



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

**BRONŞİOLİT TANISI ALAN 0-2 YAŞ GRUBU ÇOCUKLARIN  
KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULARININ  
İRDELENMESİ VE HUMAN METAPNÖMOVİRÜS SIKLIĞI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. DERYA ALTURAL

KAYSERİ - 2008



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

**BRONŞİOLİT TANISI ALAN 0-2 YAŞ GRUBU ÇOCUKLARIN  
KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULARININ  
İRDELENMESİ VE HUMAN METAPNÖMOVİRÜS SIKLIĞI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. DERYA ALTURAL

Danışman

Prof. Dr. KAZIM ÜZÜM

KAYSERİ - 2008

# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
TEŞEKKÜR.....	I
KISALTMALAR.....	II
TABLO LİSTESİ.....	III
ÖZET.....	V
ABSTRACT.....	VI
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. SOLUNUM SİSTEMİ VİRAL ENFEKSİYONLARI.....	3
2.1.1. Bronşiolit.....	4
2.1.1.1. Epidemiyoloji.....	6
2.1.1.2. Etyoloji.....	6
2.1.1.3. Klinik.....	7
2.1.1.4. Bronşiolit Tanı Kriterleri.....	8
2.1.1.5. Laboratuvar Bulguları.....	8
2.1.1.6. Radyolojik Bulgular .....	8
2.1.1.7. Ayırıcı Tanı.....	9
2.1.1.8. Tedavi.....	9
2.2. RESPIRATUAR SİNSİTYAL VİRÜS (RSV) BRONŞİOLİTİ.....	12
2.3. PARAINFLUENZA VİRÜS (PIV).....	13
2.4. ADENOVİRÜSLER.....	14
2.5. HUMAN METAPNÖMOVİRÜS.....	15
2.5.1. Tarihçe.....	15
2.5.2. Yapısal Özellikleri.....	16
2.5.3. Epidemiyoloji.....	17
2.5.4. Patoloji.....	19
2.5.5. Patogenez.....	20
2.5.6. Klinik Bulgular .....	20
2.5.7. Tanı.....	22
3. MATERYAL VE METOD.....	24

4. BULGULAR.....	30
5. TARTIŞMA.....	45
6. SONUÇLAR.....	54
7. KAYNAKLAR.....	55
8. EK 1.....	64
9. TEZ ONAY SAYFASI.....	65

## TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen danışman hocam sayın Prof. Dr. Kazım ÜZÜM'e, tez konumun belirlenmesinde yardımcı olan Yrd.Doç. Dr. Mehmet KÖSE'ye, mikrobiyoloji ile ilgili çalışmalarım da yardımcı olan sayın Doç. Dr. Selma GÖKAHMETOĞLU ve yardımcıları Biyolog Ela BAŐOK ve Biyolog Osman ÖZÜBERK'e, radyolojik çalışmalarım sırasında emeği geçen sayın Prof. Dr. Abdulkakim COŞKUN ve Yrd. Doç. Dr. Ali YIKILMAZ'a, istatistiksel değerlendirmede yardımcı olan Uz. Ferhan ELMALI'ya katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince emeği geçen, klinik tecrübelerini paylaşan Pediatri Anabilim Dalı Bölüm Başkanımız sayın Prof. Dr. Türkan PATIROĞLU başta olmak üzere tüm hocalarıma, doktor arkadaşlarıma ve hastanemiz sağlık personeline teşekkür ederim. YetiŐmemde ve bugünlere gelmemde büyük emeği olan aileme sonsuz teŐekkürlerimi sunarım.

Bilimsel ve dostça yaşamak dileğiyle...

## KISALTMALAR

<b>AAP</b>	: Amerikan Pediatri Akademisi
<b>AHRQ</b>	: Agency for Healthcare Research and Quality
<b>cDNA</b>	: Tamamlayıcı DNA
<b>CRP</b>	: C-reaktif protein
<b>DFA</b>	: Direkt immüno Floresan antikor
<b>DNA</b>	: Deoksiribonükleik asit
<b>ESH</b>	: Eritrosit sedimentasyon hızı
<b>FTC</b>	: Fluorescein isothiocyanate
<b>HMPV</b>	: Human metapnömovirüs
<b>IL-4</b>	: İnterlökin-4
<b>IL-8</b>	: İnterlökin-8
<b>ml</b>	: Mililitre
<b>µl</b>	: Mikrolitre
<b>PBS</b>	: Phosphat Buffer Solution
<b>PCR</b>	: Polimeraz zincir reaksiyonu
<b>PIV</b>	: Parainfluenza virüs
<b>rhDNaz</b>	: Rekombinant insan DNaz
<b>RANTES</b>	: Regulated upon activation normal T-cell expressed and secreted
<b>RNA</b>	: Ribonükleik asit
<b>RSV</b>	: Respiratuvar sinsityal virüs
<b>RSV IG</b>	: Respiratuvar sinsityal virüs immünglobulin
<b>RT-PCR</b>	: Real time polimeraz zincir reaksiyonu
<b>SPSS</b>	: Sosyal bilimler için istatistik paketi

## TABLO LİSTESİ

		<u>Sayfa No</u>
<b>Tablo 1</b>	Hışiltılı solunum nedenleri	5
<b>Tablo 2</b>	Olguların yaş grupları ve cinsiyetlere göre dağılımı	30
<b>Tablo 3</b>	Olguların başvurdukları aylara dağılımı	31
<b>Tablo 4</b>	Hastaların başvuru şikayetleri	32
<b>Tablo 5</b>	Hastaların başvuru fizik muayene bulgularının dağılımı	32
<b>Tablo 6</b>	Hastaların ESR değerleri	33
<b>Tablo 7</b>	Hastaların serum CRP düzeyleri	33
<b>Tablo 8</b>	Hastaların yatış günleri ile virüs pozitifliği arasındaki ilişki	33
<b>Tablo 9</b>	Ateşi olan olguların yaş gruplarına göre dağılımı	34
<b>Tablo 10</b>	RSV pozitif olguların yaş gruplarına dağılımı	34
<b>Tablo 11</b>	RSV pozitifliğinin cinsiyet ile ilişkisi	35
<b>Tablo 12</b>	RSV pozitif olguların ateş dağılımı	35
<b>Tablo 13</b>	Virüs pozitifliğine göre wheezing dağılımı	36
<b>Tablo 14</b>	Olguların ortalama beyaz küre dağılımı	36
<b>Tablo 15</b>	Olguların periferik yaymalarında lenfosit hakimiyetinin dağılımı	36
<b>Tablo 16</b>	Virüs pozitifliğine göre ortalama beyaz küre ve lenfosit dağılımı	37
<b>Tablo 17</b>	Olguların yaş gruplarına göre antibiyotik kullanım oranları	37
<b>Tablo 18</b>	Olguların ateş varlığına göre antibiyotik kullanım dağılımı	38
<b>Tablo 19</b>	RSV sonuçlarına göre antibiyotik kullanım oranları	38
<b>Tablo 20</b>	Virüs pozitifliğine göre antibiyotik kullanımı	38
<b>Tablo 21</b>	Olguların vücut ağırlığı persentil dağılımı	39
<b>Tablo 22</b>	Viral çalışma sonuçları dağılımı	39

<b>Tablo 23</b>	Birden fazla virüs pozitifliği olan olguların tedavileri ve yatış süreleri	40
<b>Tablo 24</b>	Hastaların akciğer grafilerindeki görüntüleme göre sınıflandırılma	41
<b>Tablo 25</b>	RSV, Adenovirüs, Parainfluenza virüs pozitif olguların radyolojik görüntülerine göre dağılımı	42
<b>Tablo 26</b>	Olguların altta yatan hastalığına göre dağılımı	42
<b>Tablo 27</b>	HMPV pozitif olguların klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi	43



## ÖZET

**Amaç:** Bronşiolit (akut solunum yolu enfeksiyonu) tanısı konulan 0-2 yaş grubu çocuklarda özellikle Human metapnömovirüs (HMPV) olmak üzere Respiratuvar sinsityal virüs (RSV), Adenovirüs ve Parainfluenza virüs (PIV) sıklığının belirlenmesi ve olguların klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgularının irdelenmesi.

**Materyal ve metod:** Çalışmaya Kasım 2006-Mayıs 2007 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Acil Ünitesinde bronşiolit tanısı alan 80 hasta alındı. Hastaların nazofarengeal aspiratları virüs çalışmaları için toplandı. RSV direkt immüno Floresan antikor (DFA) ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemleri ile, HMPV, PIV ve Adenovirüs PCR yöntemi ile çalışıldı. Olguların demografik, klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguları kaydedildi.

**Bulgular:** HMPV sıklığı %5.4, RSV DFA %56, RSV PCR %68, PIV %5 ve Adenovirüs %6 pozitif bulundu. HMPV tanısı alan olguların klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguları ile diğer virüslerin bulguları benzerdi. HMPV pozitifliği Aralık ve Ocak aylarında başvuran olgularda saptandı. HMPV pozitif olguların ortalama yaşı 13.7 ay olarak bulundu. HMPV ve RSV koenfeksiyonu saptanan bir olgunun klinik seyrinde kötüleşme görülmedi.

**Sonuç:** Yeni tanımlanan bir solunum yolu virüsü olan HMPV'nin bölgemizde de var olduğu ve akut solunum yolu enfeksiyonu olan olgularda düşünülmesi gerektiği sonucuna varıldı.

**Anahtar kelimeler:** Solunum yolu enfeksiyonu, Human metapnömovirüs, bronşiolit

# **EVALUATION OF CLINICAL AND LABORATORY FINDINGS AT THE AGE GROUP OF 0-2 YEARS CHILDREN WITH BRONCHIOLITIS AND THE INCIDENCE OF HUMAN METAPNEUMOVIRUS**

## **ABSTRACT**

**Aim:** The purpose of the study was to determine the incidence of especially Human metapneumovirus (HMPV), Respiratory syncytial virus (RSV), Adenovirus, Parainfluenza virus (PIV) and clinical, laboratory and radiological findings from children with bronchiolitis (acute respiratory tract infections) at the age group of 0-2 years.

**Materials and methods:** The study was performed from November 2006 to May 2007 on 80 patients, admitted to Erciyes University Faculty of Medicine Pediatric Emergency Department, diagnosed as bronchiolitis. Nasopharyngeal aspirate samples were obtained for virus detection. Polymerase chain reaction (PCR) was used for RSV, HMPV, PIV and Adenovirus. Direct immunofluorescent antibody (DFA) determination was performed just for RSV. Demographical, clinical, laboratory and radiological findings were recorded for all patients.

**Results:** The incidence of RSV infection was 56% and 68% with DFA and PCR methods respectively. Incidence of other viruses was as follows; 5.4% HMPV, 6%

Adenovirus and 5% PIV. HMPV infection had similar clinical, laboratory and radiological features with other viruses and its positivity was found at December and January. The median age of the HMPV positive patients was 13.7 months. Only one patient was found to have RSV, HMPV coinfection and no clinical impairment appeared.

**Conclusion:** It is concluded that HMPV, a newly identified respiratory tract virus circulates in our region and should be considered at the patients with acute respiratory tract disease.

**Key words:** Respiratory tract infection, Human metapneumovirus, bronchiolitis.

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bronşiolit, özellikle iki yaş altındaki çocuklarda ağırlıklı olarak viral etkenlerin neden olduğu, hızlı solunum, göğüste retraksiyonlar ve hışıltılı solunum (wheezing) ile karakterize, bronşiolin inflamasyonu ile seyreden klinik bir tablodur (1). Bir alt solunum yolu enfeksiyonu tablosu olup, alt solunum yolu enfeksiyonları (pnömoni, bronşiolit, trakeobronşit, bronkopnömoni) çocukluk yaş grubunda morbidite ve mortalitenin önemli nedenleridir. Akut bronşiolit tanısı ile hastaneye yatırılan 2 yaşın altındaki çocuklarda %75 oranlarında respiratuvar sinsityal virüs (RSV) pozitifliği saptandığı, bronşiolitin ağırlıklı olarak RSV ile ilişkili olduğu, RSV dışında parainfluenza tip 1, 2, 3, influenza tip A, B, adenovirüs, herpes simpleks virüs, rinovirüs ve enterovirüslerin de bronşiolite neden oldukları bilinmektedir (1,2). 2001 yılında tanımlanan Human metapnömovirüsün (HMPV) de akut solunum yolu enfeksiyonu / bronşiolit nedeni olduğu gösterilmiş, ülkemizde varlığı belirlenmiş, Kayseri bölgesinde HMPV ile ilgili çalışma henüz yapılmamıştır.

Diğer taraftan iki yaşından küçük çocuklarda solunum sistemi enfeksiyonlarının çoğunluğunu virüsler oluşturmakta, günümüzde de nonbakteriyel solunum yolu enfeksiyonlarının büyük bir kısmında etyolojik tanı konulamamaktadır (3).

2001 yılında, Van den Hoogen ve ark. tarafından solunum yolu enfeksiyonlu çocukların nazofarengeal aspiratlarından izole edilen ve Human metapnömovirüs (HMPV) olarak adlandırılan bir virüsün çocuklarda önemli bir solunum yolu enfeksiyonu etkeni olduğu belirlenmiştir (4).

HMPV, Paramiksovirida virüs ailesinden Pnömovirüs subgrubundan, Metapnömovirüs sınıfından olup, tanımlandıktan sonra üst solunum yolu hastalıklarına, ağır bronşiolit ve pnömoniye veya asemptomatik enfeksiyonlara neden olabilmektedir. HMPV'nin RSV enfeksiyonlarına benzer bir hastalık tablosu oluşturduğu, klinik

belirtilerin yüksek ateş, öksürük, zorlu ve hızlı solunum, wheezing, kusma ve diyare şeklinde olduğu belirlenmiştir (4).

Akut alt solunum yolu enfeksiyonu (bronşiolit, bronşit, viral pnömoni) ön tanısı konulan olguların etyolojisi tespit edilemeyenlerinde HMPV'nin bu konudaki açığı kapatabilecek bir virüs olduğu öne sürülmüştür (4,5).

Bronşiolit (viral alt solunum yolu hastalığı) tedavisinde antimikrobiyal tedavilerin endikasyonu olmasa da olguların %50-60'ına antimikrobiyal tedavi verildiği rapor edilmekte (6), antimikrobiyal tedaviler, viral akciğer enfeksiyonlarında da reçetelenmekte, gereksiz ilaç kullanımı önemli mali yüklerle neden olabilmektedir.

Diğer taraftan, HMPV'nin klinik ve radyolojik bulguları henüz tam olarak belirlenememiş olup ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu yönünde yayınlar vardır (4).

Çalışmamızda bronşiolit / akut alt solunum yolu enfeksiyonu tanısı konulan 0-2 yaş grubu çocuklarda özellikle HMPV olmak üzere Respiratuvar sinsityal virüs (RSV), Adenovirüs, Parainfluenza virüs sıklığının belirlenmesi, HMPV pozitifliği olan olguların klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgularının irdelenmesi amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. SOLUNUM SİSTEMİ VİRAL ENFEKSİYONLARI

Solunum sistemi enfeksiyonları genellikle akut klinik tablolar olup, etyolojik ajanlar dikkate alınarak; bakteriyel solunum sistemi enfeksiyonları ve nonbakteriyel solunum sistemi enfeksiyonları şeklinde, tutulan anatomik bölgeler dikkate alınarak; alt solunum yolu enfeksiyonları ve üst solunum yolu enfeksiyonları olarak sınıflandırılırlar.

Solunum sistemi enfeksiyonlarına değişik bakteriler, farklı virüsler, mikoplazmalar, klamidyalar, parazitler, mantarlar, mikobakteriyum tüberküloz...vb gibi ajanlar neden olmakta, nonbakteriyel solunum sistemi enfeksiyonlarının ağırlıklı olarak viruslerle olduğu bilinmektedir (7). Diğer taraftan nonbakteriyel solunum sistemi enfeksiyonlarının büyük kısmının nedeni halen belirlenmemektedir.

Viral solunum sistemi enfeksiyonları çocukluk yaş grubunun sık görülen akut solunum yolu hastalıklarıdır. Alt solunum yolu enfeksiyonu (bronşiolit, trakeobronşit ve viral pnömoni) tanısı alan hastaların nazofarengeal aspiratlarında RSV, parainfluenza, influenza, adenovirüs, rinovirüs, Human metapnömovirüs, nadiren enterovirüs...vb virüsler saptanır (8).

Enfeksiyon ajanları sadece solunum yollarını etkilememekte, akciğer dokusunda da inflamasyona neden olabilmektedir.

Enfeksiyöz ve/veya enfeksiyöz olmayan ajanlar tarafından oluşturulan akciğer dokusu inflamasyonu pnömoni olarak adlandırılmaktadır. Bebeklerde pnömoninin bronşiolitten ayırımı güç olduğundan bu iki hastalığı da kapsayan akut alt solunum yolu enfeksiyonu terimi kullanılmaktadır.

Akut alt solunum yolu enfeksiyonuna neden olan yeni tanımlanmış bir solunum yolu virüsü olan Human bocavirus, özellikle 5 yaşından küçük çocuklarda saptanmış ve

solunum yolu patojenleri arasında yerini almıştır (9). Rinovirüsler, soğuk algınlığının en sık nedenidir, erken sonbahar ve geç ilkbaharda görülmekle birlikte virüs, yıl boyunca izole edilebilir. Koronavirüsler akut solunum yolu patojenleri arasında olup tipik olarak kış mevsiminde salgınlara neden olur.

### **2.1.1. BRONŞİOLİT**

Akut bronşiolit, iki yaşından küçük çocuklarda ağırlıklı olarak RSV'nin neden olduğu, hızlı solunum, wheezing, göğüste retraksiyonlar ile karakterize, bronşiolerin inflamasyonu ile seyreden klinik bir hastalık olarak tarif edilmektedir (1,10).

Wheezing (hışıltılı solunum), geniş bronşiyal duvarın hızlı vibrasyonu ile oluşan yüksek titreşimli müzikal sestir. Bu ses bronşiolerin daralmasına işaret eder. Geniş hava yoluna ulaşan havanın yüksek hızla hareketi bronşiyal duvarı titretir. Ekspiratuvar efor, normal bir ekspiratör için gereken basıncı geçtiğinde wheezing oluşur. Alt solunum yolu hastalıklarında inflamasyon, mukozal ödem veya bronkospazm havayolunun daralmasına neden olarak wheezing oluşturabilmektedir (11). Wheezing nedenleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1: Wheezing nedenleri:<sup>(7)</sup>

<b>I- Enfeksiyon:</b>	<b>Viral:</b> RSV, Human metapnömovirus, Parainfluenza, Adenovirüs, İnfluenza, Rinovirüs.
	<b>Diğer:</b> Klamidya trahomatis, tüberküloz, histoplazmoz, papillomatoz
<b>II- Astım</b>	
<b>III- Anatomik anormallikler:</b>	1. Santral havayolu anomalileri: Larinks, trakea ve/veya bronşial malazi, trakeoözefageal fistül, laringeal kleft
	2. Ekstrinsik havayolu anomalileri: Vasküler ring, mediastinal lenfadenopati, mediastinal kitle/ tümör, özefageal yabancı cisim
	3. İntrinsik havayolu anomalileri: Havayolunda hemanjiom veya tümör, kistik adenomatoid malformasyon, bronşial/akciğer kisti, konjenital lobar amfizem, aberan trakeal bronş, sekestrasyon, soldan sağa şanlı konjenital kalp hastalığı (pulmoner ödemi artırır), yabancı cisim
<b>IV- İmmün yetmezlik durumları:</b>	İmmünglobulin A eksikliği, B-hücre eksiklikleri, primer silier diskinezi, kazanılmış immün yetmezlik sendromu, bronşiektazi
<b>V- Mukosilier temizleme bozuklukları:</b>	Kistik fibrozis, primer silier diskinezi, bronşiektazi
<b>VI- Bronkopulmoner displazi</b>	
<b>VII-Aspirasyon sendromları:</b>	Gastroözefageal reflü hastalığı, faringeal/yutma disfonksiyonu



Tablo 1 devam:

<b>VIII-İnterstisyel akciğer hastalığı (bronşiolitis obliterans içeren)</b>	
<b>IX- Kalp yetmezliği</b>	
<b>X- Anaflaksi</b>	
<b>XI- İnhalasyon injurisi-yanıklar</b>	

### **2.1.1.1. Epidemiyoloji**

Bronşiolit mevsimseldir, en fazla kışın ve ilkbaharda görülür. Hastalık 1-3 ay arası bebeklerde daha sık ve şiddetli görülmekle birlikte 2 yaşına kadar çocukların çoğu enfeksiyonu geçirmiştir.

