



**T.C.**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**ANKARA ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI**  
**HEMATOLOJİ ONKOLOJİ SAĞLIK UYGULAMA VE**  
**ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**ALT SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONU TANISI İLE**  
**YATIRILARAK İZLENEN 5 YAŞ ALTI ÇOCUK**  
**HASTALARDA ÇOKLU VİRAL ETKENLERİN**  
**DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Sema EKİNCİ SERT**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA/2019**



**T.C.  
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
ANKARA ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI  
HEMATOLOJİ ONKOLOJİ SAĞLIK UYGULAMA VE  
ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**ALT SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONU TANISI İLE  
YATIRILARAK İZLENEN 5 YAŞ ALTI ÇOCUK  
HASTALARDA ÇOKLU VİRAL ETKENLERİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Sema EKİNCİ SERT**

**TEZ DANIŞMANI**

**Uzm. Dr. Cüneyt KARAGÖL**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA/2019**

## ONAY SAYFASI



## TEŞEKKÜRLER

Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi'ndeki pediatri asistanlığı eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleri ile bana rehber olan değerli hocalarım ve uzmanlarıma,

Tez çalışmam süresince her aşamada bana destek olan, yol gösteren tez danışmanım Uzm. Dr. Cüneyt KARAGÖL' e,

Asistanlık eğitimi süresince tüm zorlukları beraber aştığımız can dostlarım Dr. Sena YİĞİTOĞLU, Dr. Fatma Zeynep ÜNLÜ, Dr. Emine Sena ALABOYUN, Dr.Özlem ÇOLAK, Dr.Betül ÜNVERDİ ELDEN' e

Beni yetiştiren, hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen, zor günümde sığınağım, biricik annem Şükran EKİNCİ, sevgili babam Fehremez EKİNCİ ve canım kardeşlerime,

Ve son olarak bu süreçteki en büyük destekçim, hayat arkadaşım, eşim Yusuf SERT' e

Sonsuz teşekkürlerimle

Dr. Sema EKİNCİ SERT

Ocak 2019

# İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI.....	i
TEŞEKKÜRLER.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
TABLolar.....	v
ŞEKİLLER.....	vi
KISALTMALAR.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 AKUT ALT SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONU.....	2
2.1.1 Akut Bronşiolit.....	2
2.1.2 Pnömoni.....	4
2.2 VİRAL ALT SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONU ETKENLERİ.....	10
2.2.1 Respiratuvar Sinsityal Virüs.....	10
2.2.2 Rinovirüs.....	14
2.2.3 İnfluenza Virüsleri:.....	16
2.2.4 Adenovirüs.....	18
2.2.5 İnsan Metapnömovirüs Enfeksiyonları.....	20
2.2.6 Parainfluenza Virüsleri.....	21
2.2.7 Enterovirüsler.....	21
2.2.8 Coronavirüs.....	23
2.2.9 Human bocavirüs.....	24
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	26
4. BULGULAR.....	29

