiratuar Sinsityal Virüs; HMPV: Human Metapnömovirüs; HBOV: Human Bokavirüs*



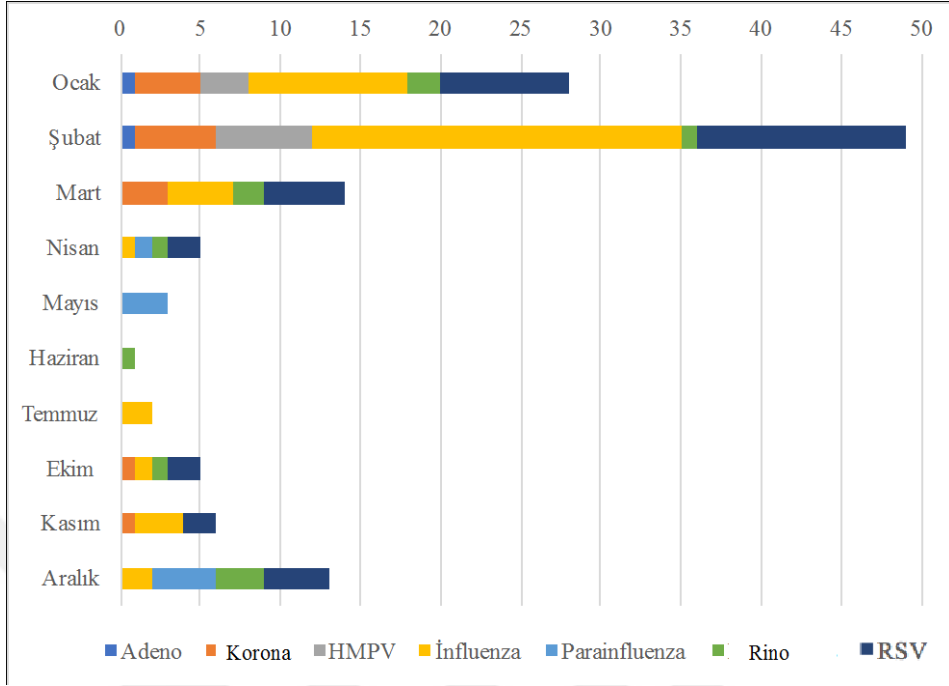
Şekil 10. Hastalarda en sık tespit edilen etken ajanlar

Hastalarda tespit edilen etken ajanları yaş gruplarına göre dağılımı Şekil 11’de özetlenmiştir. Buna göre 1 yaşın altındaki çocuklarda en sık RSV görüldüğü, 5 yaş üstü çocuklarda ise en sık HMPV ve koronavirüsün görüldüğü, influenza virüsün ise tüm yaş gruplarında benzer görüldüğü saptandı.



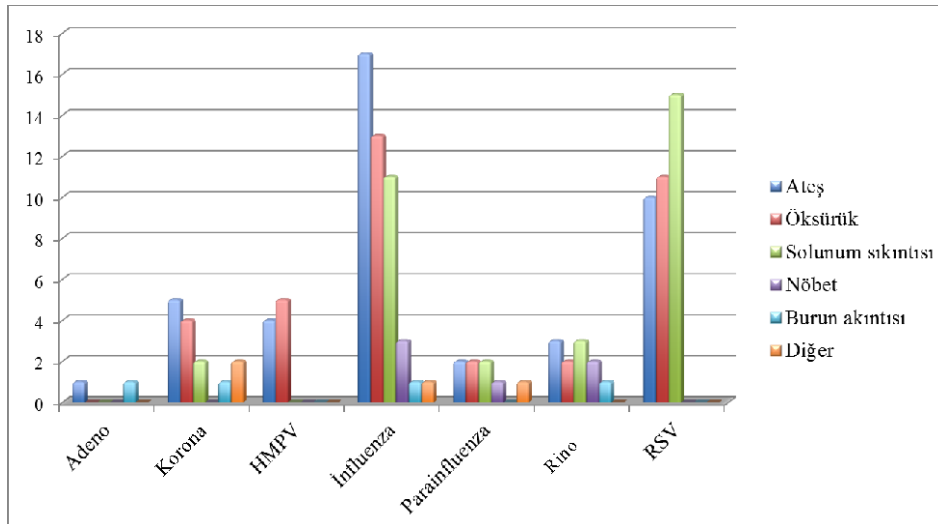
Şekil 11. Yaş gruplarına göre etken ajanların dağılımı

Başvuru aylarına göre etken ajan dağılımı Şekil 12’de sunulmuştur. Buna göre Ocak ve Şubat aylarında başvuru sayılarının en fazla olduğu ve bu aylarda influenza’nın en sık tespit edilen etken ajan olduğu görülmüştür.



Şekil 12. Aylara göre etken ajanların dağılımı

Çalışmada tespit edilen etken ajanlara göre bulguların dağılımı Şekil 13'te gösterilmiştir. Buna göre influenza enfeksiyonlarında ateş %40, öksürük %37, solunum sıkıntısı %35 oranında izlenirken, RSV enfeksiyonlarında da bu oranlar benzer şekilde ateş varlığı için %25, öksürük için %33 ve solunum sıkıntısı için %42 olarak tespit edilmiştir.



Şekil 13. Etken ajana göre bulguların dağılımı

Çalışmada tespit edilen etkenlere göre ortalama görülme yaşları Tablo 11’de özetlenmiştir. Buna göre RSV ortalama 14 ayda, influenza 39,5 ayda, HMPV 63,4 ayda, koronavirüs 76 ayda görüldüğü saptanmıştır.

Tablo 11. Etken ajanların görüldükleri hastaların yaş dağılımı

Etken Ajan	Yaş (Ay)	
	Ortalama	Standart Sapma
<i>RSV</i>	14,1	24,5
<i>İnfluenza</i>	39,5	41,2
<i>Rino</i>	34,7	44
<i>HMPV</i>	63,4	75,4
<i>Korona</i>	76	71,7
<i>Parainfluenza</i>	16,8	9,6
<i>İnfluenza-RSV</i>	34,6	41,2
<i>İnfluenza-Adeno</i>	48,3	45,5
<i>Adeno</i>	25	1,4
<i>Korona-RSV</i>	4	0
<i>İnfluenza-HBOV</i>	12,5	2,1
<i>İnfluenza-HMPV</i>	80	110,3
<i>Korona-Adeno</i>	12	-
<i>Korona-HBOV</i>	13	-
<i>Korona-Parainfluenza</i>	210	-
<i>Korona-Rino</i>	7	-
<i>İnfluenza-Parainfluenza</i>	24	-

Tüm hasta grubunun hastanede ortalama yatış süresi 14,4 gündür. Ortalama semptom süresi 6,5 gündür. Otuz yedi hasta (%29,3) yoğun bakımda yatmıştır. Yirmi sekiz hasta mekanik ventilatör (%22), 5 hasta noninvaziv maske (%3,9), 3 hasta hood (%2,4), 1 hasta bubble (%0,8) ile oksijen desteği almıştır. Yoğun bakım hastalarının ortalama yatış süresi 29,1 gündür. Yoğun bakımda yatan 37 hastanın 9’unda altta yatan



hastalık mevcuttur. Bunlar sırasıyla MMR, Epilepsi (4), ALL (3), KBY (1) ve Ağır kombine immün yetmezlik (1)'tir. Yoğun bakımda yatan 8 hastanın kültüründe üreme olmuştur. Bunlardan ikisinin idrar kültüründe, 6'sının kan kültüründe üreme saptanmıştır. İdrar kültüründe üreme olan hastaların idrar sondası mevcuttur. Bu hastaların biri altta yatan hastalık olarak KBY tanılıdır. Kan kültüründe üreme olan 6 hastanın ise 4'ünde kateter mevcutken 3'ünde idrar sondası vardır.

Hasta grubunun prognozu değerlendirildiğinde (Tablo 12) 116 hastanın şifa ile taburcu oldukları (%92,1), 10 hastanın kaybedildiği (%7,9) belirlenmiştir. Hastaların ölüm nedenleri değerlendirildiğinde multiorgan yetmezliği (n=10; %7,9) olduğu görülmüştür.

Tablo 12. Hastalarda prognoz

	<b>n (%)</b>
<b>Prognoz</b>	
<i>Şifa ile taburcu</i>	116 (92,1)
<i>Exitus</i>	10 (7,9)
<b>Exitus nedenleri</b>	
<i>Multiorgan yetmezliği</i>	10 (7,9)

Yoğun bakımda kalan hastaların demografik özellikleri incelendiğinde 37 hastanın ortalama yaşlarının 26,4±41,6 ay olduğu, bu hastaların 25'inin erkek (%67,6) ve 12'sinin kız (%32,4) olduğu tespit edilmiştir. Yoğun bakıma yatırılan ve yatırılmayan hastaların yaş (p=0,061) ve cinsiyet (p=0,236) dağılımlarının istatistiksel olarak anlamlı fark göstermediği tespit edilmiştir. Yoğun bakımda yatan hastalardan altta yatan nedenleri bulunanlar değerlendirildiğinde MMR-Epilepsi (4), ALL (3), KBY (1), Ağır kombine immün yetmezlik (1) saptandı. Yoğun bakımda yatan hastaların 15'inin hastane içinde başka bir serviste yattıktan sonra genel durum bozukluğu ve solunum sıkıntısı nedeniyle buraya transfer oldukları, 22 hastanın ise doğrudan yoğun bakım servisine yatışlarının yapıldığı tespit edilmiştir. Hastanede bir başka serviste yatmakta iken yoğun bakıma transfer olan 15 hastanın 10'u ASYE, 2'si

ALL'ye bağlı ntrogenik ateş, biri ağır kombine immün yetmezliğe bağlı sepsis, biri KBY'ye bağlı kreatin yüksekliği, biri epilepsiye bağlı tekrarlayan nöbetler nedeniyle yatırılmıştır. Sonrasında bu hastaların 9'u multiorgan yetmezliği diğerleri artan solunum sıkıntısı nedeniyle yoğun bakıma transfer olmuştur.

Hastaların yoğun bakım tedavileri ile ilgili genel bilgiler Tablo 13'te gösterilmiştir. Hastaların ortalama semptom süresi  $8,5\pm 1,8$  gün , hastaların ortalama yoğun bakımda yatış sürelerinin  $29,1\pm 41,2$  gün olduğu, en sık yatış nedeninin ise solunum sıkıntısı olduğu ( $n=23$ ; % 62,1) görülmüştür. Hastaların %70'ine solunum desteği verilmez iken ( $n=89$ ), 37 hastaya ortalama  $18\pm 33,9$  saat solunum desteği verilmiştir. Verilen solunum desteği dağılımının mekanik ventilatör ( $n=28$ ; %22), noninvaziv maske ( $n=5$ ; %3,9), hood ( $n=3$ ; %2,4) ve bubble ( $n=1$ ; %0,8) olduğu görülmüştür.

Tablo 13. Hastaların yoğun bakım tedavisi ile ilgili bilgileri

	<b>n (%)</b>
<b>Ortalama semptom süresi</b>	$8,5\pm 1,8$
<b>Yoğun bakım yatışı</b>	
<i>Yok</i>	89 (70,6)
<i>Var</i>	37 (29,4)
<i>Yoğun bakımda ortalama yatış süresi</i>	$29,1\pm 41,2$
<b>Yatış nedenleri</b>	
<i>Solunum sıkıntısı</i>	23 (62,1)
<i>Sepsis+Multiorgan yetmezliği</i>	14(37,8)
<b>Solunum desteği</b>	
<i>Yok</i>	97 (77,0)
<b>Var</b>	
<i>Mekanik ventilatör</i>	28 (22)
<i>Noninvaziv maske</i>	5 (3,9)
<i>Hood</i>	3 (2,4)
<i>Bubble</i>	1 (0,8)
<i>Ortalama solunum desteği süresi</i>	$18\pm 33,9$

Yoğun bakımda yatan hastaların başvuru anındaki yakınmaları incelendiğinde en sık solunum sıkıntısı (n=24; %64,8), ateş (n=10; %33,7) ve öksürük (n=3; %8,1) tespit edilmiştir (Tablo 14).

Tablo 14. Hastaların başvuru anındaki yakınmaları

<b>Başvuru Anındaki Yakınmaları</b>	<b>Var</b>
	<b>n (%)</b>
<i>Solunum sıkıntısı</i>	24 (64,8)
<i>Ateş</i>	10 (33,7)
<i>Öksürük</i>	3 (8,1)
<i>Nöbet</i>	2 (5,4)

Yoğun bakım yatışı yapılan hastaların en sık muayene bulgularını takipne (n=16; %43,2), ral (n=6; %16,2), ral+ronküs (n=6; %16,2) ve ronküs (n=4; %10,8) oluşturmuştur.