Değerlendirmeler bir yaşından küçük çocuklarda RSV enfeksiyonuna bağlı yıllık 50.000-80.000 arası hastane yatışının olduğunu ve geçen on yılda bu rakamda artış olduğunu göstermiştir. Bu artış günlük bakım ünitelerinde bebek tedavilerinde artışı, hastane kabulünde kriterlerin değişmesini ve/veya şiddetli RSV ilişkili hastalık riski altındaki prematüre bebekler ve diğer bebeklerde artmış yaşam süresini yansıtır olabilir (7).

Bronşiolit, erkeklerde, anne sütü almayanlarda ve kalabalık koşullarda yaşayanlarda daha sık görülür. Ailenin yaşça büyük üyeleri sıklıkla enfeksiyon kaynağıdır (7).

### **2.1.1.2. Etyoloji**

Bronşiolit genelde viral bir hastalıktır. Respiratuvar sinsityal virüs (RSV), alt solunum yolları enfeksiyonlarının önde gelen nedenidir. Bronşiolit tanısı ile yatırılarak takip ve tedavi edilen olguların %50 ile %90'ından RSV sorumludur. RSV dışında parainfluenza virüs tip 3, parainfluenza tip 1, parainfluenza tip 2, adenovirüsler ve Human metapnömovirüs de bronşiolit tablosuna neden olabilmektedir (12).

Bronşiolitin bakteriyel etkeni olduğuna dair bir kanıt yoktur. Ancak bakteriyel pnömoni klinik olarak bronşiolitle birlikte olabilir ve bronşioliti bakteriyel süperenfeksiyon izleyebilir (7).

Tajima ve ark. (13) hastaneye yatırılan toplum kaynaklı pnömonili 1 ay ile 13 yaş arası 157 çocuğun 56'sında viral bir etken saptadıklarını bildirmişler, olguların %48.2'sinde RSV, %19.6'sında influenza A, %14.3'ünde parainfluenza tip 3, %10.7'sinde adenovirüs, %1.8'inde adenovirüs+influenza A, %1.8'inde influenza B, %1.8'inde adenovirüs+RSV ve %1.8'inde kızamık enfeksiyonu saptadıklarını bildirmişlerdir.

### **2.1.1.3. Klinik**

Genellikle burun akıntısı ile başlar, kuru ve keskin bir öksürük ortaya çıkar. Ardından solunum sıkıntısı ve beslenme zorluğu görülür. Fizik muayenede; takipne, wheezing, interkostal ve subkostal çekilmeler, dinlemekle sibilan ronküsler ve ince raller ve hiperaerasyona ait bulgular (sternumun öne doğru çıkması, hepatomegali) saptanır. Daha ağır olgularda siyanoz ve taşikardi de olaya eklenebilir (14).

Hastaların çoğunluğu hastalığın başladığı hafta içinde hafif solunum yolu hastalığı olan daha büyük çocuk veya erişkinler ile temas etmiştir. İnfantlarda ilk olarak seröz vasıfta burun akıntısı ve hapşırığın olduğu hafif bir üst solunum yolu enfeksiyonu tablosu görülür. Bulgular birkaç gün sürer, iştah azalır. Ateş 38.5-39°C olabilir. Paroksizmal wheezy, öksürük, dispne ve irritabilite ile karakterize solunum sıkıntısı belirir. Hızlı solunumdan dolayı infantın beslenmesi güçleşir. Hafif vakalarda, semptomlar 1-3 günde kaybolur. Ağır hastalarda, semptomlar birkaç saatte belirginleşebilir. Kusma ve diyare gibi diğer sistemik bulgular genelde yoktur (7).

Solunum sayısı 60-80/dk olduğunda, hava açlığı ve siyanoz olabilir. Yardımcı solunum kaslarının çalışması sonucu burun kanatlarının solunumu, interkostal ve subkostal retraksiyonlar gözlenir. Akciğerlerdeki aşırı havalanma, karaciğer ve dalağı aşağı doğru iter ve kostal sınırdan itibaren palpabl hale getirir. İspirasyon sonunda ve ekspirasyon başında ince raller duyulabilir. Solunumun ekspiryum fazı uzar, wheezing duyulur. Bronşiolar obstruksiyon tama yakınsa solunum sesleri güçlkle duyulur (7). Apne; bronşiolitin bir özelliği olarak, özellikle çok küçük bebeklerde ve prematüre veya düşük doğum ağırlıklı infantlarda görülebilir.

#### **2.1.1.4. Bronşiolit Tanı Kriterleri:** <sup>(15)</sup>

- 1- Üst solunum yolu enfeksiyonu bulgularının olması (burun akıntısı/tıkanıklığı, öksürük, ateş gibi)
- 2- Alt solunum yolu enfeksiyonu dinleme bulgularının olması (hışıltı, ronküs, ekspiryumda uzama gibi)
- 3- Artmış solunum gayretini gösteren bulgulardan en az birinin olması (takipne, interkostal retraksiyon, suprasternal çekilme)

#### **2.1.1.5. Laboratuvar Bulguları**

Bronşiolit düşünülen hastalarda hemogram, akciğer grafisi, serolojik inceleme ve viral izolasyon çalışmalarının hastalığın tanısı, ciddiyeti, tedavinin yönlendirilmesi ve prognoz tahmini üzerinde anlamlı katkı sağlamadığı gösterilmiştir. Ağır bronşiolit olgularında veya beklenmedik klinik seyir gösteren olgular dışında laboratuvar tetkiki yapılması önerilmemektedir (15).

Beyaz küre sayısı, genelde normal sınırlardadır. Viral enfeksiyonlar seyrinde görülebilen lenfopeni nadirdir. Nazofarengial kültürler, normal bakteriyel florayı içerir. Virus, nazofarengial sekresyonlarda enzim immünoassay gibi antijen ayırma yöntemi, Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) veya kültür yöntemleri ile gösterilebilir (16).

#### **2.1.1.6. Radyolojik Bulgular**

Çocuklarda viral solunum sistemi enfeksiyonları, bakteriyel solunum sistemi enfeksiyonlardan daha sık görülmektedir. Akciğer enfeksiyonu düşünülen çocuklarda akciğer grafisi çekilmesinin önde gelen nedeni hastalığın viral veya bakteriyel olduğu ayırımının yapılması ve antibiyotik verilip verilmeyeceği kararının alınmasıdır.

Viral enfeksiyonlarda akciğer grafilerinde küçük hava yollarının inflamasyonuna ve peribronşiyal ödeme bağlı hilustan akciğere doğru uzanan simetrik peribronşiyal opasiteler, ön-arka akciğer grafilerde akciğerlerde havalanma artışı, yan grafilerde ön-arka çapın arttığı görülür. Hastaların %30'unda konsolidasyon alanları (alveolar inflamasyon veya obstruksiyona sekonder atelettaziye bağlı) vardır. Erken dönem bakteriyel pnömoni, tek başına radyografi ile dışlanamayabilir (7,17). Bronşiolit

olgularında tipik göğüs filmi havalanma artışı ve peribronşiyal kalınlaşma ile karakterizedir (16).

Lümeni daralan küçük hava yolları hava hapsine neden olur. Lümenin tamamen tıkanması atelektaziye yol açar. Akciğerler geniş ve hiperludenttir, yan röntgenogramda diyafragmalarda düzleşme görünümü ortaya çıkar. Atelektazi ve/veya alveolar inflamasyona bağlı dağınık konsolidasyon alanları olabilir (18).

#### **2.1.1.7. Ayırıcı Tanı**

Bronşiolitin çok sık karıştığı klinik durum astımdır. İlk epizotta iki klinik durum çok sık karışıyor olsa da tekrarlayan hışıltı epizotları, viral prodromun yokluğu, ailede atopi ve astım öyküsünün varlığı astımı destekler. Küçük bebeklerde trakeada yabancı cisim, trakeomalazi veya bronkomalazi, vasküler halkalar, konjestif kalp yetersizliği, kistik fibrozis veya boğmaca gibi diğer hastalıklar da bronşiolitle karışabilir (7).

#### **2.1.1.8. Tedavi**

Bronşiolit tedavisinde etkinliği tüm dünyaca kabul edilen tedavi; destekleyici solunum yolu bakımı, hidrasyonun sağlanması ve oksijen verilmesidir. Hastalar akciğerde interstisyel ödem oluşumu, kalp yetersizliği ve bronşiolite ikincil uygunsuz antidiüretik hormon salınımı riski açısından izlenmelidir (15).

Respiratuvar sinsityal virüs bronşiolitinde çok sık görülen sağ üst lob kollapsı veya akciğer grafisinde minimal değişiklikleri olan hastalara bakteriyel pnömoni tanısı ile antibiyotik reçetelenmektedir (15).

Tahan ve ark. (19) RSV bronşioliti tanısı alan 21 infantta randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmalarında klaritromisin tedavisi verilen grupta hastanede kalış süresi, oksijen tedavisi ve  $\beta_2$ -agonist ihtiyacında anlamlı azalma olduğunu kaydetmişler, klaritromisinin, havayolu hiperreaktivitesi gelişimine yol açan IL-4 düzeyini azaltarak etkisini gösterdiğini bildirmişlerdir.

Amerikan Pediatri Akademisi (AAP), kronik akciğer hastalığı olan 2 yaşından küçük çocuklara, hayatlarının ilk yılında preterm infantlara, havayollarında anormallik veya ciddi nöromüsküler problemleri olanlara Palivizumab (Synagis) ve İntravenöz RSV immünglobulin [RSV-IG (Respi Gam)] ile proflaksi önermemektedir (20).

Amerikan Pediatri Akademisi, RSV bronşiolitinde 3 ayın altındaki olguların, 34 haftadan küçük doğanların, kardiyopulmoner hastalığı veya immün yetmezliği olanların, solunum sayısı 70'in üzerinde olanların, letarjik görünüşleri, wheezing ve solunum sıkıntısı, hiperkarbisi olanların hastaneye yatırılmasını önermektedir (20).

**Oksijen gereksinimi ve destek bakım:** Hastanın oksijen saturasyonu, oda havasında %92'nin altına düşüyorsa oksijen desteği yapılmalıdır. Pulse-oksimetre faydalı klinik bilgi sağlayabilir ise de hastanede kalış süresini uzatabilir, zamanında taburculuğu geciktirebilir. RSV bronşioliti için göğüs fizyoterapisi kullanımını destekleyen kanıt yoktur.

Hasta kusuyor veya ağızdan beslenemiyorsa dehidratasyondan korumak için intravenöz sıvı desteği gerekebilir. Her besleme ve inhalasyon tedavisi öncesinde, burun temizliği yararlıdır. Taburculuk öncesinde anne-babalar, evde yapacakları konusunda eğitilmelidir.

Pulse-oksimetre ile ölçülen oksijen saturasyonu, oda havasında %94'ün üzerinde olursa oksijen tedavisinden kademeli olarak ayrılır. Oksijen desteği kesildikten sonra pulse oksimetrenin devam etmesi gerekmez.

Amerikan Pediatri Akademisi RSV semptomlarının tedavisinde kortikosteroidleri önermemektedir (20).

**Nebulize epinefrin:** AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality) nebulize epinefrini etkisi mümkün olarak nitelendirmiştir. Ancak, AHRQ raporunun yayınlanmasının ardından Wainwright ve ark. (21) nebulize epinefrinin hastanede yatış süresini kısaltmadığını belirtmişlerdir. Aynı çalışmada inhale epinefrin tedavisinin ilk 30 dakikasında etki etmediği takdirde devam etmenin gereksiz olduğu belirtilmiştir.

**Diğer bronkodilatörler:** Metaanalizlerde,  $\beta_2$  agonist bronkodilatörlerin hastaneye yatma oranlarını azaltmadığı gösterilmiştir. İpratropiyum bromid, bir antikolinerjik bronkodilatördür ve RSV bronşiolitinde etkinliği yoktur. 321 infantla yapılan 6 çalışmada, ipratropiyum bromid ile plasebo arasında hastanede yatış süreleri ile ilgili önemli bir fark saptanmamış, nebulize ipratropiyum bromid ve  $\beta_2$  agonist kombinasyonunun, tek başına  $\beta_2$  agoniste göre üstünlüğü belirtilmemiştir (20).

**Kortikosteroidler:** Respiratuvar sinsityal virüs enfeksiyonu tedavisinde kortikosteroidlerin yeri tartışmalıdır. Steroid tipinin önemi yok gibi görünmektedir. Oral prednizolon, intravenöz deksametazon veya budesonid arasında fark saptanmamıştır. AAP, steroid kullanımını hastanede yatan RSV'li infantlarda önermemiştir (20).

**Ağır vakalarda helyum-oksijen ve surfaktan tedavisi:** Hollman ve ark. (22), kısa süreli helioks tedavisinin ardından, 18 infantta tedaviden 20 dakika sonra, astım skorlarında iyileşme saptamışlar, bu gelişme azalmış havayolu direnci ve solunum eforunun azalmasına bağlanmıştır. Martinon-Torres ve ark. (23) yüz maskesi ile verilen helioksun klinik skoru düzelttiğini, taşikardi ve takipneyi azalttığını, yoğun bakım ünitesinde kalış süresini kısalttığını belirtmişlerdir. Gross ve ark. (24) ise bronşiolitli entübe çocuklara verilen helioksun faydası olmadığını belirtmişlerdir.

Surfaktan verilmesinin, oksijenizasyonu artırdığı ve ventilatörde kalış süresini kısalttığı gösterilmiştir (25). Tibby ve ark. (26) ventilatörde olan RSV pozitif infantlara surfaktan verilmesinin, oksijenizasyonu düzelttiğini ve ilk 60 saatte ventilasyon indekslerini düzelttiğini göstermişlerdir. Plasebo grubunda ise ilk 30 saat süresince, infantlarda kötü progres saptadıklarını bildirmişlerdir.

Surfaktan ve helioks tedavisinin uzun dönem etkilerini araştıran geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç olduğu yönünde kanaat belirtilmiştir.

**Etkisiz tedaviler:** Ribavirin: İnfluenza A ve B, kızamık ve RSV'ye karşı in vitro aktivitesi olan bir nükleotid analogudur. Yararları olarak ventilatörde kalışı azalttığı, hastanede kalışı azalttığı ve klinik iyileşmeyi artırdığı sayılmaktadır. Metaanalizlerde RSV bronşiolit tedavisinde ribavirinin etkinliğine dair bulgu saptanmamıştır. AAP'nin önerileri arasında yoktur.

**Antibiyotik ve diğer ajanlar:** RSV bronşioliti nedeniyle hastaneye yatırılan infant ve çocuklarda eş zamanlı bakteriyel enfeksiyon oranı düşüktür. Purcell ve ark. (27) bakteriyel koenfeksiyonu %2'nin altında bulmuşlardır. Friis ve ark. (28) antibiyotikle tedavi edilen veya edilmeyen RSV vakaları arasında hastanede kalış süreleri ile ilgili önemli bir fark bulmadıklarını rapor etmişlerdir. Ampirik geniş spektrumlu intravenöz antibiyotik kullanımının gereksiz ve zararlı olabileceği kabul edilmektedir.

Nebulize furosemid, inhale interferon  $\alpha$ -2a (Roferon-A) veya rhDNaz gibi diğer ajanların kullanımı, RSV enfeksiyonunda muhtemelen etkisizdir. Benzer şekilde antihistaminikler, oral dekonjestanlar ve nazal vazokonstriktörlerin de etkisi azdır (20).

Akut bronşiolitte klinik kötüleşme, sonradan ortaya çıkan yüksek ateş, lobar infiltrasyon, belirgin lökositoz gibi ikincil bakteriyel enfeksiyonu düşündüren durumlarda antibiyotik tedavisi düşünülmelidir (15).

**Enfeksiyon-kontrol:** Şüpheli olguların izole edilmesi, stetoskopların ve diğer aletlerin her hasta için ayrılması bulaşmayı önleyebilir. Muayene odasına girmeden önce ve odadan çıkarken eller yıkanmalı, eldiven ve maske kullanılmalıdır. Anne-babalar ve diğer hasta bakımını sağlayan kişiler de aynı dikkati göstermelidir.

## 2.2. RESPIRATUVAR SİNSİTYAL VİRÜS (RSV) BRONŞİOLİTİ

Respiratuvar sinsityal virüs, 1 yaşından küçük çocuklarda bronşiolit ve pnömoninin major nedeni ve erken çocukluk döneminin en önemli solunum yolu patojenidir. Ilıman iklimlerde her kış mevsiminde 4-5 ay süren epidemiler yapar. Yılın geri kalan zamanında sporadik enfeksiyonlar görülür. Hayatın ilk iki yılında daha sık enfeksiyon görülür. Reenfeksiyon oranı %10-20'dir. Asemptomatik enfeksiyon nadirdir. RSV enfeksiyonları sıklıkla 2-7. aylarda görülür. Hastaneye yatırılan bronşiolit vakalarının %40-75'inden, çocukluk çağı pnömonilerinin %15-40'undan, krup olgularının %6-15'inden RSV sorumludur (29). İki yaşından küçük çocuklarda pnömoni olgularının %80'i viral orijinlidir (3). Üç yaşından küçük çocuklarda pnömoni vakalarının %50'sinden RSV sorumludur (30,31).

Respiratuvar sinsityal virüse bağlı bronşiolit ve pnömoni, erkeklerde kızlara göre 1.5 kat daha fazla görülür. Alt solunum yolu enfeksiyonları, sosyoekonomik düzeyi düşük gruplarda ve kalabalık yaşayan topluluklarda daha sık görülür. Virüs alındıktan sonra semptomlar belirinceye kadar geçen süre yaklaşık 4 gündür. Alt solunum yolu enfeksiyonu olan infantlar hastaneden taburcu olduktan sonra 5-12 gün süreyle virüsü yayırlar. Üç hafta ve üzeri süreyle virüs yayılımı bildirilmiştir (29).

RSV bronşioliti üzerine eklenen bakteriyel enfeksiyonların nasıl bir rolü olduğu açık değildir. Bakteriyel pnömonilerin RSV dahil viral solunum yolu enfeksiyonları ile tetiklendiği bilinmesine rağmen RSV bronşioliti büyük olasılıkla viral bir hastalıktır (29).