5. TARTIŞMA.....	43
6. SONUÇLAR .....	55
KAYNAKÇA .....	58
ÖZGEÇMİŞ.....	64



## TABLULAR

Tablo 1. Bronşiyolitinin ağırlığına göre sınıflandırma.....	4
Tablo 2. Viral etkenlerin cinsiyete göre dağılımı.....	31
Tablo 3. Viral etkenlerin aylara göre dağılımı .....	34
Tablo 4. Viral etken ASYE ilişkisi.....	34
Tablo 5. Viral etken prematürite ilişkisi.....	35
Tablo 6. Viral etkenlere göre ortalama atak sayısı .....	35
Tablo 7. Viral etkenlere göre oksijen ihtiyacı .....	36
Tablo 8. Viral etkenlere göre oksijen alma süresi .....	36
Tablo 9. Viral etkenlere göre ateş varlığı .....	36
Tablo 10. Viral etkenlere göre ateş süresi .....	37
Tablo 11. Viral etkenlerin paac grafisi bulguları .....	38
Tablo 12. Viral etkenlerin hastane yatış süresi.....	38
Tablo 13. Viral etkenlerin YANKO desteği alma oranları .....	39
Tablo 14. Viral etkenlerin YANKO alma süreleri .....	39
Tablo 15. Viral etkenlerin YBÜ yatış oranları .....	40
Tablo 16. Viral etkenlerin entübasyon oranları.....	40
Tablo 17. Viral etkenlerin beyaz küre düzeyleri .....	41
Tablo 18. Viral etkenlerin eozinofil düzeyleri .....	41
Tablo 19. Viral etkenlerin KCFT düzeyleri .....	42
Tablo 20. Viral etken-maliyet ilişkisi.....	42

## ŞEKİLLER

Şekil 1. Viral etkenlerin dağılımı .....	29
Şekil 2. Viral etkenlerin oranları .....	30
Şekil 3. Koenfeksiyonların etkenlere göre dağılımı .....	31
Şekil 4. Olguların mevsimlere göre dağılımı .....	32
Şekil 5. Viral etkenlerin aylara göre dağılımı .....	33



## KISALTMALAR

<b>ASYE</b>	: Alt solunum yolu enfeksiyonları
<b>BFT</b>	: Böbrek fonksiyon testleri
<b>CMV</b>	: Sitomegalovirüs
<b>EBV</b>	: Epstein-Barr virüsü
<b>HA</b>	: Hemaglutinin
<b>HBoV</b>	: Humanbocavirüs
<b>HCoV</b>	: Human Coronavirüs
<b>HMpV</b>	: Humanmetapnömovirüs
<b>HRV</b>	: Human rinovirüs
<b>KCFT</b>	: Karaciğer fonksiyon testi
<b>MERS-CoV</b>	: Orta Doğu Solunum Sendromu Koronavirüsü
<b>mPCR</b>	: Multipleks polimeraz zincir reaksiyonu
<b>NA</b>	: Nöraminidaz
<b>YANKO</b>	: yüksek akımlı nazal kanül oksijenizasyon
<b>PIV</b>	: Parainfluenza virüs
<b>RT-PCR</b>	: Real-time polimeraz zincir reaksiyonu
<b>RSV</b>	: Respiratuvar sinsityal virüs
<b>SARS</b>	: Akut ağır solunum yetersizliği sendromu
<b>SYVP</b>	: Solunum yolu viral paneli
<b>SpO<sub>2</sub></b>	: Oksijen satürasyonu
<b>VZV</b>	: Varisella zoster virüsü
<b>ÜSYE</b>	: Üst solunum yolu enfeksiyonu
<b>WBC</b>	: Beyaz küre hücresi

## ÖZET

**Amaç:** Beş yaş altı çocuklarda alt solunum yolu enfeksiyonlarının (ASYE) en sık nedeni virüslerdir. Mevsimlere ve yıllara göre değişmekle birlikte en sık görülen viral etkenler Respiratuar sinsityal virüs (RSV) ve Humanrinovirüs (HRV) olarak bilinir. Son yıllarda moleküler tanı testlerinin gelişmesi ve kullanım sıklığının artması koenfeksiyonlarında toplumda sık olduğunu göstermiştir. Solunum yolu viral koenfeksiyonlarının ciddiyetini değerlendiren çalışmalarda elde edilen sonuçlar çelişkilidir. ASYE' nin yükü dikkate alındığında, viral koenfeksiyonların hastalık şiddeti ve kliniği üzerine etkisinin daha iyi anlaşılması gerekmektedir. Çalışmamızın amacı koenfeksiyon grubunu, en sık saptanan ve en iyi bilinen diğer iki etken olan RSV ve HRV grubuyla klinik, laboratuvar ve tanı tedavi maliyeti açısından karşılaştırarak koenfeksiyonlara ışık tutmak ve literatürdeki bu tartışmaya katkıda bulunmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde, Ocak 2015-Haziran 2018 yılları arasında ASYE tanısı ile yatırılan ve solunum yolu viral panelinde (SYVP); RSV, HRV ve koenfeksiyon saptanan, 5 yaş altı (yenidoğan dönemi hariç) 199 hasta klinik, laboratuvar ve tanı tedavi maliyeti açısından retrospektif olarak incelendi. ASYE kliniğini etkileyecek şiddette kronik hastalık veya malign hastalığı olan ve kemoterapi alan tüm hastalar çalışma dışı bırakıldı.