Hastaların PA akciğer grafisi değerlendirmelerinde en sık tespit edilen bulgular bilateral infiltrasyon (n=17; %45,3), infiltrasyon+atelektazi (n=9; %24,3) ve havalanma artışıdır (n=9; %24,3).

Yoğun bakımda yatan hastaların idrar ve kan kültürü sonuçları değerlendirildiğinde tüm hastalardan kan kültürü, 20 hastadan ise idrar kültürü gönderildiği tespit edilmiştir. Kan kültürü gönderilen 37 hastanın 6'sında üreme saptanmıştır. İdrar kültürü gönderilen 20 hastanın ise 2'sinin idrar kültüründe üreme saptanmıştır. Hastaların kan kültürlerinde en sık *S. epidermidis* (n=2; %5,4) ve GSBL (-) *Klebsiella* (n=2; %5,4) izole edildiği, idrar kültürlerinde ise birer hastada GSBL (+) *E. coli* ve *C. tropicalis* ürediği görülmüştür (Tablo 15).

Yoğun bakımda yatıp idrar kültüründe üreme olan 2 hastanın idrar sondası mevcuttur. Bu hastalardan 1'i KBY nedeniyle takipliyken diğerinde altta yatan hastalık yoktur. Kan kültüründe üreme olan 6 hastanın 4'ünde kateter mevcuttur. Kan kültüründe üreme olan 6 hastanın 2'si ALL, 1'i MMR-Epilepsi, 1'i Ağır kombine immün yetmezlik tanılıdır. Yoğun bakımda yatan idrar veya kan kültüründe üreme olan

8 hastadan 4'ü kaybedilmiştir. Bunlardan 3'ünün altta yatan hastalığı mevcuttur (2'si ALL, birisi Ağır kombine immün yetmezlik).

Tablo 15. Yoğun bakımda yatan hastaların kültür sonuçları

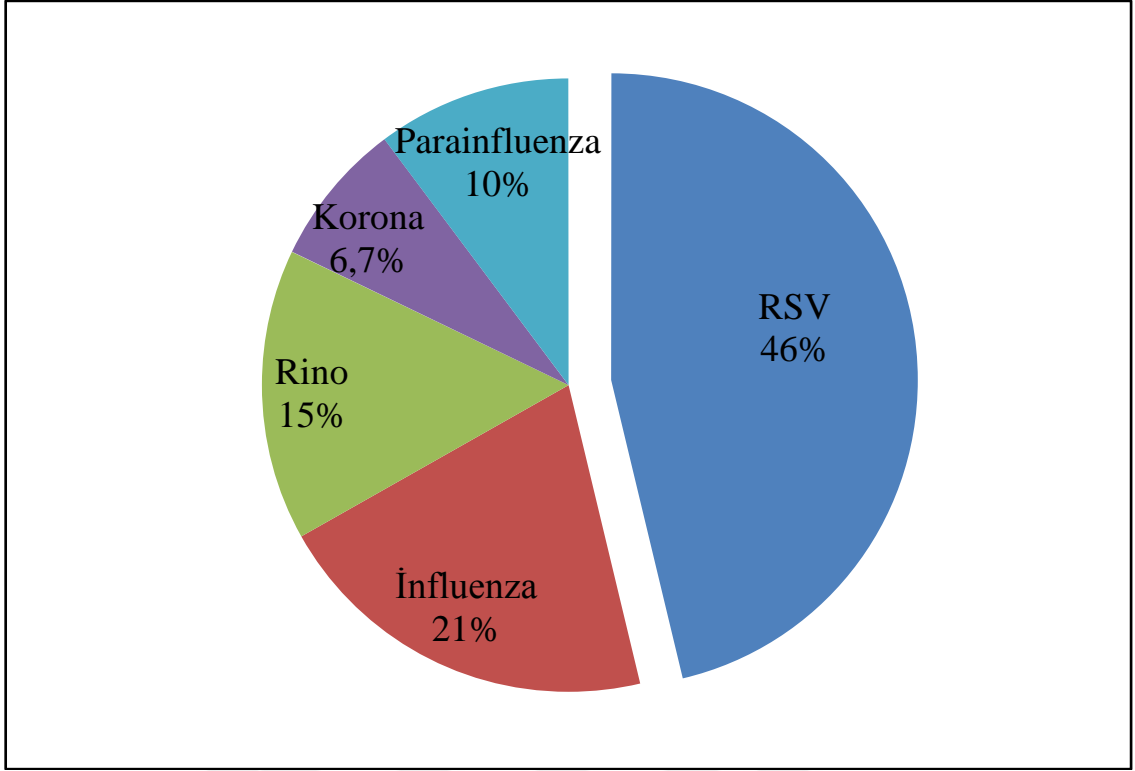
	<u>n (%)</u>
<b>Kültür sonuçları</b>	
<i>Kan kültüründe Üreme Yok</i>	31 (83,8)
<i>İdrar Kültüründe Üreme Yok</i>	18 (48,6)
<b>Üreme Var</b>	
<b><i>Kan Kültürü</i></b>	
<i>S. epidermidis</i>	2 (5,4)
<i>GSBL (-) Klebsiella</i>	2 (5,4)
<i>C. albicans</i>	-
<i>A. baumannii</i>	1 (2,7)
<i>P. aeruginosa</i>	1 (2,7)
<b><i>İdrar Kültürü</i></b>	
<i>GSBL (+) E. Coli</i>	1 (2,7)
<i>C. tropicalis</i>	1 (2,7)

Yoğun bakımda yatan hastalarda tespit edilen etken ajanlar Tablo 16’da sunulmuştur. Buna göre en sık tespit edilen ajanın RSV (n=17; %45,9) olduğu ve bunu influenza (n=7; %18,9) ve Rinovirüsün (n=6; %16,2) izlediği tespit edilmiştir (Şekil 14).

Tablo 16. Hastalarda tespit edilen etken ajanlar

Etken Ajan	Yoğun Bakım Yatışı	
	Var	Yok
	n (%)	n (%)
<i>RSV</i>	17 (45,9)	19 (21,3)
<i>İnfluenza</i>	7 (18,9)	25 (28,1)
<i>H1N1</i>	2 (5,4)	13 (14,6)
<i>H3N2</i>	3 (8,1)	6 (6,7)
<i>İnfluenza B</i>	2 (5,4)	3 (3,4)
<i>İnfluenza A</i>	-	3 (3,4)
<i>Rino</i>	6 (16,2)	5 (5,6)
<i>HMPV</i>	-	9 (10,1)
<i>Korona</i>	2 (5,4)	6 (6,7)
<i>Parainfluenza</i>	3 (8,1)	5 (5,6)
<i>İnfluenza-RSV</i>	-	5 (5,6)
<i>İnfluenza-Adeno</i>	-	4 (4,5)
<i>Adeno</i>	-	2 (2,2)
<i>Korona-RSV</i>	1 (2,7)	1 (1,1)
<i>İnfluenza-HBOV</i>	-	2 (2,2)
<i>İnfluenza-HMPV</i>	-	2 (2,2)
<i>Korona-Adeno</i>	-	1 (1,1)
<i>Korona-HBOV</i>	-	1 (1,1)
<i>Korona-Parainfluenza</i>	-	1 (1,1)
<i>Korona-Rino</i>	-	1 (1,1)
<i>İnfluenza-Parainfluenza</i>	1 (2,7)	-

*RSV: Respiratuar Sinsityal Virüs; H1N1: Hemaglutinin 1 Nöraminidaz 1; H3N2: Hemaglutinin 3 Nöraminidaz 2; HMPV: Human Metapnömovirüs; HBOV: Human Bocavirüs*



Şekil 14. Yoğun bakımda yatan hastalarda tespit edilen etken ajanlar

Yoğun bakım hastalarının antiviral tedavi alma durumları değerlendirildiğinde 13 hastanın almadığı (%35,1) ve 24 hastanın ise antiviral tedavi aldıkları (%64,9) görülmüştür.

Yoğun bakım hastalarının prognozları değerlendirildiğinde, 29 hastanın şifa ile taburcu olduğu (%78,4), 8 hastanın kaybedildiği (%21,6) görülmüştür. Bu hastalarda en sık ölüm nedeninin multiorgan yetmezliği olduğu belirlenmiştir (n=8; %21,6). Yoğun bakımda yatan hastalara ait demografik ve klinik özellikler Tablo 17'de özetlenmiştir. Yoğun bakım ünitesine yatışı gerekmeyen hastalar şifa ile taburcu olmuştur. İki olgu (ALL, MMR-Epilepsi) yoğun bakım ünitesinde yer olmaması ve sevk edilememeleri nedeni ile hematoloji-onkoloji ve genel serviste entübe olarak izlenmiş ancak kaybedilmişlerdir.

Tablo 17. Yoğun bakımda yatan ve yatmayan hastalara ait demografik ve klinik özellikler

	Yoğun Bakım Yatışı Olanlar(n=37)	Yoğun Bakım Yatışı Olmayanlar(n=89)
Yaş (ay)	26,4±41,6	37,8±49,4
Cinsiyet (E/K)	2,0	1,3
<b>Laboratuvar</b>		
Hemoglobin (g/dL)	11,7±2,1	11,1±1,4
Beyaz küre (Bin/µL)	3700,5±2261,4	3263±2133,6
Lenfosit (Bin/µL)	160,8±151,6	124,8±148,3
Notrofil (Bin/µL)	4072,7±3342,7	4279,9±3312,6
CRP (mg/L)	29,1±43,8	25,7±42,9
<b>En sık saptanan etkenler (p= 0,072)</b>		
RSV	17 (%45,9)	19 (%21,3)
İnfluenza	7 (%18,9)	25 (%28,1)
Rino	6 (%16,2)	5 (%5,6)
Kaybedilen	8 (%21,6)	2 (%2,2)*
Ortalama yatış süresi (gün)	29,1	8,4
<b>Altta yatan hastalığı olanlar</b>		
Epilepsi	4	1
ALL	3	1
KBY	1	1
Ağır Kombine İmmün Yetmezlik	1	-
Diğer	-	2
Kültür pozitifliği	8 (%21,6)	6 (%6,7)

\*Buldukları serviste entübe izlenmişlerdir.

Hastaların antiviral tedavi alma durumları değerlendirildiğinde 17 hastanın herhangi bir antiviral tedavi almadığı (%13,5), 109 hastanın ise (%86,5) antiviral tedavi aldıkları görülmüştür (Tablo 18).

Tablo 18. Hastaların antiviral tedavi alma durumu

Antiviral Tedavi	n (%)
Almamış	17 (13,5)
Almış	109 (86,5)

Hastalarda kullanılmış olan antimikrobiyal preparatların dağılımları Tablo 19’de özetlenmiştir. Tespit edilen bulgulara göre 11 hastanın antimikrobiyal tedavi almadıkları (%8,8) görölmüştür. Tespit edilen antimikrobiyal ajanlardan ise en sık klaritromisin (n=31; %24,6) ve SAM+klaritromisin kombinasyonunun kullanıldığı (n=14; %11,1), bunları Sefotaksim+Klaritromisin (n=14; %11,1), SAM (n=11; %8,8) takip ettiği tespit edilmiştir.