İnfanlarda RSV'nin ilk bulguları rinore ve farenjitir. Eş zamanlı öksürük olabilir ise de sıklıkla 1-3 gün sonra görülür ve öksürük başladıktan sonra wheezing duyulur. Hastalık hafifse semptomlar daha fazla ilerlemez. Oskültasyonda, yaygın ronküsler, raller, krepitasyon ve wheezing duyulur. Bu evrede göğüs grafisi sıklıkla normaldir. Hastalık ilerlerse öksürük ve wheezing artar ve hava açlığı belirir. Takipne artar (solunum sayısı >70/dk), apneik speller olabilir. Bu dönemde göğüste hiperekspansiyon, azalmış hava akımından dolayı oskültasyon ile sessizlik olabilir.

Hastaneye yatırılan RSV bronşiolitli olguların %10-30'unda göğüs radyografileri normaldir, %20-40'ında hiperekspansiyon, %35-50'sinde peribronşial kalınlaşma veya santral pnömoni, %8-20'sinde segmental veya lobar konsolidasyon görülür. Plevral effüzyon pek görülmez (29).

Respiratuvar sinsityal virüse bağlı alt solunum yolu enfeksiyonlarında mortalite yaklaşık %1'dir. Ölüm, prematüre infantlar ve nöromuskuler, pulmoner, kardiyovasküler veya immünolojik hastalık gibi altta yatan hastalığı olanlarda daha sıktır (29).

### **2.3. PARAINFLUENZA VİRÜS (PIV)**

Laringotrakeit, bronşit ve laringotrakeobronşit'i (krup) içine alan üst ve alt solunum yolları hastalığına neden olur. Üç yaşına gelen çocukların çoğu bu virüsle karşılaşmıştır. İmmünkompromize hastalarda Parainfluenza virüs (PIV) tip 3 ciddi hastalığa neden olur. Tip 1 ve 2, yaz ve sonbaharda görülür. Parainfluenza virüs tip 3, yıl boyunca endemiktir fakat ilkbahar sonlarında daha sık görülür. Parainfluenza virüs tip 4'ü doku kültüründe izole etmek çok zor olduğundan epidemiyolojisi iyi bilinmemektedir.

Parainfluenza virüs, sistemik olarak yayılmadan solunum yolu epitelinde çoğalır. Virüsün inokulasyonundan 4-5 gün sonra hastalık ortaya çıkar. Parainfluenza virüs



genellikle üst solunum yollarını etkiler. Parainfluenza virüse bağlı hastaneye yatışların %50'si krup, %15'i bronşiolit ve pnömoni tanıları ile olur. PIV-1 daha çok krup etkenidir. Tip 3 ise daha çok alt solunum yollarını tutar. Parainfluenza virüs enfeksiyonlarında yüksek ateş pek görülmez. Sistemik şikayetler de nadirdir. Hastalık 4-5 günde sonlanır, ancak virüs 2-3 hafta boyunca düşük titrelerde gösterilebilir (32).

Tedavisinde, nemli ve soğuk buharın etkili olduğu bilinmekte ise de bu bilgi kontrollü çalışmalarda gösterilmemiştir. Aerosolize rasemik epinefrin havalanmayı sağlayabilir ise de rebound havayolu obstruksiyonu gelişebilir. Sekonder bakteriyel enfeksiyon varlığında antibiyotikler endikedir.

## **2.4. ADENOVİRÜSLER**

Adenovirüsler, infantlarda akut solunum yolu hastalıklarına ek olarak faringokonjonktival ateş, folliküler konjonktivit, myokardit, hemorajik sistit, akut diyare, invajinasyon ve ensefalomyelitlerin %5-11'inden sorumludur. Elli bir farklı insan serotipinden sadece 1/3'ü hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Adenoviral enfeksiyonlar, dünyanın her yerinde ve yıl boyunca görülür. Belirli tipleri epidemiler yapar, tip 4 ve 7 ateşli solunum yolu hastalığı; tip 3, 7 ve 21 ağır pnömoni; tip 3 faringokonjonktival ateş; tip 11 hemorajik sistit; tip 8, 9 ve 37 epidemik keratokonjonktivit etkenidir. Tip 1 ve 2 hayatın ikinci yılında enfeksiyonlara neden olur.

Adenoviral pnömoni, yoğun lenfositik infiltrasyon, bronşial ve bronşiyolar epitelde destrüksiyon, mukozada fokal nekroz, hyalin membran oluşumu ve nükleer inkluzyon cisimciğinden ibaret karakteristik histolojik değişikliklere neden olur.

Adenovirüs tip 1, 2, 3, 5 ve 6 solunum yollarını tutan tipleridir. Akut pnömoni tanısıyla hastaneye yatırılan çocukların %7-9'unda adenovirüs enfeksiyonu vardır. Adenovirüs pnömonisinin radyolojik bulguları bakteriyel pnömonilerin bulguları olan lobar infiltrasyon, parapnömonik effüzyon gibi bulgularla seyredebilir. Hastalarda yüksek ateş, diyare, karın ağrısı ve koagülasyon defektleri gibi diğer sistemik bulgular da görülebilir. Tip 3, 7 ve 21 şiddetli enfeksiyonlardan sorumludur ve bu enfeksiyonların mortalitesi %10'dur. Yaşayanlarda rezidü hava yolu zedelenmesi, bronşiektazi, bronşiolitis obliterans veya nadiren pulmoner fibroz gelişebilir (33).

2001 yılında solunum yolu enfeksiyonlu çocukların nazofarengeal aspiratlarından izole edilen ve Human Metapnömovirüsün (HMPV) olarak adlandırılan bir virüsün çocuklarda önemli bir solunum sistemi enfeksiyonu etkeni olduğu belirlenmiştir (4). Akut alt solunum sistemi enfeksiyonu (bronşiolit, bronşit, viral pnömoni) ön tanısı konulan olguların etyolojisi tespit edilemeyenlerinde HMPV'nin bu konudaki açığı kapatabilecek bir virüs olduğu öne sürülmüştür (4).

## **2.5. HUMAN METAPNÖMOVİRÜS**

### **2.5.1. Tarihçe**

Human metapnömovirüs (HMPV), 2001 yılında Van den Hoogen ve ark. tarafından, Hollandalı çocukların nazofarengeal aspiratlarında gösterilmiştir. Nazofarengeal aspirat örneklerinde HMPV gösterilen olgular, RSV enfeksiyonunu andıran klinik semptomları olan yaşları 0-5 arası olan 28 olgu idi (4).

1958 yılında insanlardan alınmış ve korunmuş serum örneklerinde de HMPV pozitifliği gösterilmiş, önceden toplanmış insan serum örneklerinde gösterilmesi HMPV'nin yeni bir patojen olmadığını düşündürmüştür (34-36).

50 yıllık insan serumlarından izole edilmesi virüsün en az 50 yıldır dünya üzerinde var olduğunu ortaya koymuştur (4).

Human metapnömovirüsün tanımlanmasına ve enfeksiyon ajanı olduğunun gösterilmesine polimeraz zincir reaksiyonu gibi daha duyarlı yöntemlerin kullanılması katkı sağlamıştır (37).

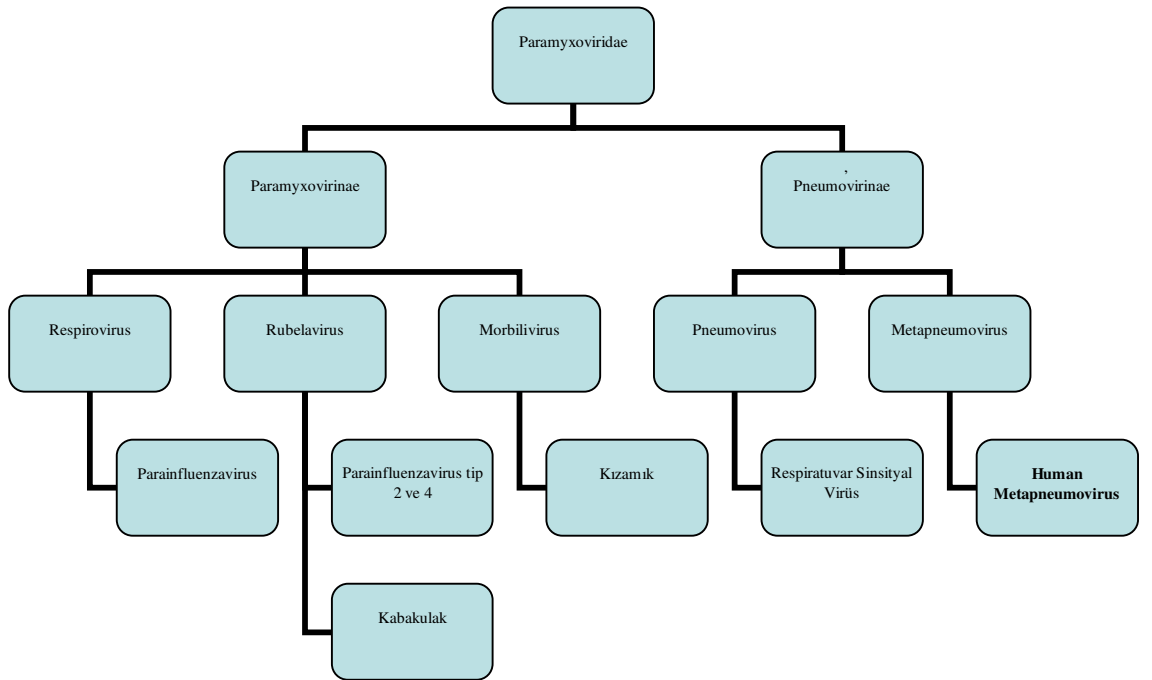
Virüsü tanımladıktan sonra Van den Hoogen ve ark. (4) 8-99 yaş arası insanlardan alınan serum örneklerinde HMPV antikorlarının % 100 oranında pozitif olduğunu gösterdiklerini de rapor etmişlerdir.

## 2.5.2. Yapısal Özellikleri

Human metapnömovirüs, zarflı, tek sarmallı bir RNA virüsüdür. Genomik organizasyonu, RSV'ye benzer (38,39). Paramyxoviridae virüs ailesinin bir üyesidir.

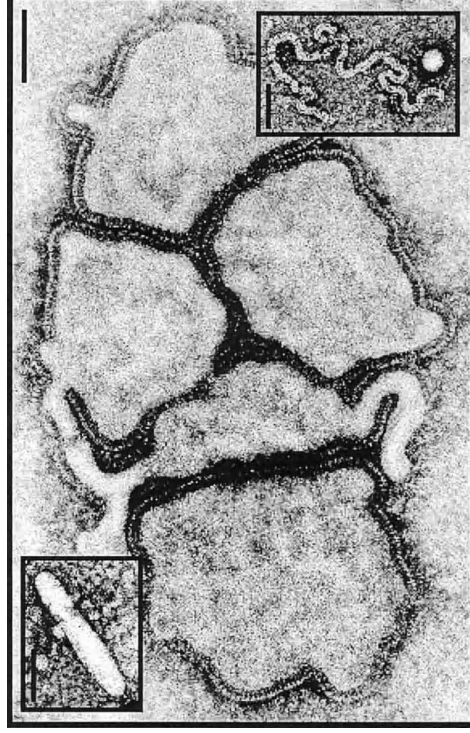
İnsanlarda solunum sistemi enfeksiyonları yapan paramyxoviridae ailesinin sınıflaması Şekil 1'de verilmiştir. Respiratuvar sinsiyal virüs (RSV), parainfluenza virüs, kızamık virüsü, kabakulak virüsü aynı ailenin üyeleridir. Avian Pnömovirüs ve HMPV paramyxoviridae ailesinden olup Avian Pnömovirüs sadece hindi ve tavuklarda, HMPV ise sadece insanlarda enfeksiyon etkenidir (37).

Genetik analizler sonucunda HMPV, Paramyxoviridae virüs ailesinin Pneumovirinae subailesinin Metapneumovirus cinsinin ilk üyesi olarak sınıflandırıldı, tavuk ve hindilerde enfeksiyon yapmadığı için Human metapnömovirüs (HMPV) olarak adlandırıldı (34).



Şekil 1: Paramyxoviridae virüs ailesinin sınıflandırılması

Human metapnömovirüsün elektron mikroskopik yapısı Şekil 2’de verilmiştir.



Şekil 2: Human metapnömovirüsün elektron mikroskopisindeki görünümü. Merkezdeki resimde beş pleomorfik parça, sağ üstte nükleokapsid; sol altta ise filamentöz parçacık görülmektedir (40).

### 2.5.3. Epidemiyoloji

Human metapnömovirüs tanımlandıktan hemen sonra Avrupa’da, Amerika’da, Asya’da, Avustralya ve Güney Afrika’da akut solunum yolu enfeksiyonlu her yaş grubu hastadan izole edilmiştir (34). İnsanlar dışında konak bildirilmemiştir. Dünyadaki yaygınlığı kanıtlanmış olsa da epidemiyolojisi kesin olarak bilinmemektedir. Ilıman iklimlerde daha çok kış aylarında görüldüğü, influenza ve RSV epidemileri ile paralel seyrettiği bildirilmektedir (41). RSV ve HMPV’nin eş zamanlı sirkülasyonu, benzer hasta popülasyonunu etkilemesi (infant ve küçük çocuklar), patogenezlerinin benzer olması, Paramiksovirida ailesinin üyeleri olmaları ile izah edilmektedir (42). Kış

aylarındaki yoğunluk solunum virüsleri ile ilgili prevalans çalışmalarının genellikle kış aylarında yapılması ile de ilişkilendirilmektedir (37).

Kaida ve ark. (38) Human metapnömovirüsün kış mevsiminin sonuna doğru ve/veya ilkbahar başlarken epidemiler yaptığını ve RSV'nin yıllık epidemisi ile paralel seyrettiğini, yıl boyunca sporadik enfeksiyonların da görülebileceğini bildirmişlerdir. Sekresyonlarla temas veya kontamine yüzeylerden bulaştığı görüşü kabul görmektedir. Nozokomiyal enfeksiyonlar bildirilmiş olup inkübasyon periyodu yaklaşık 3-5 gündür (43).

Human metapnömovirüs tanımlandıktan hemen sonra Avrupa'da, Amerika'da, Asya'da, Avustralya ve Güney Afrika'da akut solunum yolu enfeksiyonlu her yaş grubu hastadan izole edilmiştir (34).

Akut solunum yolu enfeksiyonlu hastalar arasındaki insidansı farklı çalışmalarda % 1.5-41 olarak bildirilmektedir (34). Arabpour ve ark. (44) iki yaş altında akut solunum yolu enfeksiyonu tanısı konulan 124 çocuktan 68'inin (%54.4) nazal sürüntü örneklerinde HMPV pozitifliği saptadıklarını bildirmişler, literatüre en yüksek insidansı kazandırmışlar, olgularının %51.5'ini kız cinsiyet oluşturduğunu, ortalama yaşın 17 ay (10 gün-24 ay) olarak saptadıklarını bildirmişler, saptadıkları yüksek oranın virüsün genetik varyasyonu veya toplumun genetik eğilimi ile ilişkili olabileceğini düşündüklerini bildirmişlerdir. Türkiye'de Altındış ve ark. (45) bronşit-bronşiolit tanısıyla yatırılarak takip ve tedavi edilen 46 hastanın nazofarengeal aspirat örneklerinin PCR ile incelenmesinde 5 olguda (%10.8) HMPV pozitifliği saptamışlardır.

Çocuklarda semptomatik olgularda HMPV'nin sıklığı tam olarak bilinmemektedir. ABD'de beş yaşından küçük, akut solunum yolu enfeksiyonu tanısıyla yatırılarak takip edilen ve başka bir viral ajan saptanamayan çocuklarda HMPV sıklığı %3.9 olarak bildirilmiştir (46). Tennessee'de 25 yıl boyunca etkeni belirlenememiş alt solunum yolu enfeksiyonlu olguların, saklanan nazal sürüntü örneklerinde % 20 oranında HMPV pozitifliği gösterilmiştir (47).

Maggi ve ark. (48) 2000-2002 yıllarında HMPV sıklığını %37,7 ve 43 olarak rapor etmişlerdir. Nissen ve ark. (44) çocukluk çağı alt solunum yolu enfeksiyonlu çocuklarda HMPV pozitifliğini %10 olarak rapor etmişlerdir.

Baer ve ark (6) HMPV sıklığını %5 olarak saptadıklarını, HMPV enfekte hastaların RSV'den daha büyük olduklarını her iki virüsün de birbirinden bağımsız

olarak benzer semptomlara yol açtığını, hastanede yatan çocuklarda wheezingin daha sık görüldüğünü (%68) bildirmişlerdir.

Human metapnömovirüs enfeksiyonlarının RSV enfeksiyonlarına benzer şekilde, iki yaş altı çocuklarda, özellikle 0-12 aylar arasında daha sık olduğu yönünde görüş birliği vardır (5,50-52).

Seroprevalans çalışmalarında 5-10 yaşına gelen çocukların HMPV ile enfekte oldukları rapor edilmiştir (34).

Human metapnömovirüs, altta yatan hastalığı (prematürite, kalp-akciğer hastalığı) olan çocuklarda daha ciddi sorunlara neden olabilmektedir (30,53,54).

Ülkemizde Kaya ve ark. (55) akciğer kanserli olguların bronş lavajı ve serum örneklerinde HMPV sıklığını incelemişler, 70 akciğer kanserli olgudan hiçbirinde HMPV'ye rastlamadıklarını rapor etmişlerdir.

#### **2.5.4. Patoloji**

İnsanlardaki HMPV patolojisi ile ilgili veriler altta yatan akciğer hastalığı olan bireylerden elde edilmiştir (46). HMPV enfeksiyonu sıklıkla havayolu epiteli yüzeyine sınırlıdır. Lenfosit ve makrofajlardan oluşan lokal inflamasyon vardır. İmmünkompromize bireylerde uzamış enfeksiyon sırasında akut ve organize hasar gelişir (43).

Akut solunum yolu enfeksiyonu tanısı alan çocukların nazal sekresyonlarında HMPV pozitifliği gösterildikten 4 gün sonra bronkoalveolar lavajda, havayolu epitelinin etkilendiğinin göstergesi olarak hücre dejenerasyonu ve/veya nekrozu, yuvarlak kırmızı sitoplazmik inklüzyonlar, yoğun nötrofil ve mukus varlığı gösterilmiştir (34,56). Kırmızı sitoplazmik inklüzyonların varlığı RSV, parainfluenza ve kızamık virüsü ile benzerlik göstermektedir (34).

Human metapnömovirüs enfeksiyonu oluşturulmuş farelerde solunum yolu epitel hücre değişiklikleri ve akciğer interstisyumunda inflamatuvar hücre artışı, havayolu epiteline komşu bölgelerde myofibroblast kalınlaşması gösterilmiştir (34). HMPV'nin hücre kültüründeki sitopatik etkisi RSV ile benzerdir.

### **2.5.5. Patogenez**

Enfeksiyon, virüsün üst hava yollarına inokulasyonu ile başlamakta, hızla alt solunum yollarına yayılmakta, yayılım hücreden hücreye yayılım şeklinde mi ve/veya üst solunum yollarından enfekte materyalin aspirasyonu ile mi oluyor hususu açık olarak bilinmemektedir (34).