**Bulgular:** Çalışmamızda ASYE tanısı ile izlenen ve SYVP' de RSV, HRV veya koenfeksiyon tespit edilen 5 yaş altı toplam 199 hasta vardı. Bu hastalardan RSV 116(%58,3), HRV 46(%23,1) ve koenfeksiyonlar 37(%18,6) çocukta tespit edildi. Koenfeksiyonların 31(%83,7) tanesi RSV ve/veya HRV den en az birini bulunduruyordu. Hastaların 91(%45,7)'i kız, 108(%54,3)'i erkekti. Çalışmamızda yaş ortalaması 9,09±9,78 ay olarak saptandı. HRV grubunun yaş ortalaması, RSV ve koenfeksiyonlara göre daha yüksekti (p=0,006). HRV enfeksiyonları tüm yıl her mevsimde görülebilmesine rağmen RSV enfeksiyonları baskın olarak kış ve ilkbahar aylarında gözlemlendi (p<0,001). Olguların 108(%54,3)'i bronşiolit, 91(%45,7)'i pnömoni tanısı aldı. RSV ve HRV enfeksiyonları daha çok bronşiyolite neden olurken, koenfeksiyonların daha çok pnömoniye neden olduğu saptandı (p=0,02).

Tekrarlayan ataklar HRV grubunda anlamlı olarak daha fazla saptandı (p=0,001). Gruplar arasında oksijen ihtiyacı ve oksijen alma süresi ile ateş görülme oranı ve ateş süresi açısından anlamlı fark saptanmadı. En sık saptanan akciğer grafisi bulgusu infiltrasyondur. Etkenler ile akciğer grafileri arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,72). Çalışmamızda ortalama hastane yatış süresi 8,1±3,9 gündür. RSV ile enfekte hastaların hastane yatış süresi diğer etkenlere göre daha uzundur (p=0,03). Hastaların %40,2 si yüksek akımlı nazal kanül oksijenizasyon (YANKO) desteği almıştı ve ortalama alma süresi 3,9 ± 2,2 gündür. YANKO desteği alma oranı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur fakat RSV ile enfekte olan hastaların YANKO desteği alma süresi diğer etkenlere göre anlamlı olarak daha uzundur (p=0,005). Gruplar arasında yoğun bakım ünitesi (YBÜ) yatışı, entübasyon ve komplikasyon gelişimi açısından anlamlı fark yoktur. Sadece koenfeksiyon grubundan 1 hasta exitus oldu.

Yaşa göre beyaz küre yüksekliği (WBC) 52 (%26,1) hastada saptandı. HRV grubundaki WBC yüksekliği oranı diğer gruplara göre belirgin yüksekti (P<0,001). Eozinofil yüzdeleri HRV grubunda diğer gruplara göre anlamlı yüksek saptandı (p=0,006). Karaciğer fonksiyon testleri (KCFT) 18 (%9,1) hastada yüksek olarak bulundu. Koenfeksiyon grubunda diğer gruplara göre anlamlı yükseklik vardı (p=0,01). Çalışmamızda en yüksek tanı tedavi maliyeti RSV ile enfekte hastalarda saptandı ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,02).