Tablo 19. Hastaların aldığı antimikrobiyal tedaviler

<b>Antimikrobiyal tedavi</b>	<b>n (%)</b>
<i>Almamış</i>	11 (8,8)
<b><i>Almış</i></b>	
<i>Klaritromisin</i>	31 (%24,6)
<i>Sülbaktam ampisilin+Klaritromisin</i>	20 (15,8)
<i>Sefotaksim+Klaritromisin</i>	14 (11,1)
<i>Sülbaktam ampisilin</i>	11 (8,7)
<i>Vankomisin+Meropenem</i>	10 (7,9)
<i>Teikoplanin+Meropenem</i>	10 (7,9)
<i>Seftriakson</i>	7 (5,6)
<i>Klaritromisin+seftriakson</i>	4 (3,2)
<i>Sefotaksim+Klaritromisin+flukanazol</i>	4 (3,2)
<i>Amikasin</i>	2 (1,6)
<i>Teikoplanin+İmipenem+flukanazol</i>	1 (0,8)
<i>Teikoplanin+piperasilin tazobaktam</i>	1 (0,8)

Yirmi iki hastaya geniş spektrumlu antibiyotikler olan vankomisin, imipenem, teikoplanin, piperasilin tazobaktam antibiyotiklerinden en az biri tedavi olarak verilmiştir. Bu hastalardan 18’i yoğun bakımda takip edilmiştir ve tamamı solunum desteği almıştır. Solunum desteği alma süreleri ortalama 15,5 gündür. Yirmi iki hastanın 8’inde altta yatan hastalık mevcuttur. Bu hastalıklar sırasıyla ALL (3), MMR-Epilepsi (3), Ağır kombine immün yetmezlik (1), KBY (1) dir. Bu hastalardan 18’inin yatışı



viral alt solunum yolu enfeksiyonuna bağlı nedenlerle yapılmıştı. Takiplerinde multiorgan yetmezliği sepsis gelişmesi (5), ciddi solunum sıkıntısı gelişmesi (3), idrar (2) ve kan (5) kültüründe üreme olması gibi nedenlerle daha geniş spektrumlu antibiyotiklere geçilmiştir. Kan kültüründe üreme gelen hastaların 3'ünde GSBL negatif Klebsiella, birinde P. Aeriginosa, birinde S. epidermidis saptanmıştır. İdrar kültüründeki üremelerin ikisinde GSBL pozitif E. coli'dir. ASYE semptomlarıyla yatışı yapılmayan diğer 4 hastanın 3' ALL'ye bağlı ntopenik ateş biri Ağır kombine immün yetmezliğe bağlı sepsis nedeni ile hastanede takibe alınmıştır. Bu hastalara yatışlarından itibaren geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi başlanmıştır.

Ondört hastada altta yatan hastalık saptanmıştır. Bunlar; MMR-Epilepsi (5), ALL (4), KBY (2), Ağır kombine immün yetmezlik (1), otoimmün hepatit (1), Fallot tetralojisi (1)'dir. Altta yatan bir hastalığı olanların 4'ünün (%28,5) başvuru anında takipnesinin olduğu tespit edilmiş, bunu ral (n=2; %14,3) ve takipnenin (n=2; %14,3) izlediği belirlenmiştir.

Bu hastaların 8'i (%57,1) şifa ile taburcu olmuş, 6'sı ise (%42,8) lmştir. Hastaların lm nedenleri değerlendirildiğinde hastaların Multiorgan yetmezliği nedeniyle ldğu belirlenmiştir.

Çalışmada değerlendirilen hastalardan 10'u takipler esnasında kaybedilmiştir. Bu hastaların ortalama yaşlarının 47,2±50,4 ay olduğu ve 5'inin erkek (%50), 5'inin ise kız (%50) olduğu grlmştir. Ölen ve lmeyen hastaların yaş (p=0,071) ve cinsiyet (p=0,524) dağılımlarının istatistiksel olarak anlamlı fark göstermediği tespit edilmiştir.

Kaybedilen 10 hastanın 8'i yoğun bakımda takip edilmiştir. Bu hastaların 6'sında altta yatan hastalık mevcuttur. Bu hastalıklar sırasıyla ALL (3) , MMR-Epilepsi (1) , KBY (1) ve Ağır kombine immün yetmezlik (1)'dir. Kaybedilen hastalardan yoğun bakımda yer olmaması nedeni ile takip edilemeyen 2 hastanın biri ALL tanısıyla ocuk Hematoloji servisinde takip edilmiştir. Başvuru yakınması ateş olan hastanın başvuru sırasında ntopenisi de mevcuttur. Hasta sepsise bağlı multiorgan yetmezliği nedeniyle exitus olmuştur. Diğer hasta ise epilepsi tanısı ile ocuk Genel serviste takip edilmiş hastaneye epilepsiye bağlı nöbet ile başvurmuştur. Sonrasında sepsis tablosu gelişen hasta solunum sıkıntısı yaşamış , ocuk Genel serviste mekanik ventilatörle takip

edilmiş multiorgan yetmezliği nedeni ile kaybedilmiştir. Ölen hastaların 4'ünde altta yatan hastalık yoktur.

Ölen hastaların başvuru anındaki yakınmaları değerlendirildiğinde 5 hastada (%50) ateş, 4 hastada (%40) solunum sıkıntısı, 1 hastada (%10) nöbet tespit edilmiştir.

Ölen hastaların muayene bulgularında 4 hastanın (%40) ral, 3 hastanın (%30) ral+ronküs, birer hastanın da (%10) bilinç kapanıklığı, hepatomegali ve splenomegali olduğu tespit edilmiştir.

Ölen 6 hastanın (%60) PA akciğer grafilерinde bilateral infiltrasyon (%60) saptanırken 3 hastada infiltrasyon+atelektazi (%30) ve 1 hastada ise buzlu cam görünümü (%10) tespit edilmiştir

Kaybedilen hastalara ait laboratuvar değerlendirmelerine ait sonuçlar Tablo 20'de özetlenmiştir. Buna göre tam kan sayımı parametrelerinden ortalama hemoglobin ( $p=0,002$ ), lenfosit ( $p=0,019$ ) ve platelet ( $p<0,001$ ) değerlerinin, biyokimyasal parametrelerden ise CRP ( $p=0,016$ ) değerlerinin ölen ve ölmeyen hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gösterdiği, diğer parametrelerin ise benzer oldukları gözlenmiştir. Bu değerlerden tam kan sayımı parametrelerinin ölen hastalarda anlamlı derecede düşük olduğu, CRP değerlerinin ise anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 20. Ölen hastaların laboratuvar bulguları

	Prognoz		P
	Exitus (n=10)	Sağ (n=116)	
	Ort±SS	Ort±SS	
<b>Tam kan sayımı</b>			
<i>Hemoglobin(g/dl)</i>	10±1	11,4±1,6	0,002
<i>Beyazküre(UL)</i>	8716±3966,9	9735,1±9753,1	0,857
<i>Lenfosit(UL)</i>	1878±1404,6	3522±2181,1	0,019
<i>Eozinofil(UL)</i>	98±24,9	138,6±155,4	0,949
<i>Nötrofil(UL)</i>	3516±2573	4279,7±3367,4	0,662
<i>Platelet(UL)</i>	134200±68771,4	301903±188318,2	<0,001
<b>Biyokimya</b>			
<i>CRP(mg/l)</i>	73,6±74,1	22,6±37,1	0,016
<i>AST(U/l)</i>	40,2±29,9	39,2±43,4	0,800
<i>ALT(U/l)</i>	37,3±24,9	32,3±38,4	0,323
<i>BUN(mg/dl)</i>	9,1±9,1	7,4±5,5	0,896
<i>Kreatinin(mg/dl)</i>	0,4±0,3	0,3±0,2	0,080

Kaybedilen hastaların 4'ünde (%40) kültürde herhangi bir üreme olmazken, kan kültürlerinde 3 hastada (%30) *S.epidermidis* ve birer hastada (%10) *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* üremiştir (Tablo 21). İdrar kültüründe ise 1 hastada GSBL pozitif *E. coli* üremiştir. Bu hasta KBY tanılıydı.

Tablo 21. Ölen hastaların kültür sonuçları

	Exitus (n=10) n (%)
<b>Kültür sonuçları</b>	
<i>Üreme Yok</i>	4 (40)
<i>Üreme Var</i>	
<b><i>Kan Kültürü</i></b>	
<i>S.epidermidis</i>	3 (30)
<i>A.baumannii</i>	1 (10)
<i>P.aeruginosa</i>	1 (10)
<b><i>İdrar Kültürü</i></b>	
<i>GSBL+E.coli</i>	1 (10)

Kaybedilen hastalarda tespit edilen etken ajanlar değerlendirildiğinde 5 hastada (%50) RSV ve birer hastada (%10) influenza B, Rino, HMPV, Korona, Parainfluenza izole edilmiştir (Tablo 22).

Tablo 22. Ölen hastalarda tespit edilen etken ajanlar

Etken Ajan	Exitus	Sağ
	(n=10)	(n=116)
	n (%)	n (%)
<i>RSV</i>	5 (50)	31 (26,7)
<i>İnfluenza</i>	1 (10)	31 (26,7)
<i>H1N1</i>	-	15 (13)
<i>H3N2</i>	-	9 (7,8)
<i>İnfluenza B</i>	1 (10)	4 (3,4)
<i>İnfluenza A</i>	-	3 (2,6)
<i>Rino</i>	1 (10)	10 (8,6)
<i>HMPV</i>	1 (10)	8 (6,9)
<i>Korona</i>	1 (10)	7 (6)
<i>Parainfluenza</i>	1 (10)	7 (6)
<i>İnfluenza-RSV</i>	-	5 (4,3)
<i>İnfluenza-Adeno</i>	-	4 (3,4)
<i>Adeno</i>	-	2 (1,7)
<i>Korona-RSV</i>	-	2 (1,7)
<i>İnfluenza-HBOV</i>	-	2 (1,7)
<i>İnfluenza-HMPV</i>	-	2 (1,7)
<i>Korona-Adeno</i>	-	1 (0,9)
<i>Korona-HBOV</i>	-	1 (0,9)
<i>Korona-Parainfluenza</i>	-	1 (0,9)
<i>Korona-Rino</i>	-	1 (0,9)
<i>İnfluenza-Parainfluenza</i>	-	1 (0,9)

*RSV: Respiratuar Sinsityal Virüs; H1N1: Hemaglutinin 1 Nöraminidaz 1; H3N2: Hemaglutinin 3 Nöraminidaz 2; HMPV: Human Metapnömovirüs; HBOV: Human Bokavirüs*

Ölen hastaların antiviral tedavi alma durumları incelendiğinde tümünün antiviral tedavi aldıkları görülmüştür.

Ölen hastaların yoğun bakım yatışları incelendiğinde 8 hastanın (%80) ortalama  $10,4 \pm 10,2$  gün yoğun bakımda yattığı ve en sık yatış nedeninin solunum sıkıntısı olduğu ( $n=6$ ; %60) görülmüştür. Yoğun bakım yatışı olan ve olmayan hastaların kaybedilme durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu ( $p=0,001$ ) ve ölen hastalarda yoğun bakımda yatma oranlarının daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu hastaların %80'ine solunum desteği verilmiştir, ancak ölen ve ölmeyen hastaların ortalama solunum desteği alma süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir ( $p=0,433$ ).

Ölen ve ölmeyen hastaların genel demografik ve klinik özellikleri Tablo 23'de özetlenmiştir.

Tablo 23. Ölen ve ölmeyen hastaların genel demografik ve klinik özellikleri

	Ölenler(n=10)	Ölmeyenler(n=116)
Yaş (ay)	47,2±50,4	33,4±47,2
Cinsiyet (E/K)	1,0	1,5
<b>Laboratuvar</b>		
Hemoglobin	10±1	11,4±1,6
Beyaz küre	8716±3966,9	9735,1±9753,1
Lenfosit	1878±1404,6	3522±2181,1
Notrofil	3516±2573	4279,7±3367,4
CRP	73,6±74,1	22,6±37,1
<b>Saptanan etkenler (p=0.911)</b>		
RSV	5 (%50)	31 (%26,7)
İnfluenza	1 (%10)	31(%26,7)
HMPV	1 (%10)	8(%6.8)
Rinovirüs	1(%10)	10 (%8,6)
Koronavirüs	1(%10)	7(%6)
Parainfluenzavirüs	1(%10)	7(%6)
<b>Ortalama yatış süresi(gün)</b>	24	13,6
<b>Yoğun bakım yatışı olanlar</b>	8 (%80)	29 (%25)
<b>Kültür pozitifliği</b>	6 (%60)	8 (6,8)
<b>Alta yatan hastalığı olanlar</b>		
ALL	3	1
MMR Epilepsi	1	4
KBY	1	1
Ağır Kombine İmmün Yetmezlik	1	-
<b>Alta yatan hastalığı olmayan</b>	4(%40)	108(%93,1)