HMPV bronşiyal düz kaslarda hiperaktiviteye, inflamasyona veya mukus üretiminde artışa neden olabilir. Enfeksiyon genellikle sekel bırakmadan iyileşir. İnfantlarda primer enfeksiyonunu takip eden haftalar süresince viral yayılım devam edebilir (43). Plasentayı geçen anneye ait nötralizan antikorlar, doğumdan sonra haftalar veya aylarca hastalığa karşı relatif koruma sağlayabilir.

Altı ayın altındaki çocuklarda daha şiddetli alt solunum yolu hastalığı görülür. Altı ayın altındaki çocuklarda havayollarının çapı küçük ve inspiryumda direnç yüksektir. Bir kere enfekte olduğunda virüs sitotoksik T hücreler tarafından tanınır ve enfekte hücreler yok edilir. Reaktif hava yollarına predispozisyonu olanlarda hayatın ileri dönemlerinde reenfeksiyon görülebilir (43).

Jartti ve ark. (57) HMPV pozitif çocuklarda, RSV enfeksiyonlu çocukların serumlarında saptanan a) nötrofiller için kemotaktik faktör (interlökin-8), b) eozinofiller için kemotaktik faktör (RANTES: regulated upon activation normal T-cell expressed and secreted) adlı iki kemokin saptadıklarını bildirmişler, HMPV pozitif çocuklarda solunum yolu sekresyonlarında, RANTES'in daha düşük, IL-8'in daha yüksek olduğunu rapor etmişlerdir.

Laham ve ark. (58) da, HMPV'nin RSV'ye göre daha düşük inflamatuvar sitokin cevabına yol açtığını saptadıklarını bildirmişlerdir.

### **2.5.6. Klinik Bulgular**

Van den Hoogen ve ark. (4) orijinal yayınlarında, Human metapnömovirüsün oluşturduğu solunum yolu enfeksiyonlarında klinik semptomların; büyük oranda RSV enfeksiyonuna benzer olduğunu, hafif solunum yolu semptomları veya bronşiolite benzer öksürük, yüksek ateş, myalji ve kusma gibi semptomlar saptadıklarını bildirmişlerdir.

Human metapnömovirüsün etken olduğu hastalarda hospitalizasyon ve mekanik ventilasyon gerektiren ağır klinik tablolar görüldüğü de bildirilmiş, hastaların rinofarenjit, bronşit ve pnömoni tanıları ile yoğun bakım ünitelerine ağır solunum sıkıntısı ile yatırıldıkları da rapor edilmiştir (34).

Human metapnömovirüs kliniğinin genel olarak diğer solunum yolu virüs enfeksiyonlarına benzer olabileceği, HMPV'nin febril nöbet, döküntü, diyare, hepatomegali ve karaciğer fonksiyon testlerinde yükselmeye de neden olabileceği ileri sürülmüştür (34,59).

Hamelin ve ark (40) Human metapnömovirüs enfeksiyonlarında tanılarını; pnömoni, bronşiolit, bronşit, soğuk algınlığı, grip benzeri tablo, farenjit ve otitis media, semptomların; ateş, öksürük, takipne, dispne, wheezing, stridor, rinore, boğaz ağrısı, myalji, baş ağrısı ve döküntü şeklinde olduğunu bildirmişlerdir.

Greensill ve ark. (60) ventilatör desteği için pediatrik yoğun bakım ünitesi gerektiren RSV bronşiolitli infantların bronkoalveolar lavaj sıvılarında %70 oranında HMPV pozitifliği gösterdiklerini ve HMPV'nin RSV enfeksiyonunun şiddetini arttırmış olabileceğini iddia etmişlerdir.

Semple ve ark. (61) bronşiolit tanısıyla yatırılarak takip ve tedavi edilen, 2 yaşından küçük çocuklarda HMPV ve RSV birlikteliğinin solunum sıkıntısını on kat artırdığını bildirmişlerdir.

Van den Hoogen ve ark. (35) 5 yaş üstü altta yatan hastalığı olan HMPV pozitif hastalarda klinik bulguların diğerlerine göre daha şiddetli olduğunu gözlemlediklerini rapor etmişlerdir. Peiris ve ark. (62) 6 yaşında yeni tanı almış akut lenfoblastik lösemili bir olguda HMPV'nin hafif semptomlara yol açtığını, HMPV'nin RSV ve influenza virüs enfeksiyonlarına benzer klinik tabloya neden olduğunu bildirmişlerdir.

HMPV pozitif çocukların aile içi temaslarının RSV'ye göre; daha sık hastalanmaya, daha fazla antipiretik kullanımına, iş veya okul kaybına neden olabileceği ileri sürülmüştür (34).



Human metapnömovirüsün klinik bulguları<sup>(43)</sup>

a) Sık görülen bulgular:

Ateş >38°C

Öksürük

Rinit

Wheezing

Takipne, retraksiyonlar

Hipoksi (O<sub>2</sub> saturasyonu <%94)

Göğüs grafisinde infiltrasyon veya hiperinflasyon

b) Daha seyrek görülen bulgular:

Otitis media

Farenjit

Raller

c) Nadir bulgular:

Konjunktivit

Ses kısıklığı

Ensefalit

İmmünkompromize çocuklarda fatal solunum yetmezliği

### **2.5.7. Tanı**

Ilıman bölgelerde kış sonlarında wheezing veya pnömonisi olan, RSV'si negatif infantlar ve küçük çocuklarda HMPV akla gelmelidir. Klinik olarak RSV ve HMPV'yi ayırmak mümkün değildir. HMPV için güncel bir laboratuvar testi yoktur. RSV dışında Parainfluenza virüs, İnfluenza virüs, Adenovirüs, Rinovirüs ve Koronavirüs gibi diğer solunum yolu virüsleri de benzer hastalığa neden olabilmektedir (43).

Human metapnömovirüsün tersiyer maymun böbreği (tMK) ve LLC-MK2 hücre kültürlerinde sitopatik etki yaptığı gösterilmiştir (40,63). Sitopatik etki bazı zincirlerde RSV benzeri sinsitya görünümü, yuvarlanma ve hücre yıkımı şeklinde olmaktadır. HMPV'nin izolasyonu için Vero veya human laringeal karsinoma (HEP-2) hücreleri kullanılmaktadır.

Sitopatik etki, enfekte süpernatantta RT (real-time)-PCR kullanılarak gösterilebilir. Virüsün replikasyonunun yavaş olması nedeniyle RT (real-time)-PCR daha uygun bir tanı yöntemidir.

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), dizisi bilinen bir DNA molekülünün milyonlarca hatta milyarlarca kopyasını kısa zamanda yapmaya olanak sağlayan bir tekniktir (64). Real-time PCR metodunda her döngü sonucu elde edilen ürün miktarı floresan boyalarla “gerçek zamanlı” olarak ölçülebilmektedir.

Gerçek zamanlı PCR klinik mikrobiyolojide mikroorganizma tanısında devrim yaratmıştır. Geleneksel PCR’a göre çok önemli avantajlar içermektedir. Daha duyarlı, daha özgül olan sistemde, tüm reaksiyon baştan sona kapalı ortamda sürmekte ve reaksiyon sonunda sonuç almak yerine, reaksiyon devam ederken izlenebilmektedir. Tüpler reaksiyon sonunda da açılmadığı için de kontaminasyon açısından da güvenli olmaktadır.

Gerçek zamanlı PCR’da amplifikasyon ile ürün saptama birlikte gerçekleşmektedir. Saptama, çift sarmallı DNA’ya bağlanan boyalar (sekansa özgül olmayan bağlanma, SYBR-green 1, vb) veya floresan veren boyalarla işaretlenmiş probalar kullanılarak yapılmaktadır. Sinyallerin, PCR ürünü sayısına paralel olarak artmasını sağlayan çeşitli boya ve prob teknikleri geliştirilmiştir.

Gerçek zamanlı PCR teknolojisi kullanılan sistemlerde çoğaltma ürünlerinin saptanmasında elektroforez gibi ayrı bir basamak kullanılmadığından zamandan kazanç sağlanılmakta ve kontaminasyon riski azalmaktadır (65).

Geleneksel PCR’a göre daha duyarlı ve hızlı olan real-time PCR metodu ile HMPV ayırımı 2 saatten daha az bir zamanda yapılabilmektedir.

Serolojik testler, retrospektif tanıya da izin vermektedir. Serokonversiyon veya antikor titrelerinde dört kat veya daha fazla artış yakın zamandaki enfeksiyonu doğrulayabilir (6). İmmünfloresan antikor testi ile nazofaringeal sekresyonlarda HMPV antijeninin gösterilmesi de mümkündür (6).

### 3. MATERYAL VE METOD

Çalışmaya Kasım 2006 tarihinden başlanarak, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Acil Polikliniğine başvuran, nonbakteriyel alt solunum yolu enfeksiyonu (bronşiolit, bronkopnömoni, pnömoni, laringotrakeobronşit) tanısı konulan, 0-6 yaş grubu, toplam 100 hasta alınması planlandı. Toplam 100 olguya ulaşıldığında, olgulara alt solunum yolu enfeksiyonu tanısı konulmadığı, 6 aylık sürede sadece 4 olguya viral bronkopnömoni tanısı konulduğu, numune elde edilen olguların bronşiolit tanısı ile takibe alındığı belirlendi. Numunelerin çalışılması aşamasında numune sayısının 80'e indirilmesi gerektiğinden bronşiolit dışı tanı alan olgular ile 2 yaş- 6 yaş arası 8 olgu ve sondan başlanarak seçilen 8 olgunun numuneleri çalışılmadı.

Çocuk Acil polikliniğe başvuran ve bronşiolit tanısı alan hastaların yaşı, cinsiyeti, ağırlık, boy, başvuru şikayetleri, başvuru anındaki fizik muayene bulguları, tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), serumda C-reaktif protein (CRP) değerleri, akciğer grafileri, ateş süreleri, hastaneye yatmışlarsa ne kadar süre yattıkları, aldıkları tedaviler, konulan ek tanımlar ve/veya altta yatan hastalıklar, ailesinde benzer şikayeti olanlar, özel olarak hazırlanmış formlara (EK 1: Nonbakteriyel alt solunum yolu enfeksiyonu tanısı alan çocuklar için klinik ve laboratuvar formu) kaydedildi. Çalışma süresince hastaların tanı, takip ve tedavilerine herhangi bir şekilde müdahale edilmedi. Klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesinde radyolojik bulguların eksik kalmaması açısından akciğer grafisi olmayan olgulara akciğer grafisi çekilmesi önerildi.

Tam kan sayımları değerleri olarak dosya kayıtlarından Pediatri Hematoloji Laboratuvarında Sysmex XT-2000i cihazından elde edilen değerler kaydedildi.

Respiratuvar sinsityal virüs, Human metapnömovirüs, Adenovirüs ve Parainfluenza virüs çalışılmak üzere nazofarengeal sekresyon numuneleri alındı. Nazofarengeal sekresyonlar, nazofarengeal sonda (6 french) ile 2-5 ml steril serum

fizyolojik verilip aspire edilerek toplandı. Klinik kullanımda olan RSV-DFA çalışması için elde edilen nazofarengeal aspiratların yaklaşık 2 ml'lik kısmı; mesai saatlerinde Merkez Laboratuvarına gönderildi, mesai saatleri dışında alınan numuneler, Merkez Laboratuvarına gönderilmek üzere Acil servisteki buzdolabının kapağında +4°C'de muhafaza edildi. Olguların RSV-DFA'ları Merkez Laboratuvarı'nda çalışıldı.

Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) çalışmasında kullanılacak numuneler analiz edilme gününe kadar bakteriyoloji laboratuvarında -70°C'de donduruldu.

HMPV için 96 testlik kit Roche, RSV için 100 testlik kit Sacace, Adenovirüs ve PIV için 100 testlik kit İontek firmalarından temin edildi.

Nazofarengeal sekresyon örneklerinden Human Metapnömovirüs, Adenovirüs, Parainfluenza virüs RT-PCR metodu ile Respiratuar sinsityal virüs, PCR metodu ile hastanemiz Mikrobiyoloji Araştırma Laboratuvarı'nda çalışıldı.

Numunelerin çalışma aşamasında 96 olguluk HMPV kitinin 23 olguluk bölümü kontroller ve standartlar için, 100 olguluk RSV, Adenovirüs ve Parainfluenza kitlerinin 20 olguluk bölümleri kontroller için kullanıldığından HMPV'de 73, RSV'de 80, Adenovirüs'te 80, Parainfluenza virüs'te 80 test çalışma yapıldı.

Çalışılacak numunelerin azaltılması aşamasında 2-6 yaş grubunda olan 8 olgu, viral bronkopnömoni tanısı alan 4 olgu ile son alınan numunelerden 8 olgu ve HMPV çalışmasında rastgele seçilen 7 olgu çalışmaya ve değerlendirmeye alınmadı.

Parainfluenza virüs pozitif olgularda PIV tip 2, PIV tip 3 ayırımı yapılamadı ve PIV tip 1 teknik nedenlerden dolayı çalışılmadı.

### **HMPV - PCR Çalışması**

Human metapnömovirüsün RT- PCR ile araştırılması için RNA izolasyonu: 'High Pure Viral Nucleic Acid Kit' (Roche, Almanya) ile yapıldı. İzole edilen nükleik asitler HMPV, RSV, Adenovirüs ve Parainfluenza virüs çalışılmasında kullanıldı.

Nükleik asit izolasyon prosedürü:

Nazofarengeal aspirat örnekleri çalışmaya başlamadan önce oda ısısında erimeye bırakıldı.

- 1- Steril endorf tüpleri endorf standlarına dizildi.
- 2- Tüpe 200 µl nazofarengeal aspirat örnekleri eklendi.

- 3- Tüpe 200 µl binding buffer, 50 µl proteinaz K ve 4 µl Poly(A) ekleyip tüpün kapağını kapatarak 15 saniye vorteksle karıştırıldı.
- 4- Tüpler 70°C'de 10 dakika bekletildi.
- 5- Tüpe 100 µl binding buffer ekleyip vorteksle 5 saniye karıştırıldı.
- 6- Tüpün içindeki sıvı 2 ml'lik temiz bir toplama tüpüne yerleştirilen High Pure Filter kolonuna dikkatlice aktarıldı. Kapağını kapatıp 11000 rpm hızda 1 dakika santrifüj edildi. Alttaki 2 ml'lik tüpün içinde biriken sıvıyla birlikte atıldı ve kolon temiz bir 2 ml'lik toplama tüpünün içine yerleştirildi.
- 7- Kolon dikkatlice açılıp ve tüpün çeperine değmeden 500 µl inhibitör removal buffer eklendi. Kapağı kapatılıp 11000 rpm hızda 1 dakika santrifüj edildi. Toplama tüpü içinde biriken sıvıyla birlikte atıldı ve kolon 2 ml'lik temiz bir toplama tüpüne yerleştirildi.
- 8- Kolon dikkatlice açıldı ve tüpün çeperine değmeden 450 µl wash buffer eklendi. Kapağı kapatılıp 11000 rpm hızda 1 dakika santrifüj edildi. Toplama tüpü içinde biriken sıvıyla birlikte atıldı ve kolon 2 ml'lik temiz bir toplama tüpüne yerleştirildi. Bu işlem iki defa gerçekleştirildi.
- 9- Kolon santrifüje yerleştirildi ve 11000 rpm hızda 2 dakika santrifüj edildi. Toplama tüpü içinde biriken sıvıyla birlikte atıldı ve kolon 1.5 ml'lik ependorf tüpe yerleştirildi.
- 10- Ependorf dikkatlice açıldı, içine 50 µl elution buffer koyuldu, kapağı kapatıldı. 11000 rpm hızda 1 dakika santrifüj edildi. Kolon atıldı ve alta geçen sıvı izole edilen nükleik asitti. İzole edilen RNA'lar çalışmaya alınana kadar en fazla iki gün -20°C'de saklandı. Uzun süre saklamak için -70°C tercih edildi.

RNA'dan cDNA Amplifikasyonu: High Pure Viral Nucleic Acid Kiti ile izole edilen RNA'lar 'Transcriptor First Strond cDNA Synthesis Kit' ile cDNA'ya çevrildi.

#### Testin Uygulanması

- 1- Örnek sayısı, pozitif ve negatif kontrol sayısı kadar PCR amplifikasyon karışımı tek ependorf tüpüne hazırlandı ve mikroplaktaki çukurlara 20'şer µl dağıtıldı.
- 2- Kit içerisinde çıkan pozitif kontrol, negatif kontrol ve hasta örneklerinden elde edilmiş RNA'lardan 5'er µl mikroplaktaki çukurlara dağıtıldı.
- 3- Mikroplak üzeri kapatıldıktan sonra LightCycler (Roche) cihazına yerleştirildi.

4- Amplifikasyon işlemi uygun °C’de, uygun zaman aralıklarında, uygun döngü sayıları ile gerçekleştirildi.

Reaksiyon sona erdikten sonra cihazın verdiği “Melting Curve” analizlerine bakılarak klinik örneğe ait Tm derecesi aynı koşullarda işleme alınan pozitif kontrollerin Tm derecesiyle karşılaştırılarak değerlendirme yapıldı.

**Nazofarengeal Aspirat Örneklerinde RSV-DFA çalışması,** hastalardan alınan 1-3 ml’lik nazofarengeal aspirat örneklerinde, Direkt Immunofloresan Antikor (DFA) Testi (Monofluo BIO-RAD, Fransa) metodu ile çalışıldı.

#### **Nazofarengeal Aspirat Örneklerinde PIV-RNA’nın PCR Testi İle Araştırılması:**

Önceden elde edilmiş nükleik asit izolatları kullanıldı.

Human Parainfluenza Virus RNA Saptama Kiti (HPIV- QLS 1.0, fluorion, iontek, Türkiye) kullanıldı.

Testin Uygulanması:

1. Amplifikasyon kiti –20°C’lik derin dondurucudan çıkarılarak çalışma anına kadar buz kalıbı üzerinde bekletildi.
2. Örnek sayısı, pozitif ve negatif kontrol sayısı kadar PCR amplifikasyon karışımı tek ependorf tüpüne hazırlandı ve mikroplaktaki çukurlara 20’er µl dağıtıldı.
3. Kit içerisinden çıkan pozitif kontrol, negatif kontrol ve hasta örneklerinden elde edilmiş RNA’lardan 5’er µl mikroplaktaki çukurlara dağıtıldı.
4. Mikroplak üzeri kapatıldıktan sonra Icycler (BIO-RAD, Amerika) cihazına yerleştirildi.
5. Amplifikasyon işlemi uygun °C’de, uygun zaman aralıklarında, uygun döngü sayıları ile gerçekleştirildi.

Reaksiyon sona erdikten sonra cihazın verdiği “Melting Curve” analizlerine bakılarak klinik örneğe ait Tm derecesi aynı koşullarda işleme alınan pozitif kontrollerin Tm derecesiyle karşılaştırılarak değerlendirme yapıldı.

#### **Nazofarengeal Aspirat Örneklerinde Adenovirüs-DNA’nın Polimeraz Zincir Reaksiyonu Testi İle Araştırılması:**

Önceden elde edilmiş nükleik asit izolatları kullanıldı.

Human Adenovirus DNA Saptama Kiti (HAdV- QLS 1.0, fluorion, iontek, Türkiye) kullanıldı.