**Sonuç:** Viral koenfeksiyonlar ASYE nedeniyle hastaneye yatırılan 5 yaş altı hastalarda etyolojinin önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Koenfeksiyonlar, RSV ve HRV arasında farklılıklar görülsede genel olarak benzer ve iç içe geçmiş bir klinik seyir gösterirler.

**Anahtar kelimeler:** Alt solunum yolu enfeksiyonu, Respiratuvar sinsityal virüs, Humanrinovirüs, koenfeksiyon

## ABSTRACT

**Objektives:** The most common cause of lower respiratory tract infections (LRTI) in children under 5 years of age is viruses. The most common viral agents, varying by seasons and years, are known as Respiratory syncytial virus (RSV) and Humanrinovirus (HRV). In recent years, the development of molecular diagnostic tests and increased frequency of use have shown that coinfection is common in the community. The results obtained in studies evaluating the severity of respiratory viral infections are inconsistent. Considering the burden of LRTI, the impact of viral co-infections on disease severity and clinic needs to be better understood. The aim of our study was to compare the co-infection group with the two most commonly identified and most well-known RSV and HRV groups in terms of clinical, laboratory and diagnosis treatment cost to contribute to this discussion in the literature.

**Material and Methods:** A total of 199 patients with RSV, HRV and co-infection who were hospitalized with the diagnosis of LRTI between January 2015 and June 2018 at the Medical Science University Ankara Children Hematology and Oncology Training and Research Hospital retrospectively evaluated in terms of clinical, laboratory and diagnosis treatment cost. All patients with chronic disease, malignant disease, treated with chemotherapy that affect clinic of by LRTI were excluded from the study.

**Results:** There were a total of 199 patients under 5 years of age with RSV, HRV or coinfection detected in the respiratory tract viral panel (SYVP) with the diagnosis of LRTI. RSV 116 (58.3%), HRV 46 (23.1%) and co-infections were detected in 37 (18.6%) children. 31 (83.7%) of the infections contained at least one of the RSV and/or HRV. Our study 91 (45.7%) of the patients were female and 108 (54.3%) were male. The mean age of our study was  $9.09 \pm 9.78$  months. The mean age of HRV was higher than RSV and coinfections ( $p=0.006$ ). Although HRV infections were seen in all seasons of the year, RSV infections were predominantly observed in winter and spring months ( $p<0.001$ ). Our study 108 (54.3%) of the cases were diagnosed as bronchiolitis and 91 (45.7%) were diagnosed as pneumonia. While RSV and HRV infections mostly caused bronchiolitis, coinfection was more likely

to cause pneumonia ( $p=0.02$ ). Recurrent attacks were significantly higher in the HRV group ( $p=0.001$ ). No significant difference was found between the groups in terms of oxygen demand and duration of oxygen intake and rate of fever and duration of fever. The most common chest radiographs findings were infiltration. No significant correlation was found between the viral factors and chest radiographs ( $p=0.72$ ). Mean hospitalization time was  $8.1 \pm 3.9$  days. The duration of hospitalization of RSV infected patients was longer than others ( $p=0.03$ ). 40.2% of the patients had HNFC support and the mean time HNFC was  $3.9 \pm 2.2$  days. There was no statistically significant difference between the groups in terms of HNFC support rate, but the duration of receiving HNFC was significantly longer in patients infected with RSV ( $p=0.005$ ). There was no significant difference between the groups regarding intensive care unit hospitalization, intubation and complication development. Only 1 patient from the co-infection group was exitus. Our study, 52 (26.1%) patients had leucocytosis according to age.

The rate of leukocytosis in the HRV group was significantly higher than the other groups ( $p<0.001$ ). Eosinophil percentages were significantly higher in HRV group compared to other groups ( $p=0.006$ ). Liver function tests were high in 18 (9.1%) patients. There was a significant increase in coinfection group compared to the other groups ( $p=0.01$ ). In our study, the highest cost was detected in RSV infected patients and this was statistically significant ( $p=0,02$ ).