## 5. TARTIŞMA

Akut alt solunum yolu enfeksiyonları 5 yaş altı çocuklarda izlenen ölümlerin küresel boyuttaki en önemli nedenidir (49). Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde okul öncesi dönemdeki çocuklarda yapılan çalışmaların çoğunda solunum sistemi enfeksiyonlarının genellikle viral bir etiyolojiye bağlı olarak meydana geldiği görülmektedir (50, 51). Alt solunum yolu enfeksiyonları klinik özellikleri bakımından pnömoni ve bronşiolit olarak iki ana başlıkta incelenebilir ve küçük çocuklarda klinik semptomlar genellikle çok spesifik olmadığı için bu iki durumu birbirinden ayırmak güç olabilir (52, 53). Gelişmiş ülkelerde genellikle pnömoniye bağlı olarak nadiren mortalite görülse de (54), neden olduğu morbidite ve ekonomik yük açısından önemli bir sağlık sorunu oluşturmaktadır (55). Bronşiolit ise subfebril ateş ile birlikte ya da ateş olmaksızın öksürük, hırıltı, takipne, havalanma artışı, göğüste çekilmeler ve yaygın raller ya da hışıltı ile karakterize bir hastalık tablosuna neden olur (56). Gelişmiş ülkelerde benzer şekilde bronşiolite bağlı ölümler de oldukça nadir görülmekte olup (57), düşük ve orta gelir seviyesindeki ülkeler için kısıtlı veri bulunmaktadır (58). Çocuklarda alt solunum yolu enfeksiyonlarında etkenlerin saptanması; kan kültürlerinde izolasyon şansının az olması, çocukların efektif balgam verememesi ve gelişmiş laboratuvar tetkiklerinin her yerde olmaması gibi nedenlerle güçtür. Ancak son yıllarda solunum yolu örneklerinde PZR tetkikiyle viral etkenler saptanmaya başlanmıştır. Biz de bu çalışmada hastanemizde Kasım 2013-Nisan 2016 tarihleri arasında solunum yolu enfeksiyonu belirti ve bulguları ile başvuran ve yapılan değerlendirmelerinde influenza benzeri hastalık düşünülerek hastanemize yatırılan hastalarda solunum yolu örneklerinde viral etkenlerin dağılımı ve etkenlere göre klinik ve prognoz olarak bir fark olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Çalışmamızda influenza benzeri hastalık tanısı ile takip ve tedavi edilen toplam 126 hastaya ait veriler değerlendirilmiştir. Bu çocuklarda erkek/kız oranının 1,4 olduğu; başvuruların sonbahar-kış aylarında gerçekleştiği görülmüştür. Hastaların 64'ünün öykülerinde çevresinde grip olup olmama durumu sorgulanmış olup bu olguların 44'ünde çevresinde grip olan birey bulunmaktadır. Yıllara göre başvuru oranları incelendiğinde ise başvuruların özellikle 2016 yılında belirgin derecede arttığı, 2014 ve

2015 yıllarında 25 olgu varken, 2016 yılında ise 70 başvuru gerçekleştiği görülmüştür. Yıllara göre başvuru sayıları anlamlı fark göstermekle birlikte, her yıl boyunca başvuru aylarının da anlamlı fark gösterdiği ve sonbahar-kış aylarında başvurularda bir artış kaydedildiği izlenmiştir. İnfluenza sezonu Kasım ve Mayıs ayları arası olduğu için başvuruların daha çok kış aylarında olması normaldir.

Konuyla ilgili olarak güncel literatür incelendiğinde altı yaşın altındaki çocuklarda yıl boyunca yaklaşık olarak ortalama altı ila sekiz kez solunum sistemi enfeksiyonu görüldüğü ve bu enfeksiyonların gelişimi açısından özellikle Eylül ve Nisan ayları arasındaki dönemin en yüksek risk taşıdığı bildirilmektedir (59-61). Sonbahar-ilkbahar dönemini kapsayan bu süre boyunca çocukların solunum yolu enfeksiyonu gelişimi açısından risk faktörleri incelendiğinde gündüz bakımı alan (kreş, bakımevi, vb.) çocukların evde bakılan çocuklara göre daha büyük risk taşıdıkları tespit edilmiş, ancak ilköğretim çağına gelen bu çocuklarda gündüz bakımı alanların solunum yolu enfeksiyonları açısından daha az hassas oldukları belirlenmiştir (62, 63).

Kuzey yarımkürede bu salgınlar Eylül ayı civarında rinovirüs enfeksiyonları ile birlikte kendini göstermeye başlar ve bunu Ekim-Kasım aylarında parainfluenza virüslerindeki artış takip eder (64). Kış aylarında RSV, influenza ve koronavirüslerin neden olduğu enfeksiyonlardaki artış ile karakterizedir (65). Adenovirüs enfeksiyonları ise nezle mevsimi boyunca düşük oranlarda seyirini sürdürmektedir. Bunlar dışında yaz mevsiminde ise enterovirüslere bağlı enfeksiyonlar izlenebilir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada Parainfluenza virüs Tip-3'ün en sık kış aylarında, Tip-1 ve Tip-2'nin ise en sık sonbahar ve erken kış aylarında enfeksiyona neden olduğu bildirilmiştir (66). Gülen ve ark. (5) tarafından yapılan bir diğer çalışmada da parainfluenza Tip-3 ve 1'in en sık Aralık-Şubat aylarında enfeksiyon yaptıkları izlenmiştir. Çalışmamızda da olgular kasım-mart aylarında yoğun olarak saptanmıştır.

Çocukluk çağına izlenen solunum yolu enfeksiyonlarındaki semptom profilleri hakkında yapılan çalışmalara göre, bu hastalardaki semptom skalası özellikle hastanın yaşına ve etken ajana göre farklılıklar göstermektedir. Küçük çocuklarda en sık izlenen belirtiler ateş ve burun akıntısıdır. Diğer sık görülen belirtiler arasında ise huzursuzluk, beslenme güçlüğü, iştah azalması ve uyuma güçlüğü yer alır. Okul çağına gelindiğinde

ise en sık izlenen belirtiler burun tıkanıklığı ve burun akıntısı ile öksürük olmaktadır. (61).

Çocukluk çağı solunum yolu enfeksiyonlarında bahsedilen bu belirti ve bulgular dışında diğer sık görülen semptomlar arasında boğaz ağrısı, ses kısıklığı, baş ağrısı, irritabilite, uyuma zorluğu, iştah azalması, anterior servikal adenopati ve konjunktivit yer almaktadır, kusma ve ishal ise nadiren izlenir (61, 67). Komplike olmamış solunum yolu enfeksiyonlarının seyri sırasında sık görülen diğer bir sorun ortakulak rahatsızlıklarıdır (68, 69). Solunum yolu enfeksiyonu olan 86 çocukta yapılan bir değerlendirmede çocukların üçte ikisinde solunum yolu enfeksiyonlarının ilk iki haftalık süresi içinde yapılan timpanometri ölçümlerinde ortakulak basınçlarında yükselme meydana geldiği tespit edilmiş, bu yükselmelerin en sık olarak solunum yolu enfeksiyonlarının ilk haftası içinde görüldüğü bildirilmiştir (68). Bu basınç yükselmesinin nedeni ise tam olarak bilinmemektedir. Olası mekanizmalar arasında viral nazofarenjitin Östaki tüp disfonksiyonuna neden olması ya da ortakulak ve/veya Östaki tüpünün kendi mukozasında meydana gelecek viral enfeksiyonlar sayılabilir. Bu ortakulak basınç yükselmesinin en önemli riski ise akut ortakulak iltihabı gelişimine zemin hazırlayabilmesidir ve bu durum dekonjestan ya da antihistaminiklerle verilecek tedavilerden etkilenmemektedir (70).

Çalışmamızda değerlendirilen hastalarda başvuru anında öncelikli olarak ateş, öksürük ve solunum sıkıntısı şikayetlerinin belirtildiği, fizik muayenelerinde ise en sık ral, ronküs ve takipne tespit edildiği görülmüştür. Çalışmamızda yer alan hastalarda nazal semptomların başvuru yakınması olarak ağırlıklı yer tutmamasının nedeni çalışmamızda yer alan hastaların klinik olarak daha ağır olan ve hastaneye yatışı gereken hastalar olması olabilir.

Çocukluk çağı akut alt solunum yolu enfeksiyonlarının etiyojilerine yönelik çalışmalarda semptomatoloji fazlaca yön gösterici olamamaktadır. Solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan farklı virüslerin neden oldukları belirti ve bulguların büyük oranda birbirleri ile örtüşmeleri nedeniyle spesifik etiyojistik ajanı tespit etmeye yönelik olarak laboratuvar tetkiklerinin uygulanması gerekmektedir (59, 61, 71). Bizim çalışmamızda da etkenlere göre klinik bulgular arasında belirgin bir fark saptanmamıştır.



Çalışma hastalarımızın akciğer grafisi değerlendirmelerinde yarısının normal sınırlarda bulgulara sahip olduğu görüldü. Pozitif sonuçları olan hastalar arasında ise en sık bilateral infiltrasyon, havalanma artışı ve atelektazi görüldüğü tespit edildi. Literatürde solunum yolu enfeksiyonu olan hastalarda rutin değerlendirme esnasında akciğer grafisi çekilmesi gerekmediği (72, 73), ancak akciğer muayenesi esnasında ilerleyici öksürük, hemoptizi ya da kronik solunum bozukluğu varlığı durumunda mutlaka akciğer grafisi ile değerlendirme yapma gerekliliği bulunduğu bildirilmektedir (74). Hastalarda bronşiolit varlığında radyografik olarak değişken, nonspesifik, havalanma artışı ve peribronşiyal kalınlaşma tarzında bulgular tespit edilebilir (71,72). Hava yolu daralmaları ve mukus tıkaçlarına bağlı olarak yama tarzında atelektaziler ve hacim kayıplarına rastlanabilir. Segmental konsolidasyonlar ve alveolar infiltrasyonlar ise bronşiolitten ziyade bakteriyel pnömoninin karakteristik özellikleridir. Ancak sadece radyografik bulgulara dayanarak etiyojiye yönelik tanısal değerlendirme yapılmamalı, diğer klinik özellikler ve uygun laboratuvar incelemeleri de göz önünde tutulmalıdır. Çünkü özellikle hafif derecede hastalığı olan küçük çocuklarda radyografilere dayalı olarak tedavi düzenlenmesinin antibiyotiklerin uygunsuz kullanımına yol açacağı yönünde çalışmalar bulunmaktadır (72, 75, 76). Fakat bebekler ve küçük çocuklarda orta-ileri derecede solunum güçlüğü (burun kanadı solunumu, çekilmeler, hırıltı, solunum hızının dakikada 70'in üzerinde olması, dispne, siyanoz) mevcut ise radyografik değerlendirme mutlaka yapılmalıdır. Bizim çalışmamızda hastaneye yatan, solunum sıkıntısı olan hastaları içerdiği için olgularımızda akciğer grafileri çekilmiştir ve önemli bir kısmında bulgu saptanmıştır.

Çocukluk çağında influenza benzeri hastalık tablosu olan çocuklarda viral etkenleri belirlemeye yönelik az sayıda çalışma vardır. Bu konuda ülkemiz dışında yapılan çalışmalardan birine baktığımızda Pogka ve ark.(77) Yunanistan'da 2005-2008 yılları arasında 18 yaşından küçük olup ateş öksürük yakınmaları olan çocuklardan alınan respiratuvar örneklerde PZR ile viral etkenleri araştırmışlardır. Çalışmada en sık saptanan etkenler influenza (%47,5), rinovirüs (%19,7), RSV (%11,7) şeklinde sıralanmıştır. Vakaların çoğu ocak-şubat aylarında saptanmıştır. İnfluenza virüs daha çok 1 yaşından büyük çocuklarda, RSV ise 2 yaşından küçük çocuklarda görülmüştür.

Ge ve ark. (78) Çin’de 2012-2014 yıllarında yaptıkları araştırmada alt ve üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları olan 14 yaş altı 340 çocuk hastada viral etkenleri saptamışlardır. En sık saptanan etkenler RSV (%16,8), İnfluenza virüs B (%5,2), İnfluenza virüs A (%5) ‘dır. 0-1 yaş ve 1-3 yaş gruplarında en sık saptanan etken RSV olmuştur. Respiratuar enfeksiyonlar en sık kiş aylarında saptanmıştır. Bulguların altta yatan hastalığı yoktur ve viral nedenle kaybedilen hasta olmamıştır.

Ülkemizde bu konuda yapılmış çalışmalardan birinde Dabaniyastı ve ark. (4) Gaziantep’te Pediatri kliniğine solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle başvuran hastalar ile kontrol grubu arasında tespit edilecek etken ajanları karşılaştırmak üzere tasarladıkları çalışmada multiplex-PCR yöntemi kullanarak etken ajan izolasyonu yapmışlardır. Yatan ve ayaktan hastaların yer aldığı çalışma 2012-2014 yılları arası bulguları içermektedir. Araştırmacıların biyolojik örneklerde tespit ettikleri etken ajanların sırasıyla rinovirüsler (%25,6), influenza virus A (%21,1), parainfluenza virüs tip 1 (%7,8), parainfluenza virüstip 4 (%5,6), adenovirüsler(%4,4), parainfluenza virüs tip 3 (%4,4), koronavirüsler 229E ve NL63 (%4,4), koronavirus OC43 (%3,3), RSV A (%3,3), parainfluenza virüs tip 2 (%2,2), influenza virüs B (%2,2) ve RSV B (%1,1) olduğunu bildirilmiştir. Çalışmada RSV virüs oranının çalışmamıza göre az , Rinovirüs oranının çalışmamıza göre fazla olması olguların ağırlıklı olarak erişkin hastalardan oluşmasıyla açıklanabilir .