Testin Uygulanması:

1. Amplifikasyon kiti  $-20^{\circ}\text{C}$ 'lik derin dondurucudan çıkarılarak çalışma anına kadar buz kalıbı üzerinde bekletildi.
2. Örnek sayısı, pozitif ve negatif kontrol sayısı kadar PCR amplifikasyon karışımı tek ependorf tüpüne hazırlandı ve mikroplaktaki çukurlara 20'şer  $\mu\text{l}$  dağıtıldı.
3. Kit içerisinden çıkan pozitif kontrol, negatif kontrol ve hasta örneklerinden elde edilmiş DNA'lardan 5'er  $\mu\text{l}$  mikroplaktaki çukurlara dağıtıldı.
4. Mikroplak üzeri kapatıldıktan sonra Icycler (BIO-RAD, Amerika) cihazına yerleştirildi.
5. Amplifikasyon işlemi uygun  $^{\circ}\text{C}$ 'de, uygun zaman aralıklarında, uygun döngü sayıları ile gerçekleştirildi.

Reaksiyon sona erdikten sonra cihazın verdiği "Melting Curve" analizlerine bakılarak klinik örneğe ait Tm derecesi aynı koşullarda işleme alınan pozitif kontrollerin Tm derecesiyle karşılaştırılarak değerlendirme yapıldı.

### **Nazofarengeal Aspirat Örneklerinde Yöntemiyle RSV-RNA'nın 'In House' PCR Testi İle Araştırılması**

- 1-Önceden izole edilmiş örneklerdeki nükleik asit 'thermal cycler' cihazında uygun sikluslar uygulanarak çoğaltıldı:
- 2-Çoğaltılan örneklerden 10'ar  $\mu\text{l}$  alıp üzerine 5'er  $\mu\text{l}$  yükleme boyası karıştırılarak donmuş olan jeldeki kuyucukların dibine düşmesi sağlandı.
- 3- Yatay jel elektroforez tankındaki jelin içindeki örnekler 120 voltta 20 dakika yürütüldü.
- 4- Jel translüminatörde ultraviyole ışık altında incelendi. Örnekler 298 basepare (bp) uzunluğunda olan pozitif kontrol ile aynı bölgede bant verdiği pozitif kabul edildi.

## RADYOLOJİK DEĞERLENDİRME

Virial alt solunum yolu enfeksiyonu klinik tanısı alan hastalara iki yönlü göğüs grafisi çekilmesi önerildi. Olgularımızın radyografik değerlendirilmesinde dosya kayıtlarına bağlı kalınmadı. Göğüs grafileri; virial alt solunum yolu enfeksiyonu ön tanılı oldukları konusunda aydınlatılmış iki radyolog tarafından birlikte değerlendirildi. Göğüs grafileri; havalanma artışı, peribronşiyal kalınlaşma, interstisyel infiltrasyon, alveolar infiltrasyon, lenfadenopati, atelektazi, perihiler çizgilenme şeklinde raporlandı. Patolojik bulgu saptanmayan göğüs grafileri; normal göğüs radyografisi olarak belirtildi.

## İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Veriler SPSS 15.0 (Statistical Package for the Social Sciences for Windows) İstatistik Paket programı ile analiz edildi. İki nitel değişkenin karşılaştırılmasında Pearson Ki-kare testinin Exact yöntemi kullanıldı. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediğine Kolmogorov Smirnov Testi ile bakıldı. Bağımsız iki grup karşılaştırmalarında , normal dağılım göstermeyen değişkenler için Mann Whitmey U Testi kullanıldı.  $p<0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



## 4. BULGULAR

Kasım 2006 tarihinde başlanan numune toplama işleminde 100 numuneye Mayıs 2007 tarihinde ulaşıldı. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Acil Polikliniğine başvuran ve bronşiolit tanısı alan 80 hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya alınan bronşiolit tanısı konulan olguların yaşlarının 14 gün ile 24 ay arasında (ortalama 6.7 ay), 31'inin (%38.75) kız, 49'unun (%61.25) erkek olduğu belirlendi.

Olgular 0-6 ay ve 7-24 ay şeklinde gruplandırıldı. Cinsiyet açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ). Olguların yaş grupları ve cinsiyetlerine göre dağılımı Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2: Olguların yaş grupları ve cinsiyetlere göre dağılımı

Cinsiyet	0-6 ay		7-24 ay	
	olgu sayısı	(%)	olgu sayısı	(%)
Kız	15	(48.4)	16	(51.6)
Erkek	31	(63.3)	18	(36.7)
TOPLAM	46	(57.5)	34	(42.5)

Olguların hastaneye başvurma ayları incelendiğinde beş olgunun (%6.2) ilkbahar aylarında (Mart, Nisan), diğer olguların sonbahar-kış aylarında başvurduğu belirlendi. Hastaların başvurdukları aylara göre dağılımı Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3: Olguların başvurdukları aylara dağılımı

Aylar	Olgu sayısı	(%)
Kasım	13	(16.3)
Aralık	26	(32.5)
Ocak	21	(26.3)
Şubat	15	(18.8)
Mart	3	(3.7)
Nisan	2	(2.5)
TOPLAM	80	(100)

Hastaların 47'sinin (%58.7) ailesinde benzer şikayet olduğu, hastaların hiçbirinin kreşe gitme hikayesinin olmadığı belirlendi.

80 hastanın 62'sinin (%77.5) öksürük, 32'sinin (%40) wheezing, 18'inin (%22.5) ateş şikayeti olduğu belirlendi. Olguların başvuru şikayetleri Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4: Hastaların başvuru şikayetleri

Şikayeti	Olgu sayısı	(%)
Öksürük	62	(77.5)
Hışıltılı solunum	53	(66)
Solunum sıkıntısı	33	(41)
Ateş	18	(22.5)
Morarma	9	(11)
Burun akıntısı	2	(2.5)
İshal	2	(2.5)
Kusma	2	(2.5)
Solunum durması	2	(2.5)
Havale	1	(1.2)

Hastaların fizik muayenelerinde 27'sinde (%33) akciğerlerinde dinlemekle ronküs, 14'ünde (%17.5) ral duyulduğu belirlendi. Hastaların fizik muayene bulguları Tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 5: Hastaların başvuru fizik muayene bulgularının dağılımı

Fizik muayene bulguları	Olgu sayısı	(%)
Takipne	80	(100)
Taşikardi	80	(100)
Wheezing	32	(40)
Ronküs	27	(33)
Ateş	18	(22.5)
Ral	14	(17.5)
Burun akıntısı	11	(13)
Retraksiyon	9	(11)
Hepatomegali	4	(5)
Kulak zarında hiperemi	2	(2.5)

Seksen hastanın 40'ının eritrosit sedimentasyon hızının (ESH) çalışıldığı, ESH çalışılan olguların 32'sinde (%80) ESH değerlerinin 5-19 mm/saat, sekizinde (%20) 20-50 mm/saat bulunduğu belirlendi. Hastaların ESH değerleri Tablo 6'da verilmiştir. Serum C-reaktif protein (CRP) çalışılan 51 olgudan 45'inde (%88) CRP değerinin 2-15 mg/l, altı olguda CRP değerinin 16-47 mg/l olduğu belirlendi. Hastaların serum CRP düzeyleri Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 6: Hastaların ESH değerleri

ESH (mm/h)	Olgu sayısı	(%)
5-19	32	(80)
20-50	8	(20)
TOPLAM	40	(100)

Tablo 7: Hastaların serum CRP düzeyleri

CRP (mg/l)	Olgu sayısı	(%)
2-15	45	(88)
16-47	6	(12)
TOPLAM	51	(100)

Sekiz hastanın hikayesinde ve/veya takiplerinde 39°C'yi geçmeyen ateşlerinin olduğu belirlendi. On hastanın ateşinin 24 saat, iki hastanın ateşinin 48 saat, altı hastanın ateşinin ise 72 saat içerisinde normal düzeylerine indiği belirlendi.

Otuz altı hastanın Çocuk Acil Gözlemde 24-72 saat süre ile 44 olgunun pediatri süt çocuğu ve intaniye servislerine 24 saat-13 gün süre ile yatırılarak takip ve tedavi edildikleri belirlendi. Viral çalışma sonucu pozitif olan hastaların yatış süreleri, negatif olanlardan yüksek olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0.05$ ). Yatış günleri ve virüs pozitifliği dağılımı Tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 8: Hastaların yatış günleri ile virüs pozitifliği dağılımı

Viral çalışma sonucu	1-3 gün yatan		4 -13 gün yatan	
	olgu sayısı	(%)	olgu sayısı	(%)
Pozitif	31	(67)	29	(85)
Negatif	15	(33)	5	(15)
TOPLAM	46	(100)	34	(100)

Olguların 18'inde (%22.5) ateş olduğu, 62'sinde (%77.5) ateş olmadığı belirlendi, ateş açısından yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ). Ateşi olan olguların yaş gruplarına göre dağılımı Tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 9: Ateşi olan olguların yaş gruplarına göre dağılımı

	0-6 ay		7-24 ay	
	olgu sayısı	(%)	olgu sayısı	(%)
Ateşi olan	9	(19.5)	9	(26)
Ateşi olmayan	37	(80.5)	25	(74)
TOPLAM	46	(100)	34	(100)

Örneklerin PCR çalışması sonucunda 80 hastanın 55'inde (%68) RSV, beşinde (%6.2) Adenovirüs, dördünde (%5) Parainfluenza virüs pozitifliği, 73 hastanın dördünde (%5.4) HMPV pozitifliği saptandı.

RSV-DFA çalışmasında 80 olgunun 45'inde (%56) RSV pozitifliği bulunduğu belirlendi. RSV-DFA negatif bulunan 35 olgunun 10'unda PCR yöntemi ile RSV pozitifliği saptandı. Bir hastada ise RSV-DFA pozitif, RSV-PCR negatif bulundu. PCR yöntemi ile çalışılan RSV ve RSV-DFA arasında 11 olguda (%13) farklı sonuç elde edildi. RSV-PCR pozitif olgular ile RSV-DFA pozitif olan bir olgu RSV pozitif olgular (n=56) olarak değerlendirildi.

RSV pozitif olguların yaş gruplarına göre dağılımı Tablo 10'da verilmiştir. RSV pozitifliği yaş gruplarına göre incelendiğinde 0-6 ay arası olgularda RSV pozitifliği yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ( $p=0.03$ ).

Tablo 10: RSV pozitif olguların yaş gruplarına dağılımı

	0-6 ay olgu sayısı	(%)	7-24 ay olgu sayısı	(%)	TOPLAM (%)
RSV pozitif	37	(78)	19	(55)	56 (70)
RSV negatif	10	(22)	14	(45)	24 (30)
TOPLAM	47	(100)	33	(100)	80 (100)

HMPV pozitif dört olgunun yaşları 10 ay, 10 ay, 11 ay, 24 ay olduğu, Adenovirüs pozitif olguların yaş ortalamasının 7.8 ay, Parainfluenza virüs pozitif olguların yaş ortalamasının 4.7 ay olduğu belirlendi.

RSV pozitifliği erkeklerde yüksek olmakla birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0.05$ ). RSV pozitif olguların cinsiyet dağılımı Tablo 11'de verilmiştir.

Tablo 11: RSV pozitifliğinin cinsiyet dağılımı

	RSV pozitif olgu sayısı	(%)	RSV negatif olgu sayısı	(%)
Kız	20	(36)	11	(44)
Erkek	36	(64)	14	(54)
TOPLAM	56	(100)	25	(100)

RSV dışındaki virüs pozitifliği saptanan 13 olgunun sekizi kız, beşi erkek cinsiyetti.

RSV pozitif olgularda ateş görülme sıklığı %21, RSV negatif olgularda %24 olarak bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0.05$ ). RSV pozitif olgularda ateş görülmesi arasındaki ilişki Tablo 12’de verilmiştir.

Tablo 12: RSV pozitif olguların ateş dağılımı

	RSV pozitif		RSV negatif	
	olgu sayısı	(%)	olgu sayısı	(%)
Ateşi olan	12	(21)	6	(24)
Ateşi olmayan	44	(79)	19	(76)
TOPLAM	56	(100)	25	(100)

Virüs pozitif bulunan 61 olgunun 19’unda (%34), virüs negatif 19 olgunun dokuzunda (%47) wheezing saptandığı belirlendi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ). Virüs pozitifliğine göre wheezing dağılımı Tablo 13’te verilmiştir.

Tablo 13: Virüs pozitifliğine göre wheezing dağılımı

	Virüs pozitif		Virüs negatif	
	olgu sayısı	(%)	olgu sayısı	(%)
Wheezing (+)	22	(36)	9	(47)
Wheezing (-)	39	(64)	10	(53)
TOPLAM	61	(100)	19	(100)

Olguların ortalama beyaz küre sayısı  $10.130/\text{mm}^3$  ( $4560-22.030/\text{mm}^3$ ). Adenovirüs pozitif olguların ortalama beyaz küre sayısı  $13.700/\text{mm}^3$ , HMPV pozitif olguların  $9170/\text{mm}^3$ , PIV pozitif olguların  $13.140/\text{mm}^3$ , RSV pozitif olguların  $10.660/\text{mm}^3$  olarak hesaplandı. Virüs negatif olguların ortalama beyaz küre sayısı  $12.180/\text{mm}^3$  olarak bulundu. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ). Virüs pozitifliğine göre olguların beyaz küre dağılımı Tablo 14’te verilmiştir.

Tablo 14: Olguların ortalama beyaz küre dağılımı

	Ortalama beyaz küre değerleri (mm <sup>3</sup> )
Virüs pozitif	10.675
Virüs negatif	12.180

RSV pozitif olguların periferik kan yaymalarında %83 oranında, Adenovirüs pozitif olguların tamamında, PIV pozitif dört olgunun ikisinde, HMPV pozitif dört olgunun ikisinde lenfosit hakimiyeti saptandığı belirlendi. Virüs negatif olguların 18'inde (%94) lenfosit hakimiyeti bulundu. Virüs pozitifliğine göre ortalama beyaz küre sayısı ve lenfosit oranları Tablo 15 ve Tablo 16'da verilmiştir.

Tablo 15: Olguların periferik yaymalarında lenfosit hakimiyetinin dağılımı

	Periferik yaymada lenfosit hakim olan olgu sayısının % olarak ifadesi
Virüs pozitif	83
Virüs negatif	94

Tablo 16: Virüs pozitifliğine göre ortalama beyaz küre ve lenfosit dağılımı

	Toplam olgu sayısı	Periferik yaymada lenfosit hakim olan olgu sayısı	Ortalama beyaz küre (mm <sup>3</sup> )
RSV	56	46	10.660
HMPV	4	2	9170
Adenovirüs	5	5	13.700
Parainfluenza	4	2	13.140

Adenovirüs pozitif olguların hastanede ortalama yatış süresi 3 gün, PIV pozitif olguların 2.2 gün, HMPV pozitif olguların 3 gün, RSV pozitif olguların yatış süresi 4 gün olarak, virüs negatif olguların ortalama yatış süresi 2.4 gün olarak belirlendi. Olguların yatış süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0.05).

Her iki yaş grubunda da olguların %65'ine antibiyotik verildiği belirlendi. Antibiyotik verilme oranları ile yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ). Olguların yaş gruplarına göre antibiyotik kullanım oranları Tablo 17'de verilmiştir.

Tablo 17: Olguların yaş gruplarına göre antibiyotik kullanım oranları

	0-6 ay		7-24 ay	
	olgu sayısı	(%)	olgu sayısı	(%)
Antibiyotik verilmiş	30	(65)	22	(65)
Antibiyotik verilmemiş	16	(35)	12	(35)
TOPLAM	46	(100)	34	(100)

Olguların ateş varlığına göre antibiyotik kullanım oranları incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0.05$ ). Olguların ateş varlığı ile antibiyotik kullanım dağılımı Tablo 18'de verilmiştir.

Tablo 18: Olguların ateş varlığına göre antibiyotik kullanım dağılımı

	Antibiyotik verilen		Antibiyotik verilmeyen	
	olgu sayısı	(%)	olgu sayısı	(%)
Ateşi olan	13	(25)	5	(18)
Ateşi olmayan	39	(75)	23	(82)
TOPLAM	52	(100)	28	(100)

RSV pozitif ve negatif olgularda antibiyotik kullanımını açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ). RSV sonuçlarına göre antibiyotik kullanım oranları Tablo 19'da verilmiştir.



Tablo 19: RSV sonuçlarına göre antibiyotik kullanım oranları

	Antibiyotik verilen		Antibiyotik verilmeyen	
	olgu sayısı	(%)	olgu sayısı	(%)
RSV pozitif	37	(71)	18	(64)
RSV negatif	15	(29)	10	(36)
TOPLAM	52	(100)	28	(100)

Virüs pozitif 61 olgunun 41'ine (%67), virüs negatif 19 olgunun 11'una (%57) antibiyotik tedavisi verildiği belirlendi. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ). Virüs pozitifliğine göre antibiyotik verilme oranları Tablo 20'de verilmiştir.

Tablo 20: Virüs pozitifliğine göre antibiyotik kullanımı

	Antibiyotik verilen		Antibiyotik verilmeyen	
	olgu sayısı	(%)	olgu sayısı	(%)
Virüs pozitif	41	(78)	20	(71)
Virüs negatif	11	(22)	8	(29)
TOPLAM	52	(100)	28	(100)

Yirmi dört hastaya klaritromisin, 20 hastaya ampisilin-sulbaktam, sekiz hastaya seftriakson tedavisi, 72 hastaya (%90) salbutamol tedavisi verildiği, HMPV pozitif olgulardan üçünün antibiyotik tedavisi aldığı, Adenovirüs pozitif olgulardan dördünün, PIV pozitif olgulardan üçünün, RSV pozitif olgulardan 37'sinin (%67) antibiyotik tedavisi aldığı belirlendi.

Yirmi altı olgunun (%32.5) vücut ağırlığının 10 persentilin altında, 52 olgunun (%65) 10-90 persentil arasında, 2 olgunun (%2.5) 90 persentilin üzerinde olduğu belirlendi. Olguların vücut ağırlıklarının persentil olarak dağılımı Tablo 21'de verilmiştir.

Tablo 21: Olguların vücut ağırlığı persentil dağılımı

Vücut ağırlığı-persentil	Olgu sayısı	%
3	21	26.2
10	5	6.2
25	14	17.5
50	25	31.2
75	6	7.5
90	7	8.7
97	2	2.5
TOPLAM	80	100

Toplam sekiz olguda birden fazla virüs pozitifliği saptandı. Virüs çalışma sonuçları dağılımı Tablo 22’de verilmiştir.

Tablo 22: Virüs çalışma sonuçları dağılımı

Virüsler	Olgu sayısı	(%)
RSV	56	(70)
Adenovirüs	5	(6.2)
HMPV	4	(5.4)
Parainfluenza virüs	4	(5)
RSV + Parainfluenza virüs	2	(2.5)
RSV + Adenovirüs	5	(6.2)
RSV + HMPV	1	(1.2)
Virüs negatif	19	(23.7)

Respiratuvar sinsityal virüs ve PIV pozitifliği birlikte olan iki hastadan birinin bir gün acil-gözlemde izlenerek klaritromisin tedavisi ile eksterne edildiği, ikinci olgunun solunum sıkıntısı ve kalp yetersizliği tanısı ile süt çocuğu servisine yatırılarak bir gün takip edildiği, antibiyotik tedavisi almadığı, buhar, salbutamol ve antikonjestif tedavi verildiği belirlendi.