**Conclusion:** Viral co-infections constitute an important part of the etiology in patients under 5 years of age who were hospitalized for LRTI. Although there are differences between the co-infections, RSV and HRV, they generally have a similar and intertwined clinical course.

**Key Words:** Lower respiratory tract infection, Co-infection, Respiratory syncytial virus, Human rhinovirus

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut bronşiyolit, pnömoni ya da ikisinin birarada olduğu tablo alt solunum yolu enfeksiyonları olarak adlandırılır. Alt solunum yolu enfeksiyonları özellikle gelişmekte olan ülkelerde 5 yaş altı çocuklarda önemli mortalite ve morbidite nedenlerindedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2005 yılı raporunda, 5 yaş altında, her yıl gerçekleşen 10,5 milyon çocuk ölümünün %19'undan ASYE'lerin sorumlu olduğu belirtilmiştir (1).

Alt solunum yolu enfeksiyonları sıklıkla burun akıntısı, öksürük ve hafif ateş gibi üst solunum yolu enfeksiyonu şeklinde başlar. Bunu izleyen bir iki gün içerisinde, öksürük, solunum sayısında artış ve göğüste çekilmeler eklenip, akciğerlerde dinlemekle ral ve ronküs duyulabilir. Ağır vakalarda SpO<sub>2</sub> düşüklüğü, apne siyanoz, yoğunbakım ünitesi ihtiyacı ve mekanik ventilatör ihtiyacı olabilir.

Virüsler, 5 yaş altı çocuklarda ASYE tablosunun %50 sinden fazlasını oluşturur. Çocuklarda RSV, HRV, influenza, parainfluenza (PIV), humanmetapnömovirüs (HMpV), humanbocavirüs (HBoV), coronavirüs, enterovirus, ve adenovirus ASYE den sorumlu viral etkenlerdir. En sık görülen viral etkenler RSV ve HRV' dir. Bu etkenlerden 2 yada daha fazlasının birarada görülmesi koenfeksiyon olarak adlandırılır. Gelişen moleküller teknikler ve kullanım sıklığının artması ile son on yıl içinde koenfeksiyonların tahmin edilenden daha sık görüldüğü anlaşılmıştır. Koenfeksiyonları tekli enfeksiyonlar ile karşılaştırmak amacıyla yapılan çalışmalarda farklı sonuçlara varılmıştır. Richard ve arkadaşlarının çalışmasına göre koenfeksiyonlar, ağır bronşiyolit gelişimi için risk faktörü olarak bulunmuştur (2). Asner ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada koenfeksiyonlar ile tekli enfeksiyonlar arasında hastalık şiddeti açısından fark bulunmamıştır (3).

Bu çalışmada amacımız koenfeksiyonları, en sık görülen tekli viral etkenler olan RSV ve HRV ile karşılaştırmaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 AKUT ALT SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONU

Solunum sistemi enfeksiyonlarının isimlendirilmesinde, enfeksiyonun lokalize olduğu anatomik bölge önemli bir yere sahiptir. Larenks ve trekeanın alt ucuna kadar olan bölge üst solunum yolları olarak adlandırılırken; alt trekea, bronş, bronşiol ve alveoller alt solunum yolları olarak adlandırılır. Akut bronşiyolit, pnömoni ya da ikisinin birarada olduğu tabloya alt solunum yolu enfeksiyonları (ASYE) denilmektedir. ASYE, özellikle gelişmekte olan ülkelerde 5 yaş altı çocuklardaki mortalitenin en önemli nedenlerinden biridir. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2005 yılı raporuna göre, ASYE 5 yaş altı çocuklarda en sık ölüm nedenidir ve çocuk ölümlerinin %19' undan sorumludur (1).