Bu konuda Çiçek ve ark. (79) tarafından yapılan diğer bir çalışmada ise 2002-2014 yılları arasında üst ve alt solunum yolu enfeksiyonu semptomları nedeniyle başvurmuş ayaktan (%21,7) ve yatan (%78,3) hastalardan alınan klinik örneklerde (4372 nazofaringeal sürüntü, 316 bronkoalveolar lavaj, 219 transtrakeal aspirat, 163 nazofaringeal aspirat, 20 balgam örneği, 10 nazal sürüntü) solunum yolu virüslerinin mevsimsel dağılımı değerlendirilmiştir. Pediatrik yaş grubunda çalışmamıza benzer şekilde en sık rastlanan virüsler RSV (%24,5), influenza virüsleridir (%22,9). Bu virüsleri sıralamada parainfluenza virüsleri (%14,4), rinovirüsler (%8,6) ve adenovirüsler (%5,5) takip etmiştir.

Ülkemizde yapılan diğer bir çalışmada Hatipoğlu ve ark.(3) akut alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle hospitalize edilmiş olan 5 yaş altı çocuklardaki viral etkenleri değerlendirmişlerdir. Araştırmacılar Ekim 2006 ve Mart 2007 döneminde başvurmuş olan 1 ay-5 yaş arasındaki 165 hastalardan alınan biyolojik örneklerde yaptıkları ELISA, RT-PZR ve direk flüoresan antikor testi değerlendirmelerinde 47 örnekte viral ajan tespit etmişlerdir. Analizlerde RSV pozitifliği %55,6, parainfluenza virüs pozitifliği %27,8 olarak belirlenmiştir. Hastaların %11,1'inde iki ajan birden belirlenmiş, bu birlikteliklerin ise RSV ve HMPV, RSV ve Parainfluenza , Parainfluenza ve HMPV olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, bu çalışmada 6 hastanın yoğun bakım ünitesinde yatış ihtiyacı olduğu, bunların 3'ünün kaybedildiği, bu hastalarda tespit edilen etken ajanların ise RSV, parainfluenza ve influenza olduğu bildirilmiştir. Bu üç hastanın her birinde farklı altta yatan hastalık mevcuttur (Konjenital kalp hastalığı, Respiratuvar distres sendromu, metabolik hastalık). Bizim çalışmamızda da yoğun bakım ünitesinde yatışı yapılan hastalarda en sık tespit edilen viral etken RSV olarak belirlenmiş, bunu influenza ve rinovirüsler izlemiştir. Yoğun bakım yatışı olan hastalarda kaybedilme oranları ise Hatipoğlu ve ark. bildirdikleri oranların üzerinde çıkmıştır. Çalışmamızda altta yatan hastalıkların çokluğu ve olgularımızın yatarak takip edilmek durumunda kalınan klinik olarak ağır hastalardan oluşması bu duruma neden olduğu düşünülmektedir.

Aktürk ve ark. (1) tarafından yapılan diğer bir çalışmada influenza ve diğer solunum yolu virüslerinin klinik ve epidemiyolojik özellikleri değerlendirilmiştir. Araştırmacılar Aralık 2013-Nisan 2014 arasında çocuk acil polikliniğine ateş ve solunum

yolu enfeksiyonu bulguları ile baş vuran ayaktan ve yatan hastalarda 2 yaş üstü 178 pediatrik olguda yaptıkları değerlendirmelerde olguların %78,6'sında PZR ile en az bir solunum yolu patojeni saptamışlardır. Saptanan etkenler influenza %49,9 , RSV %9,2 , adenovirüs %7,8 , rinovirüs %7,1 , koronavirüs %7,1 , HMPV %5,7 , HBOV %5,7 , parainfluenza virüs %3,5 'tur. Çoklu enfeksiyon %2,8 oranında bulunmuştur. Ayrıca, 2-5 yaş grubu ve 5 yaş üstü grupların her ikisinde de en sık influenza A enfeksiyonu görülmekle birlikte , 5 yaş üstünde ikinci sıklıkta influenza B , 2-5 yaş grubunda ise RSV enfeksiyonu saptadıklarını bildirmişlerdir. Bu çalışmada RSV olgularının bizim çalışmamıza oranla az görülmesinin nedeni çalışmaya iki yaş altı olguların dahil edilmemesidir. Çalışmada ölen hasta bildirilmemiştir.

Bayrakdar ve ark. (2) tarafından 2009-2012 yılları arasında yapılan ülkemizdeki solunum yolu virüslerinin dağılımlarının değerlendirildiği çalışmada 0-3 yaş arası ayaktan ve yatan olgular değerlendirilmiştir. Çalışmada başta gelen viral etkenler RSV (%38), İnfluenza (%31) 'dır. Çalışmada kaybedilen hasta olmamıştır. Hastaların altta yatan hastalığı yoktur.

Hacımustafaoğlu ve ark. (80) tarafından yapılan diğer bir çalışmada akut ASYE nedeniyle 2011-2012 yılında hospitalize edilen 2 yaş altı hastalarda RSV sıklığını belirlemek amaçlanmıştır. RSV bu çalışmada %37.9 ile en sık etken olmuştur. Çalışmada koenfeksiyon saptanmamıştır. Hastalar içinde altta yatan hastalığı olan olgu görülmemiştir. Kaybedilen hasta olmamıştır.

Ülkemizde yapılan çalışmalar Tablo 24'de özetlenmiştir.

Tablo 24. Ülkemizde yapılan çalışmalar

	N	Merkez	Yaş Grubu	Yatan Hasta	Ayaktan Hasta	En Sık Saptanan Etken	Altta Yatan Hastalık	Mortalite	Yıl	Koenfeksiyon
Dabaniyastı	150	Gaziantep Üniv. Tıp Fak.	0-18y Erişkin	+	+	Rinovirüs (%25,6) İnfluenza (%21,1) Parainfluenza (%7,8)	-	-	2012-2014	%20
Çiçek	5102	Ege Üniv. Tıp Fak.	0-18 y (%21,7) Erişkin (%78,3)	+	+	RSV (%24,5) İnfluenza (%22,9) Parainfluenza (%14,4)	-	-	2002-2014	%18,6
Hatipoğlu	147	İstanbul Üniv. Tıp Fak.	5 yaş altı çocuklar	+	+	RSV (%55,6) İnfluenza (%27,8) HMPV (%13)	3 hasta	3 (%6,5)	2006-2007	%11,1
Aktürk	178	İstanbul Üniv. Tıp Fak	2 yaş üstü çocuklar	+	+	İnfluenza (%49,9) RSV (%9,2) Adenovirüs (%7,8)	-	-	2013-2014	%2,8
Bayrakdar	1774	Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Uludağ	0-3 yaş	+	+	RSV(%38) İnfluenza(%31)	-	-	2009-2012	-
Hacımustafaoğlu	671	Üniv. Tıp Fak.	2 yaş altı	+	-	RSV (%37,9)	-	-	2011-2012	-
Bizim Çalışmamız	126	Ondokuz Mayıs Üniv. Tıp Fak	0-18 yaş	+	-	İnfluenza (%36,5) RSV (%34,1) Coronavirüs (%11,1)	14 hasta	10 (%8)	2013-2016	%15,9

Çalışmalarda respiratuar örneklerde değişik oranlarda birden fazla viral etken saptanmıştır. Bu oran farklı kaynaklarda %10-43,5 arasında değişmektedir (81). Koenfeksiyon açısından yapılan bir çalışmada Lim ve ark. (82) tarafından yapılan bir çalışmada hasta gruplarında koenfeksiyon oranlarının %24,8 olduğu ve en sık influenza+RSV görüldüğü bildirilmiştir. Chou ve ark.(83) tarafından gerçekleştirilen diğer bir çalışmada Tayvan'da 5 yaş altı çocuklarda alt solunum yolu enfeksiyonlarında en sık tespit edilen etken ajanların RSV ve adenovirüsler olduğu, bu hastalarda kombine ajan enfeksiyonlarının ise %23,3 olduğu bildirilmiştir. Finianos ve ark. (84) tarafından gerçekleştirilen bir diğer çalışmada ise kombine enfeksiyonlarda en sık adenovirüslerin, rinovirüslerin ve bocavirüslerin tespit edildiği bildirilmiştir.

Ülkemizde de Çiçek ve ark. (79) çalışmasında olguların %18,6 'sında birden fazla viral etken saptanmıştır. Bu oran Hatipoğlu ve ark. nın çalışmasında %11,1, Dabanyastı ve ark.nın çalışmasında %20, Aktürk ve ark. nın çalışmasında %2,8 olarak saptanmıştır. En sık görülen viral birliktelikler ise RSV+influenza A (%12,6) ve RSV+parainfluenza(%10,4) olarak bildirilmiştir(79). Bu çalışmalarda da dikkati çektiği üzere, tek etken ajan tespit edilen enfeksiyonlarda RSV daha ön plana çıkarken , kombine etken ajan tespit edilen enfeksiyonlarda ise influenza virüslerinin sıklığının arttığı izlenmektedir. Bu konuda yapılmış bir diğer çalışmada en sık viral birlikteliklerin RSV ve HMPV, RSV ve parainfluenza, HMPV ve parainfluenza olduğu belirlenmiştir (3).

Çalışmamızda ise olguların %84,1'inde tek etken %15,8'inde birden çok etken saptanmıştır. Tek etken saptananlarda sıklık sırasına göre en çok RSV (%28,3), influenza (%25,2), RV (%8,7), HHMPV (%7,1) ve CV (%6,3) yer aldığı belirlenmiştir. Çoklu etkenlere göre yapılan sıralamada ise virüsler influenza (%36,5), RSV (%34,1), Koronavirüs (%11,1), Rinovirüs (%9,5), HMPV (%8,7) 'dir. İnfluenza virüslerinin kendi içindeki dağılımına bakıldığında ise en sık H1N1 (%11,7), H3N2 (%7,1), influenza B (%3,9) tespit edilmiştir. Olguların %2,4'ü influenza A (%2,4) olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgulara göre akut alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle hastanede yatan hastalarda ikinci sırada, yoğun bakımda yatışı yapılan ve ölen hastalarda ise en sık rastlanan etken ajan RSV olmuştur. Tüm dünyada da benzer şekilde yenidoğanlarda ve küçük çocuklarda alt solunum yolu

enfeksiyonlarının en sık rastlanan nedeni RSV'dir (85). Bu ajana bağılı olarak her yıl 33 milyon yeni vaka görüldüğü ve bunların en az 3.4 milyonunun hastaneye yatırılarak tedavi edilmeleri gerektiği bildirilmektedir (86). Ciddi sonuçlara neden olabilen RSV enfeksiyonları DSÖ'nün de öncelikli konuları arasında yer almaktadır. RSV tüm akut alt solunum yolu enfeksiyonların %12-63'ünden sorumludur (87, 88). Yenidoğan ve çocuklardaki hospitalizasyonların %19-81'ine neden olurken tüm dünyada viral ASYE'lerde ciddi mortalite oranları göstermektedir (85, 89).

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlara göre, etken ajanlara göre klinik tablo değerlendirildiğinde ateş, öksürük ve solunum sıkıntısı şikayetlerinin en sık influenza ile görüldüğü, bunu RSV ve rinovirüsler ile gelişen enfeksiyonların izlediği tespit edilmiştir. İnfluenza enfeksiyonlarında ateş %40, öksürük %37, solunum sıkıntısı %35 oranında izlenirken, RSV enfeksiyonlarında da bu oranlar benzer şekilde ateş varlığı için %25, öksürük için %33 ve solunum sıkıntısı için %42 olarak tespit edilmiştir. Ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda elde edilen sonuçlara göre de ateş şikayetinin en sık influenza ile görüldüğü bildirilmiş (1), elde edilen sonuçlar çalışmamız ile benzer bulunmuştur.

Solunum yolu enfeksiyonlarında yakın geçmişte keşfedilen virüslerden olan insan koronavirüsler, metapnömovirüs (2001) ve insan bocavirüs (2005) çocuklardaki alt solunum yolu enfeksiyonlarının önemli nedenleridir ve çalışmamızda sırasıyla %11,1, %8,7, %2,3 oranlarında bulunmuştur. Metapnömovirüslerin %44'ü 5 yaş üzeri çocuklarda görülmüştür. (42) . Çalışmamızda %6,3 oranında koronavirüs saptanmış olup bunların %25'inin yoğun bakımda yatışı mevcuttur. Bokavirüs vakaları ise tekli etken olarak görülmemiş , yoğun bakımda yatan ya da kaybedilen bokavirüs vakası olmamıştır.