Human metapnömovirüs ve RSV'nin birlikte olduğu bir olgunun 24-48 saat acil-gözlemede izlendiği, salbutamol tedavisi verildiği, klaritromisin tedavisi ile eksterne edildiği belirlendi.

Adenovirüs pozitifliği saptanan beş olguda birlikte RSV pozitifliği de saptandığı, olgulardan ikisine ampisilin-sulbaktam ve salbutamol tedavisi, bir olguya klaritromisin ve salbutamol tedavisi, bir olguya seftriakson ve salbutamol, bir olguya salbutamol ve prednizolon tedavisi verildiği belirlendi.

Birden fazla virüs pozitifliği olan olguların tedavileri ve yatış süreleri Tablo 23'te verilmiştir.

Tablo 23: Birden fazla virüs pozitifliği olan olguların tedavileri ve yatış süreleri

		Verilen tedavi	Yatış süresi
RSV + PIV	Olgu-1	Klaritromisin- salbutamol	12-24 saat
	Olgu-2	Salbutamol- buhar	24 saat
HMPV + RSV	Olgu-1	Klaritromisin- salbutamol	24-48 saat
Adenovirüs + RSV	Olgu-1	Klaritromisin- salbutamol	24-48 saat
	Olgu-2	Ampisilin sulbaktam- salbutamol	48-72 saat
	Olgu-3	Ampisilin sulbaktam- salbutamol	4 gün
	Olgu-4	Salbutamol- prednizolon	24-48 saat
	Olgu-5	Seftriakson- salbutamol	5 gün

Göğüs radyografilerinin değerlendirilmesi iki pediatrik radyolog tarafından birlikte yapıldı; havalanma artışı, peribronşiyal kalınlaşma, interstisyel infiltrasyon, alveolar infiltrasyon, lenfadenopati, atelektazi, perihiler çizgilenme şeklinde raporlandı. Patolojik bulgu saptanmayan göğüs grafileri; normal göğüs radyografisi olarak raporlandı. Olguların %28'inde havalanma artışı, %24'ünde peribronşiyal kalınlaşma saptandı. %31'inin akciğer grafisi normal olarak yorumlandı. Olguların radyolojik görüntülerine göre dağılımı Tablo 24'te verilmiştir.

Tablo 24: Hastaların göğüs grafilerindeki görüntülere göre dağılımı

Normal.....	31 (%38.7)
Havalanma artışı.....	28 (%35)
Peribronşiyal kalınlaşma.....	24 (%30)
Atelektazi.....	12 (%15)
İnterstisyel infiltrasyon.....	11 (13)
Lenfadenopati.....	3 (%0.3)
Alveolar infiltrasyon.....	1 (%0.1)
Perihiler çizgilenme.....	1 (%0.1)

Adenovirüs pozitifliği saptanan olguların ikisinin akciğer grafileri normal olarak değerlendirildi. Bir olguda; havalanma artışı + peribronşiyal kalınlaşma + hiler lenfadenopati, bir olguda; havalanma artışı + peribronşiyal kalınlaşma, bir olguda; peribronşiyal kalınlaşma olarak değerlendirildi.

PIV pozitifliği saptanan olguların akciğer grafileri normal olarak değerlendirildi.

RSV pozitif olguların akciğer grafilerinde 22 olguda (%40) havalanma artışı, 20 olguda (%36) peribronşiyal kalınlaşma, dokuz olguda (%16) atelektazi, yedi olguda (%12) interstisyel infiltrasyon saptandı. RSV pozitif olgulardan 18'inin (%32) akciğer grafisi normaldi.

RSV, Adenovirüs, Parainfluenza virüs pozitif bulunan olguların radyolojik görüntülerine göre dağılımı Tablo 25'te verilmiştir.

Tablo 25: RSV, Adenovirüs, Parainfluenza virüs pozitif olgu olguların radyolojik görüntülerine göre dağılımı

Olguların akciğer grafisi görüntüleri						
	Normal	Havalanma artışı	Peribronşiyal kalınlaşma	Atelektazi	İnterstisyel infiltrasyon	Lenfadenopati
RSV	18	22	20	9	7	-
Adenovirüs	2	2	3	-	-	1
PIV	4	-	-	-	-	-
HMPV	1	1	3	-	-	-

RSV pozitifliği saptanan iki olguda konjenital kalp hastalığı (ventriküler septal defekt), iki olguda prematüre doğum hikayesi olduğu belirlendi. HMPV pozitif olgulardan birinde prematüre doğum hikayesi olduğu belirlendi. Prematüre doğum hikayesi olan hastalardan birinde Adenovirüs ve RSV pozitifliği belirlendi. Olguların altta yatan hastalığına göre dağılımı Tablo 26’da verilmiştir.

Tablo 26: Olguların altta yatan hastalığına göre dağılımı

	Altta yatan hastalıklar (olgu sayısı olarak)		
	Prematürite	Konjenital kalp hastalığı	Nörolojik gerilik
RSV pozitif	2	2 (Ventriküler septal defekt)	-
HMPV pozitif	1	-	Psikososyal-motor gerilik
Adenovirüs pozitif	1	-	-
PIV pozitif	-	-	-
Virüs negatif	1	1 (pulmoner stenoz)	Kernikterus sekeli

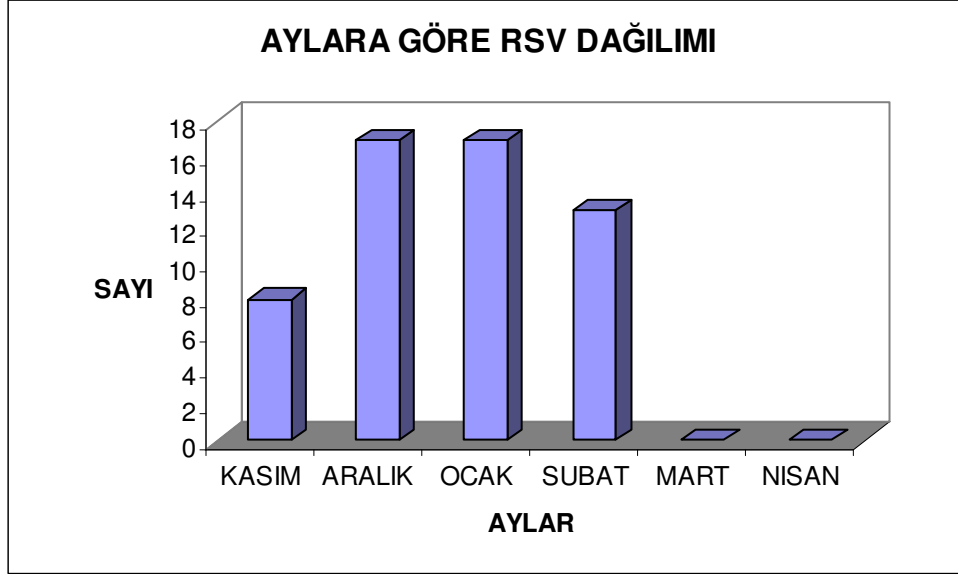
HMPV pozitif olguların klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi Tablo 27’de verilmiştir.

Tablo 27: HMPV pozitif olguların klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi

	Yaş (ay)	Cinsiyet	Beyaz küre (mm <sup>3</sup> )	Sedim (mm/h)	CRP (mg/l)	Akciğer grafisi bulguları	Ateş süresi	Yatış süresi (gün)	Verilen tedavi
Olgu 1 *	10	kız	6680	10	3	Peribronşiyal kalınlaşma	Ateşi yok	2	Klaritromisin, salbutamol
Olgu 2	10	kız	9200	30	-	Havalanma artışı, peribronşiyal kalınlaşma	Ateşi yok	1	Salbutamol
Olgu 3	11	kız	10900	10	3	Peribronşiyal kalınlaşma	Ateşi yok	2	Klaritromisin, salbutamol
Olgu 4	24	erkek	9460	-	47	Normal	<24 saat	7	Ampisilin-sulbaktam, salbutamol

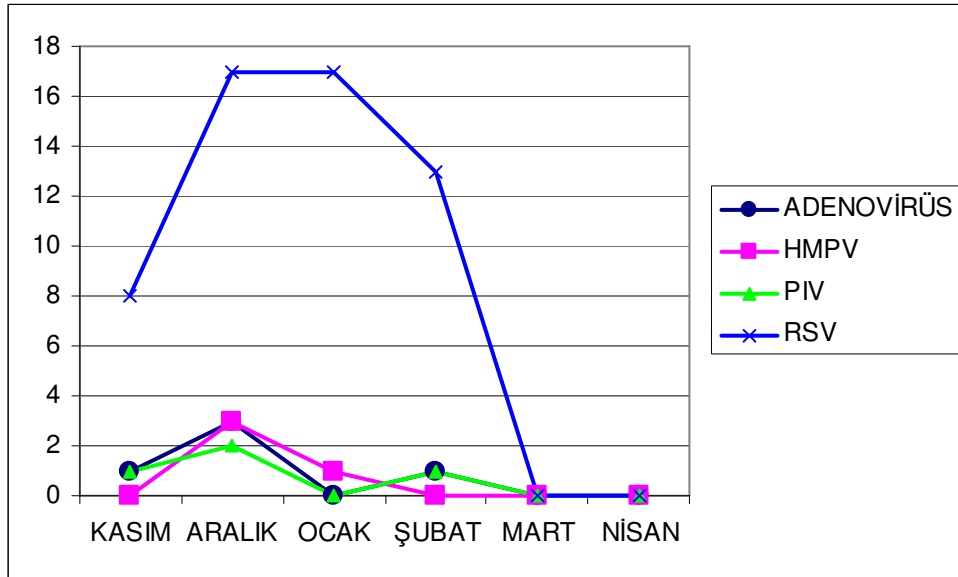
\*HMPV ve RSV pozitifliğinin birlikte olduğu olgu

RSV pozitifliği bulunan olguların aylara dağılımı Şekil 3'te gösterilmiştir.



Şekil 3: RSV pozitifliği saptanan olguların aylara dağılımı

HMPV, RSV, Adenovirüs ve Parainfluenza virüs görülme sıklığının aylara göre dağılımı Şekil 4'te verilmiştir. Şekilde RSV'nin belirgin pik yaptığı, diğer üç virüsün birbirine yakın oranlarda olduğu görülmektedir.



Şekil 4: HMPV, RSV, Adenovirüs ve Parainfluenza virüs sıklığının aylara dağılımı

## 5. TARTIŞMA

Çalışmaya Kasım 2006 Mayıs 2007 tarihleri arasında, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Acil Polikliniğine başvuran, bronşiolit tanısı konulan, 0-2 yaş grubu, 80 hasta alındı.

Çalışmaya Kasım 2006 tarihinden başlanarak, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Acil Polikliniğine başvuran, nonbakteriyel alt solunum yolu enfeksiyonu (bronşiolit, bronkopnömoni, pnömoni, laringotrakeobronşit) tanısı konulan, 0-6 yaş grubu, 100 hasta alınması planlandı. Toplam 100 olguya ulaşıldığında, viral bronkopnömoni tanısı konulan 4 olgu dışında olgulara alt solunum yolu enfeksiyonu tanısı konulmadığı, olguların bronşiolit tanısı ile takibe alındığı belirlendi. Numunelerin çalışılması aşamasında viral bronkopnömoni tanısı alan 4 olgu ile 2 yaş- 6 yaş arası 8 olgunun ve sondan başlanarak seçilen 8 olgunun numuneleri çalışılmadı. Çalışma 0-2 yaş grubu bronşiolit tanısı alan 80 olgu ile yapıldı.

Real time PCR metodu virüsleri göstermede hassas bir yöntem olup, kısa sürede kantitatif sonuç verebilen, tüpler açılmadan tanıya gidilebildiği için kontaminasyon riski düşük olan hassas bir yöntemdir (63,66-68). RSV pozitifliği DFA metodu ile hastanemiz Merkez Laboratuvarı'nda çalışılıyor olsa da çalışmamızda daha güvenilir bir sonuç elde edilebilir mi düşüncesi ile RSV pozitifliği PCR metodu ile de çalışılmıştır.

Direkt immüno Floresan antikor metodu ile RSV negatif bulunan 11 örnekte, PCR metodu ile RSV pozitif bulundu. Bu bulgu PCR metodunun DFA'ya göre daha güvenilir olduğu bilgisini destekledi (4,69,70). DFA ile pozitif olan, PCR ile negatif bulunan bir olgunun değerlendirme hataları ile ilişkili olabileceği üzerinde duruldu. Günlük kullanımda hızlı bir yöntem olan DFA, PCR yönteminden daha az duyarlı,



subjektif ve tecrübe gerektiren bir yöntem olarak bilinmektedir (71). Çalışmamızda da PCR yöntemi ile pozitiflik , DFA'dan daha yüksek oranda bulunmuştur.

Solunum sistemi enfeksiyonları çocuklarda oldukça sık görülen hastalık tablolarıdır. Virüsler de bu enfeksiyonların en önemli etkenleridir. Solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan viral etkenler arasında RSV, adenovirüs, rinovirüs, influenza, parainfluenza 1, 2, 3 virüsleri yaygındır. Virüsler bronşit, bronşiolit ve pnömoni gibi farklı solunum yolu enfeksiyonlarına neden olmaktadır (72). Çalışmamızda 6 aylık süre içerisinde 100 olgunun bronşiolit tanısı aldığı gözlemlenmiş, ünitemizde de viral akciğer enfeksiyonlarının (bronşiolitin) önemli bir çocuk sağlığı sorunu olduğu belirlenmiştir.

Çocuklarda RSV en sık bronşiolit nedenidir. Çalışmamızda olguların %70'inde RSV pozitifliği saptanmış olup bu bulgu literatür bilgileri ile uyumludur. Ancak Respiratuvar sinsityal virüs, viral akciğer enfeksiyonlarının büyük çoğunluğundan sorumlu ise de pek çok olguda herhangi bir etken (belki bir viral etken) gösterilememektedir. 2001 yılında van den Hoogen ve ark. (4) Paramyxoviridae ailesinin bir üyesi olan Human metapnömovirüsü tanımladıktan sonra, dünyanın pek çok yerinde farklı oranlarda HMPV pozitifliği saptanmış, akut solunum yolu enfeksiyonları etyolojisinde HMPV de yerini almış, bronşiolit, bronşit, viral pnömoni ön tanısı konulan olguların etyolojisi tespit edilemeyenlerinde HMPV'nin bu konudaki açığı kapatabilecek bir virüs olduğu öne sürülmüştür (4,5).

Viral solunum sistemi enfeksiyonlarının erkeklerde, kızlara oranla daha sık görüldüğü bilinmekte, bu bulgu erkeklerin anatomik olarak kızlara göre daha ince hava yollarına sahip olması ile izah edilmeye çalışılmaktadır (73). Çalışmamızda virüs pozitifliği saptanan 61 olgunun %60'ının erkek olması literatür bilgileri ile uyumludur.

Peiris ve ark. (62) solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatırılan 18 yaşından küçük çocukların %5.5'inde nazofarengeal aspirat örneklerinde HMPV pozitifliği saptadıklarını bildirmişlerdir. Sivaprakasam ve ark (74) 9274 hastanın solunum yolu örneklerinde real time PCR yöntemi ile %2.2 oranında HMPV pozitifliği saptadıklarını rapor etmişlerdir. Linstow ve ark (75) solunum yolu enfeksiyonu tanısı alan 374 çocuğun nazofarengeal aspirat örneklerinde %2.9 oranında HMPV pozitifliği Samransamruajkit ve ark. (76) akut solunum yolu enfeksiyonu tanısı olan infantların %5.4'ünde HMPV pozitifliği bildirmişlerdir. Boivin ve ark. (59) solunum yolu enfeksiyonu tanısıyla hastaneye yatırılan 3 yaşından küçük çocukların %6'sında HMPV

pozitifliği göstermişlerdir. Çalışmamızda 73 hastanın 4'ünde (%5.4) HMPV pozitifliği saptandı ve bulgumuz literatürde belirlenen oranlara benzer olarak değerlendirildi.

Ülkemizde de Altındiş ve ark (45) bronşit-bronşiolit ön tanılı 1 ay – 13 yaş arası 46 hastanın nazofarengeal örneklerinde %10.8 oranında HMPV pozitifliği saptadıklarını bildirmişler ve ülkemizde de HMPV'nin varlığını göstermişlerdir. Çalışmamızda HMPV pozitifliği %5.4 olarak bulunmuş olup, bu oran Altındiş ve ark.'nın bulunduğu oranın yarısı kadardır. Altındiş ve ark. 1 ay – 13 yaş arası çocukları çalışmaya almış olup, her iki çalışma ortalama yaş açısından benzer değildir. Aradaki farklılık başka faktörlerle ilgili olabileceği gibi direkt olarak yaş ortalaması ile de ilgili olabilir.

Kaida ve ark. (38), Boivin ve ark. (59), Bastien ve ark. (41), Bouscambert - Duchamp ve ark (77) HMPV enfeksiyonlarının kış-ilkbahar döneminde yaygın olduğunu, Cuevas ve ark (78) virüs sirkülasyonunun yağmurlu dönemlerle ilişkili bulduklarını, Manoha ve ark (79) birinci yıl kış sezonunda %10.1, ikinci yıl kış sezonunda %3.1 oranında HMPV pozitifliği saptadıklarını, yıllar arasındaki farklılığın serotip değişkenliği ile ilişkili olabileceğini düşündüklerini bildirmişlerdir. Çalışmamıza kış başlarken başlanmış, çalışmaya ilkbahardan sonra devam edilmemiş, mevsimsel dağılım ile ilgili yorum yapılamamıştır.

HMPV sıklığının farklı çalışmalarda farklı bulunması ve insidansın yıllık değişmesinin, hasta tipi ve örnek metodolojisi ile ilişkili olabileceği üzerinde durulmaktadır. Linstow ve ark. HMPV sezonunun RSV'ye göre daha geç başladığını savunmuşlardır. Çalışmamızda HMPV pozitif olgulardan üç'ü Aralık ayında, bir olgu Ocak ayında başvurmuştu. Olgu sayımızın azlığı nedeni ile mevsimsel dağılım konusunda yorum yapılamamıştır.

Jartti ve ark. (57) 2000-2002 yılları arasında akut ekspiratuvar wheezing ile hastaneye yatırılan yaşları 3 ay ile 16 yaş arasında değişen 293 çocuğu incelemişler, olguların %4'ünde, infantların %11'inde HMPV pozitifliği rapor etmişler, HMPV'nin kış ortasında salgın yaptığını belirlediklerini bildirmişlerdir. Ardışık iki yıl içinde, birinci çalışma yılında 10 HMPV olgusu, ikinci yılda iki HMPV olgusu saptadıklarını, her yıl epidemi olmadığını düşündüklerini vurgulamışlardır. Çalışmamız 6 aylık dönemi kapsadığından yıllara göre değişen epidemi konusunda da yorum yapılamamıştır.

Linstow ve ark (75) solunum yolu enfeksiyonu tanısı alan 374 çocuğun nazofarengeal aspirat örneklerinde HMPV pozitif olguların ortalama yaşını 3.5 ay, Peiris ve ark. (62) HMPV pozitif olguların ortalama yaşlarını  $31.7 \pm 18.7$  ay olarak

bildirmişlerdir. Çalışmamızda HMPV pozitif 4 olgunun yaş ortalaması 13.7 ay olarak bulundu. Olgu sayımız az olduğu için ve 2 yaşın üzerindeki olguları çalışmaya almadığımız için yaş ortalaması konusunda yorum yapılamamıştır.