#### 2.1.1 Akut Bronşiyolit

Türk Toraks Derneği 2009 bronşiyolit tanı ve tedavi rehberine göre; Akut bronşiyolit çoğunlukla viral etkenlerin neden olduğu, hışıltı, öksürük, takipne, subcostal,intercostal,suprasternal çekilmeler ve ekspiryumda uzama ile karakterize iki yaşından küçük çocuklarda görülen ve bronşiyollerin inflamasyonu ile seyreden bir hastalıktır (4).

**2.1.1.1 Patogenez:** Bronşiyolit, virüslerin terminal bronşiyol epitel hücrelerini enfekte etmesiyle ortaya çıkar ve küçük bronşlarda ve bronşiyollerde doğrudan hasara ve inflamasyona neden olur. Patojen ile karşılaşma sonrası ödem, aşırı mukus ve ince epitelyal hücreler küçük hava yollarının tıkanmasına yol açar. Hava yolunda oluşan ödem nekroz ve inflamasyon sonrasında, normal solunum yolları epitelinin yerini siliyasız epitel alır. Buna bağlı olarak sekresyonların daha büyük hava yollarına ve proksimale doğru hareketi azalır ve hava yolu tıkanıklığı gelişir (5). Viral enfeksiyonun solunum yollarındaki lokal tıkayıcı etkileri, çocuklarda erişkinlere göre üst ve alt hava yollarının daha dar olması, bronşiyoller ve alveollerin sayılarının az olması, solunum mukozasının daha gevşek ve müköz bezlerin sayısının daha fazla olması nedenleri ile solunum yolu enfeksiyonları gelişimi çocuklarda daha kolay olmaktadır. Ayrıca 'Kohn' delikleri bebek

akciğerinde sayıca azdır ve daha az gelişmiştir, bu nedenle kollateral ventilasyon erişkinde olduğu kadar etkili değildir (4).

**2.1.1.2 Etiyoloji:** Bronşiyolit sıklıkla viral bir enfeksiyondan kaynaklanır. Virüslerin neden olduğu hastalığın oranı mevsime ve yıla bağlı olarak değişmekle birlikte, en sık görülen etken solunum sinsityal virüsüdür (RSV) ve bunu rinovirüs (HRV) izlemektedir (6,7). Parainfluenza virüsü (PIV), insan metapnömovirüsü (HMpV), influenza virüsü, adenovirüs, koronavirüs ve insan bocavirüsü (HBoV) daha az sıklıkta görülen viral bronşiyolit etkenleridir (8). Bu viral etkenler tekli olarak görülebildiği gibi 2 veya birkaç tanesi bir arada çoklu olarak da (koenfeksiyon) etyolojiye neden olabilmektedirler. Çocuklardaki hışıltılı solunum atakları nadiren mikoplazma ve bordetella ile de ilişkilendirilebilir. Moleküler tanı yöntemleri ile vakaların > 95'inde bir viral etiyoloji tanımlanabilir. Bronşiyolit ile yatırılan küçük çocukların yaklaşık üçte birinde iki veya daha fazla virüs tespit edilmiştir (2,7).

**2.1.1.3 Klinik:** Bronşiyolit, esas olarak iki yaşından küçük çocuklarda görülür. Burun akıntısı, öksürük ve hafif ateş gibi üst solunum yolu enfeksiyonu şeklinde başlar. Bunu izleyen bir iki gün içerisinde hışıltılı solunum, öksürük, solunum sayısında artış ve göğüste çekilmeler gözlenir. Huzursuzluk, beslenme güçlüğü ve kusma eşlik edebilir. Dinlemekle akciğerlerde sibilan ronkus ve raller duyulabilir. Ağır vakalarda siyanoz ve apne görülebilir (9). Ağır bronşiyolit için risk faktörleri; prematür doğum öyküsü, bronkopulmoner displazi varlığı, sigara maruziyeti, düşük sosyoekonomik düzey, konjenital kalp hastalığı, kas hastalıkları, immün yetmezlik varlığı, yaşamın ilk 6 haftası olarak sıralanabilir (10). Risk faktörüne sahip hastalar daha ciddi şekilde etkilenir ve yardımcı ventilasyon gerekebilir. Bronşiyolit geçiren hastalarda; toksik görünüm, beslenme bozukluğu, dehidratasyon, interkostal-subkostal suprasternal çekilmeler, takipne (solunum sayısı>70), dispne, siyanoz, apne, hipoksemi, sosyal endikasyon (evde hastaya bakamayan ebeveynler) hastane yatış endikasyonlarıdır (11). Bronşiyolit klinik şiddetine göre hafif, orta ve ağır olarak sınıflandırılır (Tablo 1).