Viral enfeksiyonların klinik özelliklerinden bir diğeri de hematolojik komplikasyonlara neden olmalarıdır. Bu enfeksiyonlarda özellikle sitopeni tablolarına rastlanırken, bakteriyel enfeksiyonlarda olduğu gibi lökositoz tablosu da tespit edilebilir. Viral alt solunum yolu enfeksiyonlarında, özellikle de influenza A ve B'nin etken ajan olduğu tabloda en sık hemotolojik bulgu lenfopenidir (90). Bizim çalışmamızda da viral alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle tedavi gören hastalarımızın yaklaşık %10'unun lökopenik, %17'sinin trombositopenik olduğu tespit

edilmiştir. Genel hasta grubundaki hematolojik komplikasyonlar bu şekilde iken, yoğun bakımda yatan hastaların %5,4'ünde lökopeni, %16,2'sinde ise trombositopeni tespit edilmiştir. Hastaların hematolojik parametrelerindeki bu değişiklikler viral alt solunum yolu enfeksiyonlarına bağlı olarak görülmekle birlikte altta yatan hastalıkları nedeniyle de ortaya çıkmış olabilir. Altta yatan hastalığı olmayan 7 hastada trombositopeni saptanmış olup hastalar şifa ile taburcu olmuştur. Lökopeni tespit edilen ancak altta yatan hastalığı olmayan 7 hasta viral ASYE nedeniyle tedavi edilmiş ve şifa ile taburcu olmuşlardır.

Olguların klinik seyrine bakıldığında çalışmamızda değerlendirilen 126 hastanın 37'si (%29,4) tedavileri için yoğun bakım ünitesine yatırılmışlardır. Literatürde pediatrik yaş grubundaki hastaların hospitalize edilme gerekçeleri değerlendirildiğinde, Amerika verilerine göre tüm hastane yatışlarının yaklaşık olarak %20'sinin akut alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle gerçekleştirildiği, bu hastalar içinde de %15'inin pediatrik yoğun bakım ünitesinde tedavi edildikleri bildirilmektedir (91). Yoğun bakıma yatışı yapılan çocuklarda en sık mekanik ventilasyon desteği verilme nedeni akut alt solunum yolu enfeksiyonlarıdır. Pediatrik yoğun bakım ünitesindeki 1 yaş altı çocuklarda %44 oranında en sık görülen neden viral bronşiolit iken, birinci yıl sonundan itibaren pnömoni ön plana çıkmakta ve tüm yatışların %25'inin ana nedeni haline gelmektedir (92). Bizim çalışmamızda da yoğun bakım yatışı yapılan hastalardan %59,5'i hastaneye başvuru anında var olan ASYE semptomlarının ağırlığı nedeniyle doğrudan yoğun bakım ünitesine yatırılırken, %40,5'i hastanemizde başka bir bölümde takip edilmekte iken gelişen ASYE ve ilişkili solunum sıkıntısı nedeniyle yoğun bakım ünitesine transfer edilmişlerdir. Literatürde bildirilen verilerle uyumlu olarak bu hasta grubunda %62 oranında solunum sıkıntısı gelişmiş, %23'üne mekanik ventilasyon (%22) öncelikli olmak üzere solunum desteği verilmiştir. Bu hasta grubunda tespit edilen viral ajanlar incelendiğinde ise en sık RSV, influenza ve rinovirüslerin tespit edildiği belirlenmiştir. Akut alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle hastanede yatan hastalarda tespit edilen etken ajanlarla ilişkili olarak literatürde farklı bildirimler mevcuttur. Bu farklı sonuçların nedeninin çalışmalarda viral etkeni tespit etmek için kullanılan yöntemden , çalışmaların yapıldığı bölge farklılıklarından , çalışmaya alınan olguların yaş grubu farklarından , çalışmaların farklı yıllarda yapılmış olmasından kaynaklandığı bildirilmektedir . Konuyla ilgili olarak oldukça yakın tarihli bir çalışmada



ASYE nedeniyle hospitalize edilmiş çocuklardaki viral etiyoloji gerçek zamanlı PZR yöntemi ile değerlendirilmiş ve hastaların %94.6'sında en az bir viral patojen bulunduğu bildirilmiştir (93). Literatürde bu konuda yapılmış çalışmalarda konvansiyonel PZR ya da direkt immünfloresan yöntem kullanılarak viral etiyoloji araştırıldığında, hastaların %48 ila %90'luk bir kısmında etken ajanın tespit edilebildiği bildirilirken (94-97), gerçek zamanlı PZR kullanılan diğer bir çalışmada hastaların %78'inde araştırılan 14 virüsten en az birinin görüldüğü bildirilmiştir (98).

Yapılan çalışmalarda ciddi enfeksiyon gelişimi açısından risk altında olan çocukların hospitalizasyon ihtiyacı açısından önemleri vurgulanmakta olsa da, hospitalize edilen çocukların %70'den fazlasının daha önceden herhangi bir risk faktörü ya da altta yatan bir hastalığı bulunmayan çocuklar oldukları bildirilmektedir (85). Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlara göre hasta grubumuzda altta yatan hastalığı olan 14 çocuk vardı ve bunlarda tespit edilen hastalıklar MMR-Epilepsi, ALL, KBY, Ağır kombine immün yetmezlik, otoimmün hepatit ve fallot tetralojisi idi. Bu altta yatan hastalığı olan grupta yaklaşık olarak üçte birinin takipnesinin olduğu tespit edildi. Bu oranlar incelendiğinde hasta grubumuzda altta yatan ve enfeksiyon gelişimi açısından predispozan olabilecek ek hastalıkları bulunan çocukların oranının yaklaşık olarak %10 civarında olduğu, bunlardan da üçte ikisinin başvuru anında solunum sıkıntılarının olmayıp takip ve tedavileri esnasında geliştiği görülmüştür. Elde ettiğimiz bu oranlar literatürde bildirilen oranlarla da uyumludur. Altta yatan hastalığı olan olgulardan 3'ü sonradan solunum sıkıntısı ve viral enfeksiyon bulguları geliştirmişlerdir. Bunlardan biri ALL , biri MMR-Epilepsi, biri de Ağır kombine immün yetmezliktir. Bu hastalarda yatışlarında grip bulguları saptanmamış olup ziyaretçilerden veya sağlık personelinde bulaşmış olabilir. Bu nedenle özellikle influenza sezonunda hastanede izolasyon önlemlerine daha fazla hassasiyet gösterilmesinde fayda vardır.

Yapılan çalışmalarda özellikle altta yatan predispozan durumu olan çocukların daha uzun süre hospitalize edildikleri ve daha uzun süre solunum desteği aldıkları bildirilmiştir (99). Çalışmalarda elde edilen sonuçlara göre infantlarda ortalama yatış süresinin 2-11 gün arasında olduğu, bunların da %2-12'sinin yoğun bakıma yatışlarının yapıldığı bildirilmektedir (87, 100, 101). Bizim olgularımızda saptanan yaklaşık %30 yoğun bakım oranı ve yaklaşık 30 günlük ortalama yatış süreleri literatürde bildirilen

oranların üzerinde tespit edilmiştir. Bunun olası nedenleri arasında literatürdeki çalışmaların gerçekleştirildiği popülasyonlar ile olan coğrafi farklılıklar, etken ajanların dağılımları arasındaki farklılıklar ve hasta grubunun etnik ve genetik faktörlerinin, altta yatan hastalıklarının etkili olduğu düşünülmüştür. Hastanemiz 3. basamak bir referans hastanesidir ve tüm Karadeniz bölgesinden ağır klinik tablo nedeni ile sevk edilen hastalara hizmet vermektedir. Yoğun bakım ünitesine yatış oranının yüksek olmasında bu durum etkili olmaktadır.

Çalışmamızda etken ajanlara göre klinik tablo değerlendirildiğinde yoğun bakım ünitesine yapılan yatış oranlarının rinovirüs tespit edilen hastalarda %55, RSV'de %47, parainfluenza'da %38, koronavirüs'te %25 ve influenza'da %22 olduğu görülmüştür. Yoğun bakıma yatan olgularda viral etkenlerin oranı ise RSV %45,9 , İnfluenza %18,9 , Rinovirüs %16,2 şeklindedir. HBOV izlenen hastaların yoğun bakım ünitesine yatmadığı görülmüştür.

Çalışmamızda 10 hasta (%8) takipler esnasında kaybedildi. Etken ajana göre ölüm oranı değerlendirildiğinde ise RSV tespit edilen hastaların %13,9'unun, koronavirüs ve parainfluenza tespit edilenlerin %12,5'inin, HMPV'nin %11,1'inin ve influenza tespit edilen hastaların %3,1'inin kaybedildikleri görülmüştür. Yapılan değerlendirmelerde yoğun bakım yatışı açısından en sık izlenen etken ajanların mortalite yükü bakımından da önde gelen nedenleri oluşturdukları gözlenmiştir.

Ölen hastaların alt solunum yolu enfeksiyonu bakımından etken viral ajanları değerlendirildiğinde %50'sinde RSV saptandı. HBOV enfeksiyonu varlığında ise ölüm görülmedi. Ciddi RSV enfeksiyonları yenidoğan ve çocuklarda önemli bir morbidite kaynağı olup sağlık sistemlerine de büyük bir yük getirmektedir. Küresel Hastalık Yükü çalışmasına göre 2010 yılında tüm dünyadaki ölümlerin %1,6'sı RSV nedeniyle meydana gelmiştir (102). Mevcut veriler ışığında RSV kaynaklı mortalitenin Batı toplumlarında %0,5'in altında kalan oranlara sahip olduğu, ancak düşük ve orta gelir seviyesine sahip ülkelerde bu oranların oldukça yükseldiği bildirilmektedir (87, 100). Yenidoğan bakım olanaklarındaki ilerlemelere rağmen mortalite oranlarının hala aynı seviyelerde seyretmeye devam ettiği de yayınlanan çalışmalarda ifade edilmektedir. Birleşik Devletlerde yapılan bir çalışmada bronşiolit ile ilişkili ölümlere ait olgu-fatalite hızlarının 1979'da yüz bin canlı doğumda 2,2 iken, 1997 yılında yüz bin canlı doğumda

2,4 olarak devam ettiği bildirilmiştir (103). Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz oranlar değerlendirildiğinde de RSV'nin mortalite gelişimi açısından oldukça önemli bir etken olduğu saptanmıştır . Ölen hastaların %60'ının alta yatan ciddi bir hastalığı olduğu , ancak %40'ının de alta yatan bir hastalığı olmadığı saptandı.

Çalışmamızda değerlendirilen hastalarda antibiyotik kullanım oranlarımızın yüksek olduğu ve klinik tabloların görece ağır seyrettiği belirlenmiştir. Bu durumun temel nedeninin merkezimizin üçüncü basamak bir sağlık kuruluşu olması olduğu değerlendirilmiştir. Buna bağlı olarak komplike vakaların başvuru oranları yüksek olmakta, viral enfeksiyonlara eşlik eden bakteriyel enfeksiyon oranlarında da yükseklikler izlenmektedir. Ülkemizde Hatipoğlu ve ark. (3) tarafından yapılan çalışmada viral solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle takip ve tedavi edilen hastalardaki bakteriyel komponentlere bağlı olarak antibiyotik kullanım oranlarının %48,1 olduğu bildirilmiştir. Ülkemiz ile benzer coğrafi özellikler gösteren Lübnan'da yapılan bir çalışmada da viral solunum yolu enfeksiyonu tanısı ile takip ve tedavi edilen hastalarda antibiyotik kullanım oranlarının %32,6 olduğu bildirilmiştir (84). İnfluenza enfeksiyonlarında pnömokoklar ve stafilokoklar gibi sekonder bakteriyel enfeksiyonların gelişme olasılıkları yükseldiği için antibiyotik kullanım oranlarında da artışlar izlenmektedir. Ayrıca, merkez özelliklerine bağlı olarak immünkompromize hasta grubunun daha sık izlenmesi, antibiyotik kullanım oranlarındaki yüksekliğin diğer bir nedeni olabilir.Çalışmamızda antiviral ilaç kullanım oranlarının yüksekliğinin de yine hastaların değerlendirilmelerinde kullanılan laboratuvar yöntemlerine bağlı olduğu düşünülmüştür. Olgularımızda viral tetkikler Hıfzıssıhha Enstitüsü'nde belli hasta sayısına ulaşıncaya çalışılıp sonuç bildirildiği için sonuçlar çıkana dek hastaneye yatan olguların çoğuna antiviral tedavi başlanmıştır. Viral tetkikler hızla çalışılıp sonuçlar bildirilebilirse gereksiz antiviral kullanımının da önüne geçilebilecektir.