Peiris ve ark. (62) erkek cinsiyette HMPV pozitifliğini 3 kat daha sık olarak bildirmişlerdir. Arabpour ve ark (44) HMPV pozitif olguların %51.5'inin kız olduğunu bildirmişlerdir. HMPV pozitifliği saptadığımız olguların 3'ü kız, 1'i erkek olup olgu sayısının sınırlı olması nedeni ile cinsiyet konusunda da yorum yapılamamıştır.

Hamelin ve ark (40) Human metapnömovirüs enfeksiyonlarında tanılarını; pnömoni, bronşiolit, bronşit, soğuk algınlığı, grip benzeri tablo, farenjit ve otitis media, semptomların ise ateş, öksürük, takipne, dispne, wheezing, stridor, rinore, boğaz ağrısı, myalji, baş ağrısı ve döküntü şeklinde olduğunu rapor etmişlerdir. HMPV pozitif 4 olgunun tanılarını bronşiolit olup semptomları öksürük, ateş, hırıltılı solunum, wheezing, takipne, dispne şeklinde ve Hamelin'in bulgularına benzerdi.

Greensill ve ark. (60) ventilatör desteği için pediatrik yoğun bakım ünitesi gerektiren RSV bronşiolitli infantların bronkoalveolar lavaj sıvılarında %70 oranında HMPV pozitifliği saptadıklarını ve HMPV'nin RSV enfeksiyonunun şiddetini arttırmış olabileceğini iddia etmişlerdir. Semple ve ark. (61) bronşiolit tanısıyla yatırılarak takip ve tedavi edilen, 2 yaşından küçük çocuklarda HMPV ve RSV birlikteliğinin solunum sıkıntısını on kat artırdığını bildirmişlerdir. Çalışmayı planlarken bu bulgunun incelenmesi ve/veya irdelenmesi amaçlanmış ise de sadece bir olguda HMPV ve RSV pozitifliği birlikte saptanmış olup, bu olgunun klinik seyri diğer olgulardan farklılık göstermemiştir. HMPV+RSV koenfeksiyonunda ağır bir tablo olup olmayacağı konusunda yorum yapılamamıştır.

Peiris ve ark. (62) solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatırılan 587 çocuğun 32'sinde HMPV pozitifliği olduğunu ve olguların tamamında ateş, %90'ında öksürük, %16.1'inde febril nöbet, %12.6'sında döküntü, %29'unda lenfopeni saptadıklarını rapor etmişlerdir. Çalışmamızda HMPV pozitif 4 olgunun 3'ünde öksürük, bir olguda ateş bulgusu saptanmış olup febril nöbet, döküntü veya lenfopeni saptanmamıştır. Olgu sayımızın azlığı nedeni ile bu konuda da yorum yapılamamıştır.

Van den Hoogen ve ark. (4) HMPV enfeksiyonunun klinik semptomlarının hafif solunum yolu problemlerinden bronşiolit, şiddetli öksürük, yüksek ateş, myalji ve pnömoniyeye kadar değişen geniş bir spektrumda, RSV enfeksiyonuna benzer olduğu yönünde görüş bildirmişlerdir. Mahalingam ve ark. (5) HMPV enfeksiyonunu RSV

enfeksiyonundan klinik olarak ayırmanın zor olduğu görüşünü desteklemişler, benzer olarak Boivin ve ark. (80) HMPV enfeksiyonu olan olguların kliniğinin RSV'ye benzer olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda HMPV pozitif olguların kliniği RSV pozitif olgulardan farklılık göstermemiş olup literatür bilgileri ile uyumlu bulunmuştur.

Human metapnömovirüs enfeksiyonlarının pozitifliği %1.5'ten %41'e kadar geniş bir dağılım gösterebilmektedir. HMPV, öncelikli olarak 2 yaşından küçük çocukları, özellikle 12 aydan küçükleri etkilemektedir. HMPV immünkompromize, prematürite öyküsü, konjenital kalp hastalığı, nöromuskuler hastalığı olanlarda, transplant hastalarda veya kronik akciğer hastalığı olanlarda daha sık görülmekte ve daha ağır tablolara neden olmaktadır (5,81-83). HMPV pozitifliği saptadığımız, prematüre doğum hikayesi olan ve nörolojik gelişimi geri olan bir olgunun klinik izleminde diğer olgulardan farklılık izlenmedi.

Peiris ve ark (62) HMPV ile enfekte çocuklarda istatistiksel önemi olmamasına rağmen ateşin RSV'ye göre daha uzun süreli olduğunu, RSV ve influenzaya kıyasla HMPV'li hastaların hastanede daha uzun süreli kaldığını rapor etmişlerdir. Çalışmamızda bu konuda da yorum yapılamamıştır.

Schildgen ve ark. (84) akut otitis media etyolojisinde HMPV'nin akılda tutulması gerektiği yönünde fikir beyan etmişler, Williams ve ark (85) 1990-1992 yılları arasında akut otitis media tanısı almış 144 çocuk hastanın nazal yıkama ve orta kulak sıvılarında HMPV pozitifliğini %6 olarak bulmuşlardır. Çalışmamızda 80 hastanın 2'sinde otitis media bulguları saptanmış olup her iki olguda da HMPV pozitifliği saptanmadı. Olgu sayısının azlığından dolayı bu konuda yorum yapılamadı.

Kaida ve ark (38) ensefalit tanısı alan bir hastanın nazal mukus ve trakeal aspirat örneğinde HMPV pozitifliği göstermişler, HMPV'nin ensefalit etkeni olabileceğini öne sürmüşlerdir. Ng ve ark (86) RSV enfeksiyonu olan 487 hastanın 9'unda (%1.8) sekel bırakmayan konvulzyon saptadıklarını bildirmişlerdir. RSV'nin ensefalit etkeni olduğu bilinmektedir (87). Çalışmamızda sadece bir hasta konvulzyon geçirmişti ve RSV pozitifliği vardı. HMPV pozitif olgular arasında ensefalit tablosunda hasta olmadığından bu konuda yorum yapılamadı.

Wilkesmann ve ark (83) solunum yolu hastalıklarında virolojik tanı yapılması gerektiğini, klinik, laboratuvar ve radyolojik olarak viral ve bakteriyel solunum yolu enfeksiyonu ayırımı yapılamayacağını vurgulamışlardır. Çalışmamızda bu görüşü

destekleyecek bulguya ulaşamadığı gibi diğer literatür bilgileri de bu görüşü destekler olarak değerlendirilmemiştir.

Choi ve ark (88) viral solunum yolu enfeksiyonlarında %11.5 oranında 2 veya daha fazla viral koenfeksiyon saptadıklarını bildirmişlerdir. Çalışmamızda virüs pozitif 61 olgudan 8'inde (%13) birden fazla virüs birlikteliği saptanmış olup bu bulgu Choi ve ark.nın bulguları ile benzer bulunmuştur.

Baer ve ark (6) HMPV enfekte olguların %11'inde prematürite hikayesi olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda dört HMPV pozitif olgunun birinde prematürite hikayesi olup olgu sayısının azlığından dolayı bu konuda yorum yapılamamıştır.

Klinik bulguları bronşiolit ile uyumlu hastalarda hemogram, akciğer grafisi, diğer laboratuvar tetkikleri ile serolojik inceleme ve viral izolasyon çalışmalarının hastalığın tanısı, ciddiyeti, tedavinin yönlendirilmesi ve prognozun tahmini üzerinde anlamlı katkı sağlamadığı gösterilmiştir. Ağır bronşiolit olgularında veya beklenmedik klinik seyir gösteren olgular dışında laboratuvar tetkiki yapılması önerilmemektedir (15).

Olgularımızın ortalama lökosit sayıları 10.130/mm<sup>3</sup>, eritrosit sedimentasyon hızları ve serum CRP düzeyleri hafif yüksek olarak belirlendi. Bu bulgu bronşiolit tanısı konulurken yüksek beyaz küre sayısı olan, ESR ve serum CRP düzeyleri yüksek olan olguların bakteriyel enfeksiyon olarak değerlendirilmesi ile ilgili olarak düşünüldü.

Akut solunum yolu enfeksiyonu bulguları olan çocuklarda ampirik antibiyotik kullanımı; genelde önerilmeyen, ancak hiçbir çalışmada vazgeçilmeyen özel bir durumdur.

Baer ve ark. (6) HMPV enfekte hastalarının yaklaşık %50'sinin antibiyotik tedavisi almış olduğunu bildirmişlerdir. Wilkesmann ve ark. (83) HMPV pozitif hastaların %58.3'ünün ampirik antibiyotik tedavisi aldığını bildirmişlerdir. Akut solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatırılan olgularda herhangi bir viral etken gösterilemediğinde hekimler, potansiyel bakteriyel koenfeksiyonu olasılığına karşı antibiyotik tedavisini sürdürürler (89).

Thibeault ve ark (90) RSV hızlı teste rağmen RSV ile enfekte hastaların %73'ünde antibiyotik kullanıldığını, nonbakteriyel pnömonilerde de hekimlerin bakteriyel koenfeksiyon endişesi ile antibiyotik reçetelediklerini belirtmişlerdir.

Wilkesmann ve ark (83) in vitro çalışmalarda palivizumabın, antiviral etkinlik göstermediğini, bronşiolit ve pnömonide kortikosteroid ve bronkodilatör kullanımının

tartışmalı olduğunu, semptomların süresine, hastanede kalış süresine bir katkısının olmadığını ifade etmişlerdir.

Tahan ve ark (19) RSV bronşioliti tanısı alan 7 aylıktan küçük 21 infanta 3 hafta süresince klaritromisin veya plasebo vermişler, tedavi öncesi ve sonrasında plazma IL-4, IL-8, eotaxin ve interferon- $\gamma$  düzeylerini çalışmışlar, klaritromisin verilen grupta hastanede yatış süresinin daha kısa olduğunu, oksijen ve  $\beta_2$ -agonist tedavisi ihtiyacının azaldığını, 3 haftanın sonunda plazma IL-4, IL-8, eotaxin düzeylerinde önemli oranda azalma saptadıklarını, 6 ay içinde yeniden hastaneye başvurma oranının daha az olduğunu, bronşiolit tedavisinde klaritromisinin yararlı etkisinin antiinflamatuvar ve immünomodülatör etkinliğinden kaynaklanmış olabileceğini düşündüklerini, artmış IL-4 düzeyinin havayollarının aşırı duyarlılığına neden olduğunu, klaritromisinin IL-4 düzeyini azaltarak  $\beta_2$ -agonist tedaviye ihtiyacı azalttığını öne sürmüşlerdir.

Çalışmamızda bronşiolit tanısı alan olguların %65'inin, RSV pozitifliği saptanan olguların %67'sinin antibiyotik tedavisi aldığı, HMPV pozitif dört olgudan üçünün, Adenovirüs pozitif beş olgudan dördünün, Parainfluenza virüs pozitif dört olgudan üçünün antibiyotik tedavisi aldığı gözlemlenmiş olup, antibakteriyel tedavi olarak; olguların %46'sına oral klaritromisin, %38'ine parenteral ve/veya oral ampisilinsulbaktam, %15'ine seftriakson tedavileri verildiği belirlendi.

Ünitemizde bronşiolit tanısı alan olguların tedavisinde klaritromisin'in tercih edilmesinde kliniğimiz öğretim üyesi olan Tahan'ın çalışmasının rolü olduğu düşünüldü. Bronşiolit tanısı alan olgulara antibiyotik verilmeyen hiçbir çalışma elde edilemediğinden elimizde antibiyotik kullanılmadığında prognozun nasıl olacağı ile ilgili literatür bilgisi yoktur.

Literatürde bronşiolit tanısı alan olguların %65 kadarına antibiyotik verildiği dikkate alındığında, Tahan ve ark. nın klaritromisinin yararlı etkisini IL-4 üzerinden izah etmeleri ve antibiyotik etkisini dikkate almamaları sebep-sonuç ilişkisi açısından tartışılmaya ve desteklenmeye muhtaç'tır. Bronşiolit tanısı alan olgularda aynı etkiyi diğer antibiyotiklerin belki daha fazlası ile yapıyor olması akla gelmelidir.

Viral olduğu kabul edilen, antibiyotiklerin kullanılmaması ısrarla vurgulanan bakteriyel koenfeksiyonunun sadece %2 olduğu [Purcell ve ark. (27)] iddia edilen bronşiolit tanılı hastaların 2/3'ünde antibiyotik tedavisi verilmesi hekimlerin korkaklığı ile izah edilmeye çalışılmamalı, Tahan ve ark.nın çalışması yeni çalışmalarla desteklenmelidir diye düşünülmüştür.

Diğer taraftan çalışmamızda eksitus olan hasta olmamıştır. Hiçbir hastanın eksitus olmaması, yaygın antiyotik kullanımı sonucu eklenmesi olası bakteriyel enfeksiyonların önlenmesi ile ilgili olabilir diye düşünülmüştür.

Bronşiolitte akciğer grafisi görüntüleri havalanma artışı, diffüz perihiler infiltrasyon, fokal infiltrasyon, peribronşiyal kalınlaşma gibi bulguları içerir (91). Akciğer grafisi bulguları ile viral veya bakteriyel pnömoni ayırımının yapılması güçtür. Wang ve ark. (92) HMPV enfeksiyonu tanısı alan hastalarda radyolojik bulgularının nonspesifik olduğunu rapor etmişlerdir. Çalışmamızda HMPV pozitif dört olgunun akciğer grafilerinde üç olguda havalanma artışı ve peribronşiyal kalınlaşma belirlendi, bir olgunun akciğer grafisi normal olarak değerlendirildi. Kern ve ark (93) RSV bronşioliti tanısı alan yaşları 1 gün ile 10 yaş arasında değişen 108 hastanın akciğer grafilerinde %32 santral pnömoni ve %26 peribronşiyal kalınlaşma saptadıklarını, olguların %30'unun normal olarak değerlendirildiğini bildirmişlerdir. Wilkesmann ve ark (83) klinik olarak viral pnömoni şüphesi olanların %30-40'ında akciğer grafisinde anormallik olmadığını belirtmişlerdir. Çalışmamızda RSV pozitif olguların %39'unda havalanma artışı, %35'inde peribronşiyal kalınlaşma, %16'sında atelektazi, %12'sinde interstisyel infiltrasyon belirlenmiş, %32'sinin akciğer grafileri normal olarak değerlendirilmiştir. HMPV pozitif olguların RSV pozitif olgularla ve literatür bilgileri ile karşılaştırılması amacına ulaşamamıştır. RSV pozitif olguların radyolojik bulguları literatürle uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Tajima ve ark. (13) toplum kaynaklı pnömoni tanısı ile hastaneye yatırılan çocukların %10.7'sinin Adenovirüs, %14.3'ünün Parainfluenza virüs tip 3, %48.2'sinin RSV ile oluştuğunu bildirmişlerdir.

Çocukluk yaş grubunda; viral pnömoni etkenleri olarak %36 oranında RSV, %3-13 oranında Parainfluenza tip 1-3, %9 oranında Adenovirüsler suçlanmaktadır (2). Paranhos-Baccala ve ark. (94) bronşiolit tanısı ile hastaneye yatırılan 180 infantın %66'sında RSV, %5'inde Parainfluenza tip1-4, %1.8'inde Adenovirüslerin etken olduğunu rapor etmişlerdir. Larcher ve ark. (95) akut solunum yolu enfeksiyonu tanısı alan 214 çocuğun 15'inde (%7) Parainfluenza virüs, 15'inde (%7) RSV, 4'ünde (%1.8) Adenovirüs saptadıklarını bildirmişlerdir. Çalışmamızda %68 oranında RSV, %5 oranında Parainfluenza virüs ve %6 oranında Adenovirüs pozitifliği saptanmış olup literatürde bildirilen oranlara yakın, özellikle yaş grupları da benzer olan Paranhos-Baccala ve ark.nın sonuçları ile benzerdir.

Çocukluk çağında sık görülen bakteriyel alt solunum yolu enfeksiyonları için risk faktörleri arasında malnutrisyon önemli bir yere sahiptir. Literatürde viral solunum sistemi hastalıkları ve/veya bronşiolit için büyüme geriliği-malnutrisyon üzerinde durulmadığı dikkatimizi çekmiştir. Enfeksiyon hastalıkları sırasında özellikle kronik enfeksiyonlarda metabolizmanın artışı ve iştahsızlık, çocuklarda beslenmenin bozulmasına neden olmaktadır. Ancak RSV, adenovirüs, parainfluenza, HMPV'nin hastalarımızın büyümelerini geri bıraktığını düşündürecek bir bilgi veya bulgumuz yoktur. Çalışmamızda hastalarımızın %26'sında büyüme geriliği-malnutrisyon saptamış olmamız üzerinde özenle durulması gereken bir gerçeği ortaya çıkarmıştır. Bronşiolit ile ilgili çalışmalarda bronşiolitin mevsimlerle ilişkisini incelerken olguların büyüme geriliklerinin de incelenmesi ve irdelenmesi gerektiği sonucuna ulaştığımızı düşünüyoruz.



## 6. SONUÇLAR

- ❖ Yeni tanımlanan ve dünya üzerindeki yaygınlığı çalışmalara konu olan Human metapnömovirüs, bölgemizde de literatürde bildirilen oranlara benzer klinik tablolar şeklinde görülmektedir.
- ❖ Human metapnömovirüs, bronşiolit-akut solunum yolu enfeksiyonu bulgularıyla başvuran infant ve küçük çocuklarda bir viral etken olarak akılda tutulmalıdır.
- ❖ Human metapnömovirüsün klinik ve laboratuvar bulguları ile ayırımı zor olduğu gibi farklı bir radyolojik bulgusu da saptanamamıştır.
- ❖ Respiratuvar sinsityal virüs enfeksiyonlarında PCR testi ile pozitiflik oranı, DFA testinden daha yüksek bulunmuştur.
- ❖ Bronşiolit takip ve tedavisinde önerilmeyen, ancak terk edilmeyen antibiyotik kullanımı hastanemizde de en yaygın şekli ile uygulanmaktadır.
- ❖ Hızlı viral tanı yöntemlerinin kullanıma girmesi ile gereksiz antibiyotik kullanımının önüne geçilebileceği görüşü sürekli ileri sürülüyor olsa da uygulamalarda bronşiolit tanısı konulmuş olgularda yaygın antibiyotik kullanımı devam etmektedir.
- ❖ Çalışmamız HMPV enfeksiyonunun bölgemizdeki epidemiyolojik ve demografik özelliklerinin belirlenmesinde çalışmalara olan ihtiyacı karşılayamamıştır.
- ❖ Bronşiolit tanısı alan her 4 olgudan birinin büyüme geriliği-malnutrisyon olduğunun belirlenmesi üzerinde önemle durulması gereken bir gerçeği ortaya çıkarmıştır. Çalışmalarda bronşiolitin mevsimlerle ilişkisini incelerken olguların büyüme geriliklerinin de incelenmesi ve irdelenmesi gerektiği sonucuna ulaşılmıştır.