Sonuç olarak çalışmamızda Kasım 2013-Nisan 2016 tarihleri arasında hastanemizde influenza benzeri alt solunum yolu enfeksiyonu tanısı ile yatan hastalarda solunum yolu örneklerinde viral etkenlerin sıklığı ve klinik tablo ile etkenlerin ilişkisi araştırılmıştır. Elde ettiğimiz sonuçlara göre alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle hospitalize edilen hastalarda en sık influenza ve RSV virüsleri saptanmıştır. Olgularımızın %30 kadarında yoğun bakım ünitesine yatış gerekmiş ve %8 kadarı

kaybedilmiştir. Yoğun bakım ünitesine yatış gereken ve kaybedilen olgularda en sık saptanan etken RSV 'dir. Kaybedilen olguların %60'ında altta yatan hastalık vardır. Ancak altta yatan hastalığı olmayan olgularda da mortalite görülebilmektedir.



## 6. SONUÇ

- Çalışmamızda Kasım 2013-Nisan 2016 tarihleri arasında hastanemizde influenza benzeri alt solunum yolu enfeksiyonu tanısı ile yatan hastalarda solunum yolu örneklerinde viral etkenlerin sıklığı ve klinik tablo ile etkenlerin ilişkisi incelenmiştir.
- Hastaların ortalama yaşlarının  $34,5 \pm 47,4$  ay olduğu, 75 hastanın erkek (%59,5) ve 51 hastanın da kız çocuk olduğu (%40,5) belirlenmiştir.
- En sık hasta başvurusunun 2016 yılı Ocak (%20,6) ve Şubat (%34,1) aylarında gerçekleştiği belirlenmiştir.
- Tek ajan tespit edilen enfeksiyonlarda sırasıyla RSV (n=36, %28,3), influenza (n=32, %25,2), rinovirüs (n=11, %8,7), HMPV (n=9, %7,1) ve koronavirüs (n=8, %6,3) olduğu tespit edilirken, çok ajanlı kombine enfeksiyonlarda sırasıyla influenza (n=46, %36,5), RSV (n=43, %34,1), koronavirüs (n=14, %11,1), rinovirüs (n=12, %9,5) ve HMPV (n=11, %8,7) görüldüğü belirlenmiştir.
- İkili etken sıklığı açısından yapılan değerlendirmelerde ise 20 hastada (%15,9) ikili etken bulunduğu tespit edilmiştir.
- Olguların yaklaşık %30'unda yoğun bakım ünitesine yatış vardır. Etken ajanların neden oldukları klinik tablolar incelendiğinde yoğun bakım ünitesine yapılan yatış oranlarının rinovirüs tespit edilen hastalarda %55, RSV'de %47, parainfluenza'da %38, koronavirüs'te %25 ve influenza'da %22 olduğu görülmüştür. Etken ajana göre ölüm oranı değerlendirildiğinde ise RSV tespit edilen hastaların %13,9'unun, koronavirüs ve parainfluenza tespit edilenlerin %12,5'inin, HMPV'nin %11,1'inin ve influenza tespit edilen hastaların %3,1'inin kaybedildiği görülmüştür.
- Yapılan değerlendirmelerde yoğun bakım yatışı açısından en sık izlenen etken ajanların mortalite yükü bakımından da önde gelen nedenleri oluşturdukları gözlenmiştir.

- Çalışmamızda değerlendirilen etken ajanların özellikle kış aylarında görülme sıklıklarının arttığı, en fazla başvuruların ise 2016 yılında gerçekleştiği tespit edilmiştir.
- Çalışmamızda değerlendirilen HBOV'un tek başına etken ajan olarak tespit edilmediği, ancak 2 hastada (%1,6) influenza ve 1 hastada koronovirüs (%0,8) ile birlikte görüldüğü tespit edilmiştir.
- Çalışmamızda 37 hasta (%29,3) yoğun bakımda yatmıştır, bunların 9'unda altta yatan hastalık mevcuttur. Bunlar sırasıyla MMR-Epilepsi (4), ALL (3), KBY (1) ve Ağır kombine immün yetmezlik (1)'tir.
- Çalışmamızda 10 hasta (%7,9) kaybedilmiştir. Bu hastaların 6'sında altta yatan bir hastalık varken, 4'ünde yoktur.
- Çalışmamızda üçüncü basamak bir sağlık merkezi olmamızdan dolayı komplike hasta başvurularının yüksek olması ve influenza enfeksiyonlarında sekonder bakteriyel enfeksiyon sıklığının artışı nedeniyle antibiyotik kullanım oranlarının yüksek olduğu saptanmıştır.
- İnfluenza mevsimi öncesinde başta altta yatan hastalığı olanlar ve influenza açısından riskli grupta olanlar olmak üzere çocuk hastaların aşılması uygundur.
- İnfluenza mevsiminde el hijyenine dikkat edilmesi , respiratuar sekresyonlardan korunulması , kalabalık ortamlardan uzak durulması , grip olan hastalarla yakın temas kurulmaması influenza bulaşımını önlemede önerilen tedbirlerdir.
- Özellikle altta yatan hastalığı olup hastanede yatan hastalara bakım veren ve ya bu hastaları ziyaret eden influenza benzeri bulguları olanlar dikkatli olmalı ve yatan hastalarla temasları engellenmelidir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Akturk H, Sutcu M, Badur S, Hancerli Torun S, Citak A, Erol OB, et al. Evaluation of epidemiological and clinical features of influenza and other respiratory viruses. *Türk Pediatri Arşivi*. 2015;50(4):217-25.
2. Bayrakdar F, Altas AB, Korukluoglu G. Solunum Yolu Virüslerinin 2009-2012 Yılları Arasında Ülkemizdeki Mevsimsel Dağılımı. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*. 2014;43(2):56-66.
3. Hatipoğlu N, Somer A, Badur S, Unuvar E, Akcay-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.
4. Dabaniyasti D, Eksi F, Keskin O, Ozkars MY, Karşligil T, Balci I. An investigation into respiratory tract viruses in children with acute lower respiratory tract infection or wheezing. *Minerva Pediatr*. 2016.
5. Gülen F, Yıldız B, Çiçek C, Demir E, Tanaç R. Çocukluk çağı solunum yolu enfeksiyonlarında etken virüslerin mevsimsel dağılımının 10 yıllık geriye dönük değerlendirmesi. *Turk Pediatri Ars.*. 2014;49:42-6.
6. McLafferty E, Johnstone C, Hendry C, Farley A. Respiratory system part 1: pulmonary ventilation. *Nurs Stand*. 2013;27(22):40-7.
7. Miranda AD, Valdez TA, Pereira KD. Bacterial tracheitis: a varied entity. *Pediatr Emerg Care*. 2011;27(10):950-3.
8. Fleming DM, Elliot AJ. The management of acute bronchitis in children. *Expert Opin Pharmacother*. 2007;8(4):415-26.
9. Schroeder AR, Mansbach JM. Recent evidence on the management of bronchiolitis. *Curr Opin Pediatr*. 2014;26(3):328-33.
10. Lassi ZS, Das JK, Haider SW, Salam RA, Qazi SA, Bhutta ZA. Systematic review on antibiotic therapy for pneumonia in children between 2 and 59 months of age. *Arch Dis Child*. 2014;99(7):687-93.
11. Kliegman R, Behrman RE, Nelson WE. *Nelson textbook of pediatrics*. Edition 20 / ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016. 2 volumes (lxviii, 3473, 129 pages) p.
12. Cheng VC, To KK, Tse H, Hung IF, Yuen KY. Two years after pandemic influenza A/2009/H1N1: what have we learned? *Clin Microbiol Rev*. 2012;25(2):223-63.
13. Gambaryan AS, Matrosovich MN. What adaptive changes in hemagglutinin and neuraminidase are necessary for emergence of pandemic influenza virus from its avian precursor? *Biochemistry (Mosc)*. 2015;80(7):872-80.
14. Liu M, Zhao X, Hua S, Du X, Peng Y, Li X, et al. Antigenic Patterns and Evolution of the Human Influenza A (H1N1) Virus. *Sci Rep*. 2015;5:14171.

15. Littmann J. How high is a high risk? Prioritising high-risk individuals in an influenza pandemic. *Vaccine*. 2014;32(52):7167-70.
16. Şensoy Gülnar. Grip (İnfluenza). *Clinic Pediatri*. 2012;7(5).
17. Punpanich W, Chotpitayasunondh T. A review on the clinical spectrum and natural history of human influenza. *Int J Infect Dis*. 2012;16(10):e714-23.
18. Soema PC, Kompier R, Amorij JP, Kersten GF. Current and next generation influenza vaccines: Formulation and production strategies. *Eur J Pharm Biopharm*. 2015;94:251-63.
19. Fox TG, Christenson JC. Influenza and parainfluenza viral infections in children. *Pediatr Rev*. 2014;35(6):217-27; quiz 28.
20. Weinberg GA. Parainfluenza viruses: an underappreciated cause of pediatric respiratory morbidity. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25(5):447-8.
21. Schomacker H, Schaap-Nutt A, Collins PL, Schmidt AC. Pathogenesis of acute respiratory illness caused by human parainfluenza viruses. *Curr Opin Virol*. 2012;2(3):294-9.
22. Polack FP. The changing landscape of respiratory syncytial virus. *Vaccine*. 2015;33(47):6473-8.
23. Borchers AT, Chang C, Gershwin ME, Gershwin LJ. Respiratory syncytial virus--a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013;45(3):331-79.
24. Abraha HY, Lanctot KL, Paes B. Risk of respiratory syncytial virus infection in preterm infants: reviewing the need for prevention. *Expert Rev Respir Med*. 2015;9(6):779-99.
25. Arruvito L, Raiden S, Geffner J. Host response to respiratory syncytial virus infection. *Curr Opin Infect Dis*. 2015;28(3):259-66.
26. Knudson CJ, Varga SM. The relationship between respiratory syncytial virus and asthma. *Vet Pathol*. 2015;52(1):97-106.
27. Huang K, Wu H. Prevention of Respiratory Syncytial Virus Infection: From Vaccine to Antibody. *Microbiol Spectr*. 2014;2(4):AID-0014-2014.
28. Broadbent L, Groves H, Shields MD, Power UF. Respiratory syncytial virus, an ongoing medical dilemma: an expert commentary on respiratory syncytial virus prophylactic and therapeutic pharmaceuticals currently in clinical trials. *Influenza Other Respir Viruses*. 2015;9(4):169-78.
29. Bollani L, Baraldi E, Chirico G, Dotta A, Lanari M, Del Vecchio A, et al. Revised recommendations concerning palivizumab prophylaxis for respiratory syncytial virus (RSV). *Ital J Pediatr*. 2015;41:97.
30. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. Eighth edition. ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2015. 2 volumes p.
31. Schuster JE, Williams JV. Human metapneumovirus. *Pediatr Rev*. 2013;34(12):558-65.