## KAYNAKLAR

1. Ergin H, Dağdeviren E, Polat A ve ark. Akut bronşiyolitli olguların retrospektif olarak değerlendirilmesi. Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2005; 6(3):29-32
2. Sinaniotis C.A. Viral pneumoniae in children: incidence and aetiology. Paediatr Respir Rev 2004; 5:197-200
3. McCracken Jr GH. Diagnosis and management of pneumonia in children. Pediatr Infect Dis J 2000; 19(9):924-928
4. Van den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. Nat Med 2001; 7:719-724
5. Mahalingam S, Schwarze J, Zaid A et al. Perspective on the host response to human metapneumovirus infection: what can we learn from respiratory syncytial virus infection? Microbes Infect 2006; 8:285-293
6. Baer G, Schaad U, Heininger U. Clinical findings and unusual epidemiologic characteristics of human metapneumovirus infections in children in the region of Basel, Switzerland. Eur J Pediatr 2008; 167:63-69
7. Watts K, Goodman D. Wheezing in infants: bronchiolitis. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, Nelson Textbook of Pediatrics 18 th ed. Saunders, Philadelphia, 2007:1773-1777
8. Salman N. Viral Solunum Yolu Enfeksiyonları. Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatri Cilt 1 (3.baskı), Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul 2002: 557-558
9. Yaman G. Human bocavirus. Van Tıp Dergisi 2006;13(3):109-112
10. Hacımustafaoğlu M, Sapan N. RSV-bronşiyolit, wheezy infant (hışıltılı bebek) ve astım ilişkisi (patogenez ağırlıklı bir değerlendirme). T Klin Allerji-Astım 2000; 2:19-24
11. Altıntaş D. Hışıltılı bebek (wheezy infant). Klinik Pediatri 2002; 1(2):73-78
12. Kanra G. Akut bronşiyolit. Krugman'ın Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları (11.baskı) Güneş Kitabevi, Ankara 2006: 497-501
13. Tajima T, Nakayama E, Kondo Y et al. Etiology and clinical study of community-acquired pneumonia in 157 hospitalized children. J Infect Chemother 2006; 12:372-379

14. Akşit S. Akut Solunum Yolu Enfeksiyonları-2. *Sted* 2002; 11(5):181-183
15. Atay N, Pişkin İ. Akut bronşiolit tedavisinde yeni yaklaşımlar. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2007; 55(2):213-220
16. Güler N. Solunum Sisteminin Viral Enfeksiyonları. *Çocuk Göğüs Hastalıkları İstanbul Tıp Kitabevi*, 2007: 223-230
17. Donnelly L. Pediatric Pneumonia. *Fundamentals of Pediatric Radiology* W.B. Saunders Company, 2001: 44-58
18. Tuncel E, Yazıcı Z. Akciğer Enfeksiyonları. *Çocuk Hastalıklarında Radyolojik Bulgular Nobel&Güneş*, 2002: 377-378
19. Tahan F, Ozcan A ve Koc N. Clarithromycin in the treatment of RSV bronchiolitis: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Eur Respir J* 2007; 29:91-97
20. Steiner R. Treating acute bronchiolitis associated with RSV. *Am Fam Physician* 2004; 69(2):325-330
21. Wainwright C, Altamirano L, Cheney M et al. A multicenter, randomized, double-blind, controlled trial of nebulized epinephrine in infants with acute bronchiolitis. *N Engl J Med* 2003; 349:27-35
22. Hollman G, Shen G, Zeng L et al. Helium-oxygen improves clinical asthma scores in children with acute bronchiolitis. *Crit Care Med* 1998; 26:1731-1736
23. Martinon-Torres F, Rodriguez-Nunez A, Martinon-Sanchez JM. Heliox therapy in infants with acute bronchiolitis. *Pediatrics* 2002; 109:68-73
24. Gross MF, Spear RM, Peterson BM. Helium-oxygen mixture does not improve gas exchange in mechanically ventilated children with bronchiolitis. *Crit Care* 2000; 4:188-192
25. Luchetti M, Casiraghi G, Valsecchi R et al. Porcine-derived surfactant treatment of severe bronchiolitis. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998; 42:805-810
26. Tibby SM, Hatherill M, Wright SM et al. Exogenous surfactant supplementation in infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:1251-1256
27. Purcell K, Fergie J. Concurrent serious bacterial infections in 2396 infants and children hospitalized with respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156:322-324

28. Friis B, Andersen P, Brenoe E et al. Antibiotic treatment of pneumonia and bronchiolitis. A prospective randomised study. *Arch Dis Child* 1984; 59:1038-1045
26. Tibby SM, Hatherill M, Wright SM et al. Exogenous surfactant supplementation in infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:1251-1256
27. Purcell K, Fergie J. Concurrent serious bacterial infections in 2396 infants and children hospitalized with respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156:322-324
28. Friis B, Andersen P, Brenoe E et al. Antibiotic treatment of pneumonia and bronchiolitis. A prospective randomised study. *Arch Dis Child* 1984; 59:1038-1045
29. McIntosh K. Respiratory syncytial virus. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, Nelson Textbook of Pediatrics 18 th ed. Saunders, Philadelphia, 2007:1388-1390
30. Greenberg SB. Viral pneumonia. *Infect Dis Clin North Am* 1991;5(3):603-621
31. Latham-Sadler BA, Morell VW. Viral and atypical pneumonias. *Prim Care* 1996; 23(4):837-848
32. Wright P. Parainfluenza viruses. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, Nelson Textbook of Pediatrics 18 th ed. Saunders, Philadelphia, 2007:1387-1388
33. McIntosh K. Adenoviruses. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, Nelson Textbook of Pediatrics 18 th ed. Saunders, Philadelphia, 2007:1393-1395
34. Principi N, Bosis S, Esposito S. Human metapneumovirus in paediatric patients. Review. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12:301-308
35. Van den Hoogen BG, Osterhaus DM, Fouchier RA. Clinical impact and diagnosis of human metapneumovirus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:25-32
36. Crowe JE. Human metapneumovirus as a major cause of human respiratory tract disease. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:215-221

37. Somer A. Solunum yolu viral infeksiyonlarında yenilikler. Metapneumovirus. ANKEM Dergisi 2006; 20(Ek 2):234-239
38. Kaida A, Iritani N, Kubo H et al. Seasonal distribution and phylogenetic analysis of human metapneumovirus among children in Osaka City, Japan. J Clin Virol 2005; 35:394-399
39. Warris A, Groot R. Human metapneumovirus infection. In: Schroten H, Wirth S, Pediatric Infectious Diseases Revisited. Birkhauser Verlag Basel, 2007: 317-344
40. Hamelin M, Abed Y, Boivin G. Human Metapneumovirus: A New Player among Respiratory Viruses. Emerging Infections, Clin Infect Dis 2004; 38:983-990
41. Bastien N, Ward D, Caesele P et al. Human Metapneumovirus infection in the Canadian population. J Clin Microbiol 2003; 41(10):4642-4646
42. Gerna G, Campanini G, Rovida F et al. Changing circulation rate of human metapneumovirus strains and types among hospitalized pediatric patients during three consecutive winter-spring seasons. Arch Virol 2005; 150:2365-2375
43. Crowe JE. Human Metapneumovirus. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, Nelson Textbook of Pediatrics 18 th ed. Saunders, Philadelphia, 2007: 1391-1393
44. Arabpour M, Samarbazadeh AR, Makvandi M et al. The highest prevalence of human metapneumovirus in Ahwaz children accompanied by acute respiratory infections. Indian J Med Microbiol 2008; 26(2):123-126
45. Altındış M, Kandemir Ö, Kalaycı R ve ark. Metapnömovirüs ve diğer solunumsal virüslerin multiplex PCR ile tanısı, Klimik 2007 XIII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, P01-002, 14-18 Mart 2007, Antalya
46. Mullins JA, Erdman D, Weinberg GA et al. Human metapneumovirus infection among children hospitalized with acute respiratory illness. Emerg Infect Dis 2004; 10(4):700-705
47. Ebihara T, Endo R, Kikuta H et al. Seroprevalance of human metapneumovirus in Japan. J Med Virol 2003; 70(2):281-283

48. Maggi F, Pifferi M, Vatteroni M et al. Human metapneumovirus associated with respiratory tract infections in a 3-year study of nasal swabs from infants in Italy. *J Clin Microbiol* 2003; 41(7):2987-2991
49. Nissen M, Siebert D, Mackay I et al. Evidence of human metapneumovirus in Australian children. *Med J Aust* 2002; 176-188
50. Nicholson K, McNally T, Silverman M et al. Rates of hospitalisation for influenza, respiratory syncytial virus and human metapneumovirus among infants and young children. *Vaccine* 2005; 24:102-108
51. Banerjee S, Bharaj P, Sullender W, Kabra S, Broor S. Human metapneumovirus infections among children with acute respiratory infections seen in a large referral hospital in India. *J Clin Virol* 2006; 38:70-72
52. Esper F, Martinello R, Boucher D et al. A 1-year experience with Human Metapneumovirus in children aged <5 years. *J Infect Dis* 2004; 189:1388-1396
53. Linstow M, Hogh M, Nordbo S et al. A community study of clinical traits and risk factors for human metapneumovirus and respiratory syncytial virus infection during the first year of life. *Eur J Pediatr* 2007
54. Kuiken T, Fouchier R, Rimmelzwaan G, Osterhaus A. Emerging viral infections in a rapidly changing world. *Current Opinion in Biotechnology* 2003; 14:641-646
55. Kaya E, Coşkun A, Akçalı S ve ark. Akciğer kanseri ile Human metapneumovirus ilişkisi. *Toraks Dergisi* 2007; 8(3):135-140
56. Vargas S, Kozakewich H, Perez-Atayde A, McAdam A. Pathology of Human Metapneumovirus infection: insights into the pathogenesis of a newly identified respiratory virus. *Pediatr Dev Pathol* 2004; 7:478-486
57. Jartti T, Lehtinen P, Vuorinen T et al. Respiratory Picornaviruses and Respiratory Syncytial Virus as causative agents of acute expiratory wheezing in children. *Emerg Infect Dis* 2004; 10 (6):1095-1101
58. Laham FR, Israele V, Casellas JM et al. Differential production of inflammatory cytokines in primary infection with human metapneumovirus and with other common respiratory virus in infancy. *J Infect Dis* 2004; 189:2047-2056

59. Boivin G, Serres G, Cote S et al. Human Metapneumovirus infections in hospitalized children. *Emerg Infect Dis* 2003; 9(6):634-640
60. Greensill J, McNamara PS, Dove W, et al. Human metapneumovirus in severe respiratory syncytal virus bronchiolitis. *Emerg Infect Dis* 2003; 9:372-375
61. Semple MG, Cowell A, Dove W et al. Dual infection of infants by human metapneumovirus and human respiratory syncytial virus is strongly associated with severe bronchiolitis. *J Infect Dis* 2005; 191:382-386
62. Peiris JS, Tang W, Chan K et al. Children with respiratory disease associated with Metapneumovirus in Hong Kong. *Emerg Infect Dis* 2003; 9(6):628-633
63. Scheltinga SA, Templeton KE, Beersma MFC, Class ECJ. Diagnosis of human metapneumovirus and rhinovirus in patients with respiratory tract infections by an internally controlled multiplex real-time RNA PCR. *J Clin Virol* 2004; 33:306-311
64. Birben E. Laboratuvar teknikleri Polimeraz zincir reaksiyonu (Polymerase chain reaction). *Astım Alerji İmmünoloji* 2006; 4(2):92-94.
65. Gökalp C. Alt solunum yolu infeksiyonu olan çocuklarda solunum sinsityal virüsün immünofloresan, hücre kültürü ve PCR yöntemleriyle araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kayseri 2006
66. Falsey A, Criddle M, Walsh E. Detection of respiratory syncytial virus and human metapneumovirus by reverse transcription polymerase chain reaction in adults with and without respiratory illness. *J Clin Virol* 2005; 35:46-50
67. Cote S, Abed Y, Boivin G. Comparative evaluation of real-time PCR assays for detection of the Human Metapneumovirus. *J Clin Microbiol* 2003; 41(8):3631-3635
68. Durmaz R. Uygulamalı Moleküler Mikrobiyoloji (2. baskı), Nobel Tıp Kitabevi, 2001: 38-40
69. Pabbaraju K, Wong S, McMillan T, Lee BE, Fox JD. Diagnosis and epidemiological studies of human metapneumovirus using real-time PCR. *J Clin Virol* 2007; 40:186-192

70. Liolios L, Jenney A, Spelman D et al. Comparison of a Multiplex reverse transcription-PCR-enzyme hybridization assay with conventional viral culture and immunofluorescence techniques for the detection of seven viral respiratory pathogens. *J Clin Microbiol* 2001; 39(8):2779-2783
71. Syrmis M, Whiley D, Thomas M et al. A sensitive, spesific, and cost-effective multiplex reverse transcriptase-PCR assay for the detection of seven common respiratory viruses in respiratory samples. *J Mol Diagn* 2004; 6(2):125-131
72. Demirağ A. Alt solunum yolu enfeksiyonu ön tanılı çocuklarda Respiratory Syncytial Virus'un gerçek zamanlı ters transkriptaz PCR ile araştırılması7 Uzmanlık Tezi, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara 2007
73. Yamazhan T. 1995-1996 Kış mevsiminde, hücre kültürü yöntemi ile bölgemizde saptanan adenovirüs, solunum sinsityal virüs ve parainfluenza virüs enfeksiyonları, Uzmanlık Tezi, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Bakterioloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir 1998
74. Sivaprakasam V, Collins TC, Aitken C, Carman WF. Life-threatening human metapneumovirus infections in West of Scotland. *J Clin Virol* 2007; 39:234-237
75. Linstow M, Larsen H, Eugen-Olsen J et al. Human Metapneumovirus and Respiratory Syncytial Virus in hospitalized Danish children with acute respiratory tract infection. *Scand J Infect Dis* 2004; 36:578-584
76. Samransamruajkit R, Thanasugarn W, Prapphal N, Theamboonlers A, Poovorawan Y. Human metapneumovirus in infants and young children in Thailand with lower respiratory tract infections; molecular characteristics and clinical presentations. *J Infect* 2006; 52:254-263
77. Bouscambert-Duchamp M, Lina B, Trompette A et al. Detection of Human Metapneumovirus RNA sequences in nasopharyngeal aspirates of young French children with acute bronchiolitis by real-time reverse transcriptase PCR and phylogenetic analysis. *J Clin Microbiol* 2005; 43(3):1411-1414
78. Cuevas LE, Nasser AMB, Dove W et al. Human metapneumovirus and respiratory syncytial virus Brazil. *Emerg Infect Dis* 2003; 9:1626-1628



79. Manoha C, Espinosa S, Aho S et al. Epidemiological and clinical features of hMPV, RSV and RVs infections in young children. *J Clin Virol* 2006; 38:221-226
80. Boivin G, Abed Y, Pelletier L et al. Virological features and clinical manifestations associated with human metapneumovirus: a new paramyxovirus responsible for acute respiratory-tract infections in all age groups. *J. Infect. Dis* 2002; 186:1330-1334
81. Debur M, Bordignon J, Santos C et al. Acute respiratory infection by human metapneumovirus in children in southern Brazil. *J Clin Virol* 2007; 39:59-62
82. Kahn J. Human metapneumovirus: a newly emerging respiratory pathogen. *Curr Opin Infect Dis* 2003; 16:255-258
83. Wilkesmann A, Schildgen O, Eis-Hübinger A et al. Human metapneumovirus infections cause similar symptoms and clinical severity as respiratory syncytial virus infections. *Eur J Pediatr* 2006; 165:467-475
84. Schildgen O, Geikowski T, Glatzel T, Schuster J, Simon A. Frequency of human metapneumovirus in the upper respiratory tract of children with symptoms of an acute otitis media. *Eur J Pediatr* 2005; 165:400-401
85. Williams J, Tollefson S, Nair S, Chonmaitree T. Association of human metapneumovirus with acute otitis media. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 2005; 70:1189-1193
86. Ng YT, Cox C, Atkins J et al. Encephalopathy associated with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Child Neurol* 2001; 16:105-108
87. Prober C. Central nervous system infections. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, Nelson Textbook of Pediatrics 18 th ed. Saunders, Philadelphia, 2007:2512-2521
88. Choi E, Lee H, Kim S et al. The association of newly identified respiratory viruses with lower respiratory tract infections in Korean children, 2000-2005. *Clin Infect Dis* 2006; 43:586-592
89. Van den Hoogen B, Van Doornum G, Fockens J et al. Prevalance and clinical symptoms of Human Metapneumovirus infection in hospitalized patients. *J Infect Dis* 2003; 188:1571-1577

90. Thibeault R, Gilca R, Cote S et al. Antibiotic use in children is not influenced by the result of rapid antigen detection test for the respiratory syncytial virus. *J Clin Virol* 2007; 39:169-174
91. Devrim İ, Seçmeer G. Yeni tanımlanan solunum yolu virüsü insan metapnömovirüslerine bağlı infeksiyonlar. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2005; 36:163-167
92. Wang M, Liu C, Wang C, Su J, Wang R. Human metapneumovirus infection in Taiwan: a comparison of clinical manifestations with other virus-associated respiratory tract infections. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12:1221-1224
93. Kern S, Uhl M, Berner R et al. Respiratory syncytial virus infection of the lower respiratory tract: radiological findings in 108 children. *Eur Radiol* 2001; 11:2581-2584
94. Paranhos-Baccala G, Komurian-Pradel F, Richard N et al. Mixed respiratory virus infections. *J Clin Virol* 2008; 1-4
95. Larcher C, Jeller V, Fischer H, Huemer HP. Prevalence of respiratory viruses, including newly identified viruses, in hospitalised children in Austria. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25:681-686

**EK 1:** Nonbakteriyel alt solunum yolu enfeksiyonu tanısı alan çocuklar için klinik ve laboratuvar formu

**ERCIYES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
PEDIATRİ ANA BİLİM DALI**

**0-6 yaş grubu hastalar için ;**

**Hastanın Dosya No :** **Tel:**  
**Adı Soyadı :** **Adres:**  
**Yaşı :**  
**Cinsiyeti :**  
**Başvuru Tarihi :**  
**Vücut Ağırlığı :** **Boy:**  
**Şikayeti :**

Ailede son üç haftada ÜSYE ve benzeri semptomlar :

Kreş –Ana okulu Durumu :

<b>Fizik Muayene :</b>	AC'de ral	KVS:Taşikardi
Otit:	ronküs	Gallop Ritmi
Rinore:	wheezing	Hepatomegali
Postnazal Akıntı :	retraksiyon	
Diare:	solunum sayısı	

**Geliş CBC:**

Periferik yayma:

CRP:

Sedim:

İki yönlü AC Grafisi:

**Ateş**(süresi,pik değeri)

Yattıysa yatış süresi:

Tanıya göre sınıflama(bronşiolit, bronkopnömoni, pnömoni, laringotrakeobronşit):

**Aldığı tedavi:**

**TC.**  
**ERCIYES ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA**

Dr. Derya ALTURAL'a ait **“Bronşiolit tanısı alan 0-2 yaş grubu çocukların klinik ve laboratuvar bulgularının irdelenmesi ve Human metapnömovirüs sıklığı”** adlı çalışma, jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 02.12.2008

İmza:

Başkan: Prof. Dr. Türkan PATIROĞLU.....

Üye: Prof. Dr. Kazım ÜZÜM ( Danışman ).....

Üye: Prof. Dr. Mustafa K. ÖZTÜRK.....

Üye: Doç. Dr. Hakan POYRAZOĞLU.....

Üye: Prof. Dr. Selma GÖKAHMETOĞLU.....