32. Panda S, Mohakud NK, Pena L, Kumar S. Human metapneumovirus: review of an important respiratory pathogen. *Int J Infect Dis.* 2014;25:45-52.
33. Principi N, Esposito S. Paediatric human metapneumovirus infection: epidemiology, prevention and therapy. *J Clin Virol.* 2014;59(3):141-7.
34. Lynch JP, 3rd, Fishbein M, Echavarría M. Adenovirus. *Semin Respir Crit Care Med.* 2011;32(4):494-511.
35. Ronchi A, Doern C, Brock E, Pugin L, Sanchez PJ. Neonatal adenoviral infection: a seventeen year experience and review of the literature. *J Pediatr.* 2014;164(3):529-35 e1-4.
36. Chen RF, Lee CY. Adenoviruses types, cell receptors and local innate cytokines in adenovirus infection. *Int Rev Immunol.* 2014;33(1):45-53.
37. Bochkov YA, Gern JE. Clinical and molecular features of human rhinovirus C. *Microbes Infect.* 2012;14(6):485-94.
38. Winther B. Rhinovirus infections in the upper airway. *Proc Am Thorac Soc.* 2011;8(1):79-89.
39. Mackay IM, Arden KE. MERS coronavirus: diagnostics, epidemiology and transmission. *Virol J.* 2015;12:222.
40. Schafer A, Baric RS, Ferris MT. Systems approaches to Coronavirus pathogenesis. *Curr Opin Virol.* 2014;6:61-9.
41. Lu L, Liu Q, Du L, Jiang S. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): challenges in identifying its source and controlling its spread. *Microbes Infect.* 2013;15(8-9):625-9.
42. Jartti T, Hedman K, Jartti L, Ruuskanen O, Allander T, Soderlund-Venermo M. Human bocavirus-the first 5 years. *Rev Med Virol.* 2012;22(1):46-64.
43. Lindner J, Karalar L, Schimanski S, Pfister H, Struff W, Modrow S. Clinical and epidemiological aspects of human bocavirus infection. *J Clin Virol.* 2008;43(4):391-5.
44. Sancaklı Ö , Yenigün A , Kırdar S . Alt solunum yolu enfeksiyonunda nazofaringeal örneklerde polimeraz zincir reaksiyonu sonuçları . *J Pediatr Inf.* 2012;6:84-9.
45. Ganime Ayar, Şanlıay Şahin, Mutlu Uysal Yazıcı, Aslınur Özkaya Parlakay. Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde RSV Pnömonisi. *J PEDİATR INF.* 2014:12-7.
46. Hustedt JW, Vazquez M. The changing face of pediatric respiratory tract infections: how human metapneumovirus and human bocavirus fit into the overall etiology of respiratory tract infections in young children. *Yale J Biol Med.* 2010;83(4):193-200.
47. Milder E, Arnold JC. Human metapneumovirus and human bocavirus in children. *Pediatr Res.* 2009;65(5 Pt 2):78R-83R.
48. Centers for Disease Control and Prevention. Overview of influenza surveillance in the United States 2010 [Available from: <http://www.cdc.gov/u/weekly/overview.htm>].
49. Waters D, Theodoratou E, Campbell H, Rudan I, Chopra M. Optimizing community case management strategies to achieve equitable reduction of childhood

pneumonia mortality: An application of Equitable Impact Sensitive Tool (EQUIST) in five low- and middle-income countries. *J Glob Health*. 2012;2(2):020402.

50. Ruuskanen O, Lahti E, Jennings LC, Murdoch DR. Viral pneumonia. *Lancet*. 2011;377(9773):1264-75.
51. Pavia AT. Viral infections of the lower respiratory tract: old viruses, new viruses, and the role of diagnosis. *Clin Infect Dis*. 2011;52 Suppl 4:S284-9.
52. Bordley WC, Viswanathan M, King VJ, Sutton SF, Jackman AM, Sterling L, et al. Diagnosis and testing in bronchiolitis: a systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004;158(2):119-26.
53. Don M, Valent F, Korppi M, Canciani M. Differentiation of bacterial and viral community-acquired pneumonia in children. *Pediatr Int*. 2009;51(1):91-6.
54. De Wals P, Robin E, Fortin E, Thibeault R, Ouakki M, Douville-Fradet M. Pneumonia after implementation of the pneumococcal conjugate vaccine program in the province of Quebec, Canada. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(11):963-8.
55. File TM, Jr., Marrie TJ. Burden of community-acquired pneumonia in North American adults. *Postgrad Med*. 2010;122(2):130-41.
56. Smyth RL, Openshaw PJ. Bronchiolitis. *Lancet*. 2006;368(9532):312-22.
57. Holman RC, Shay DK, Curns AT, Lingappa JR, Anderson LJ. Risk factors for bronchiolitis-associated deaths among infants in the United States. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22(6):483-90.
58. Cifuentes L, Caussade S, Villagran C, Darrigrande P, Bedregal P, Valdivia G, et al. Risk factors for recurrent wheezing following acute bronchiolitis: a 12-month follow-up. *Pediatr Pulmonol*. 2003;36(4):316-21.
59. Heikkinen T, Jarvinen A. The common cold. *Lancet*. 2003;361(9351):51-9.
60. Thompson M, Vodicka TA, Blair PS, Buckley DI, Heneghan C, Hay AD, et al. Duration of symptoms of respiratory tract infections in children: systematic review. *BMJ*. 2013;347:f7027.
61. Pappas DE, Hendley JO, Hayden FG, Winther B. Symptom profile of common colds in school-aged children. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(1):8-11.
62. Wald ER, Dashefsky B, Byers C, Guerra N, Taylor F. Frequency and severity of infections in day care. *J Pediatr*. 1988;112(4):540-6.
63. Ball TM, Holberg CJ, Aldous MB, Martinez FD, Wright AL. Influence of attendance at day care on the common cold from birth through 13 years of age. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002;156(2):121-6.
64. Monto AS. The seasonality of rhinovirus infections and its implications for clinical recognition. *Clinical therapeutics*. 2002;24(12):1987-97.
65. Sung RY, Murray HG, Chan RC, Davies DP, French GL. Seasonal patterns of respiratory syncytial virus infection in Hong Kong: a preliminary report. *J Infect Dis*. 1987;156(3):527-8.

66. Gülen F, Cicek C, Kurugol Z, Demir E, Zeyrek D, Özdemir R, et al. Parainfluenza type 3 outbreaks in Izmir children, Turkey. *Tropical Doctor*. 2007;37(4):252-4.
67. Pappas DE, Hendley JO. The common cold and decongestant therapy. *Pediatr Rev*. 2011;32(2):47-54; quiz 5.
68. Winther B, Hayden FG, Arruda E, Dutkowski R, Ward P, Hendley JO. Viral respiratory infection in schoolchildren: effects on middle ear pressure. *Pediatrics*. 2002;109(5):826-32.
69. Elkhatieb A, Hipskind G, Woerner D, Hayden FG. Middle ear abnormalities during natural rhinovirus colds in adults. *J Infect Dis*. 1993;168(3):618-21.
70. Randall JE, Hendley JO. A decongestant-antihistamine mixture in the prevention of otitis media in children with colds. *Pediatrics*. 1979;63(3):483-5.
71. Kirkpatrick GL. The common cold. *Prim Care*. 1996;23(4):657-75.
72. Fitzgerald DA, Kilham HA. Bronchiolitis: assessment and evidence-based management. *Med J Aust*. 2004;180(8):399-404.
73. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, Alverson BK, Baley JE, Gadomski AM, et al. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics*. 2014;134(5):e1474-502.
74. Shields MD, Bush A, Everard ML, McKenzie S, Primhak R, British Thoracic Society Cough Guideline G. BTS guidelines: Recommendations for the assessment and management of cough in children. *Thorax*. 2008;63 Suppl 3:iii1-iii15.
75. Swingler GH, Hussey GD, Zwarenstein M. Randomised controlled trial of clinical outcome after chest radiograph in ambulatory acute lower-respiratory infection in children. *Lancet*. 1998;351(9100):404-8.
76. Schuh S, Lalani A, Allen U, Manson D, Babyn P, Stephens D, et al. Evaluation of the utility of radiography in acute bronchiolitis. *J Pediatr*. 2007;150(4):429-33.
77. 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. *Journal of Medical Virology*. 2011;83(10):1841-8.
78. Ge X, Han Z, Chen H, Cheng J, Gao M, Sun H. Characterization of acute respiratory infections among 340 infants in Wuxi, Jiangsu Province. *Ann Transl Med*. 2015;3(18):264.
79. Cicek C, Arslan A, Karakus HS, Yalaz M, Saz EU, Pullukcu H, et al. [Prevalence and seasonal distribution of respiratory viruses in patients with acute respiratory tract infections, 2002-2014]. *Mikrobiyol Bul*. 2015;49(2):188-200.
80. Hacimustafaoglu M, Celebi S, Bozdemir SE, Ozgur T, Ozcan I, Guray A, et al. RSV frequency in children below 2 years hospitalized for lower respiratory tract infections. *Turk J Pediatr*. 2013;55(2):130-9.
81. Marccone DN, Ellis A, Videla C, Ekstrom J, Ricarte C, Carballal G, et al. Viral etiology of acute respiratory infections in hospitalized and outpatient children in Buenos Aires, Argentina. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(3):e105-10.

82. Lim FJ, Wake ZV, Levy A, Tempone S, Moore HC, Richmond PC, et al. Viral Etiology and the Impact of Codetection in Young Children Presenting With Influenza-Like Illness. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2016.
83. Chou CA, Lin TI, Chen YS, Liu PY, Huang YF, Chen YY, et al. Comparisons of etiology and diagnostic tools of lower respiratory tract infections in hospitalized young children in Southern Taiwan in two seasons. *J Microbiol Immunol Infect.* 2016;49(4):539-45.
84. Finianos M, Issa R, Curran MD, Afif C, Rajab M, Irani J, et al. Etiology, seasonality, and clinical characterization of viral respiratory infections among hospitalized children in Beirut, Lebanon. *Journal of Medical Virology.* 2016;88(11):1874-81.
85. Bont L, Checchia PA, Fauroux B, Figueras-Aloy J, Manzoni P, Paes B, et al. Defining the Epidemiology and Burden of Severe Respiratory Syncytial Virus Infection Among Infants and Children in Western Countries. *Infect Dis Ther.* 2016;5(3):271-98.
86. 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.
87. Hervas D, Reina J, Yanez A, del Valle JM, Figuerola J, Hervas JA. Epidemiology of hospitalization for acute bronchiolitis in children: differences between RSV and non-RSV bronchiolitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012;31(8):1975-81.
88. Hall CB, Weinberg GA, Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA, Schultz AF, et al. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among children less than 24 months of age. *Pediatrics.* 2013;132(2):e341-8.
89. Zhou H, Thompson WW, Viboud CG, Ringholz CM, Cheng PY, Steiner C, et al. Hospitalizations associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States, 1993-2008. *Clin Infect Dis.* 2012;54(10):1427-36.
90. Rice J, Resar LM. Hematologic abnormalities associated with influenza A infection: a report of 3 cases. *Am J Med Sci.* 1998;316(6):401-3.
91. Bontemps STH, van Woensel JB, Bos AP. Acute viral lower respiratory tract infections in paediatric intensive care patients. *Neth J Crit Care.* 2013;17(2):13-8.
92. Randolph AG, Meert KL, O'Neil ME, Hanson JH, LUCKETT PM, Arnold JH, et al. The feasibility of conducting clinical trials in infants and children with acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(10):1334-40.
93. Yan XL, Li YN, Tang YJ, Xie ZP, Gao HC, Yang XM, et al. Clinical characteristics and viral load of respiratory syncytial virus and human metapneumovirus in children hospitalized for acute lower respiratory tract infection. *J Med Virol.* 2016.
94. Singleton RJ, Bulkow LR, Miernyk K, DeByle C, Pruitt L, Hummel KB, et al. Viral respiratory infections in hospitalized and community control children in Alaska. *J Med Virol.* 2010;82(7):1282-90.
95. Ahmed JA, Katz MA, Auko E, Njenga MK, Weinberg M, Kapella BK, et al. Epidemiology of respiratory viral infections in two long-term refugee camps in Kenya, 2007-2010. *BMC Infect Dis.* 2012;12:7.

96. Bicer S, Giray T, Col D, Erdag GC, Vitrinel A, Gurol Y, et al. Virological and clinical characterizations of respiratory infections in hospitalized children. *Ital J Pediatr.* 2013;39:22.
97. Bukhari EE, Elhazmi MM. Viral agents causing acute lower respiratory tract infections in hospitalized children at a tertiary care center in Saudi Arabia. *Saudi Med J.* 2013;34(11):1151-5.
98. Franz A, Adams O, Willems R, Bonzel L, Neuhausen N, Schweizer-Krantz S, et al. Correlation of viral load of respiratory pathogens and co-infections with disease severity in children hospitalized for lower respiratory tract infection. *J Clin Virol.* 2010;48(4):239-45.
99. Kristensen K, Dahm T, Frederiksen PS, Ibsen J, Iyore E, Jensen AM, et al. Epidemiology of respiratory syncytial virus infection requiring hospitalization in East Denmark. *Pediatr Infect Dis J.* 1998;17(11):996-1000.
100. Gil-Prieto R, Gonzalez-Escalada A, Marin-Garcia P, Gallardo-Pino C, Gil-de-Miguel A. Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis in Children up to 5 Years of Age in Spain: Epidemiology and Comorbidities: An Observational Study. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(21):e831.
101. Gijtenbeek RG, Kerstjens JM, Reijneveld SA, Duiverman EJ, Bos AF, Vrijlandt EJ. RSV infection among children born moderately preterm in a community-based cohort. *Eur J Pediatr.* 2015;174(4):435-42.
102. 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.
103. Shay DK, Holman RC, Roosevelt GE, Clarke MJ, Anderson LJ. Bronchiolitis-associated mortality and estimates of respiratory syncytial virus-associated deaths among US children, 1979-1997. *J Infect Dis.* 2001;183(1):16-22.