**Tablo 1.** Bronşiyolitın ağırlığına göre sınıflandırma (12)

Hafif	Orta	Ağır
Oksijen ihtiyacı yok	Oksijen ihtiyacı mevcut	Beslenememe
Beslenme problemi yok	Hipoksemi; oksijen ile düzelir	Belirgin burun kanadı solunumu ve çekilme
Solunum sıkıntısı yok-hafif	Beslenirken solunum sıkıntısında belirginleşme	Toksik görünüm Apne atakları

**2.1.1.4 Tanı:** Bazı seçilmiş vakalar dışında rutin laboratuvar ve radyolojik görüntülemelerin yeri yoktur. Şiddetli solunum sıkıntısı olan bebeklerde ve küçük çocuklarda (örneğin; yaygın çekilmeler, takipne (solunum hızı > 70 nefes / dakika), nefes darlığı veya siyanoz), fizik muayenede fokal dinleme bulguları varsa, tedaviye rağmen düzelme olmayan hastalarda, kardiyak üfürüm varlığında, alternatif tanıların dışlaması gerektiği durumlarda radyolojik görüntüleme düşünülebilir (13).

**2.2.2.5 Tedavi:** Akut bronşiolitin tedavisi destekleyici tedavi olup hastanın hidrasyonun ve oksijenizasyonunun sağlanması temel hedef olmalıdır. Hasta komplikasyonlar açısından yakın izlenmelidir. Yakın solunum takibi ve saturasyon takibi yapılmalıdır. İnhaler bronkodilatörlerin, inhale epinefrinin ve kortikosteroidlerin rutin tedavide yeri yoktur (4). Hastaların aldığı çıkardığı takibi yakından izlenmelidir. Hastalar artan kayıp (taşipne, ateş nedeni ile) ve azalan alım nedeni ile hidrasyonun sağlanmasında zorluk yaşayabilirler. Solunum sıkıntısı yaşayan hastalarda solunum desteği düşünülmelidir. Sürekli oksijen (nazal kanül veya maske ile), nazal aspirasyon, gereği halinde yüksek akımlı nazal kanül, sürekli pozitif havayolu bacınsı ve endotrakeal aspirasyon önerilir (11).

## 2.1.2 Pnömoni

Pnömoni, sıklıkla bakteriler ve viruslar gibi enfeksiyöz ya da enfeksiyöz olmayan etkenlere yanıt olarak akciğer parankiminde (alveol ve interstisyum) gelişen akut bir inflamasyon sonucunda, ateş ve solunumsal belirtilerin eşlik ettiği klinik bir

sendromdur (4). Çocukluk çağı pnömonileri gelişmekte olan ülkelerde özellikle 5 yaş altı çocuklarda önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Hem viral hem de bakteriyel pnömoni yıl boyunca ortaya çıkmasına rağmen, daha soğuk havalarda daha yaygın gözlenir, çünkü enfekte damlacıkların bulaşması iç mekanın kalabalık olduğu ve havalandırmanın az olduğu dönemlerde daha da artar.

Pnömoni için risk faktörleri; konjenital kalp hastalığı, bronkopulmoner displazi, kistik fibrozis, astım, orak hücre hastalığı, nöromusküler bozukluklar, bazı gastrointestinal hastalıklar (gastroözofageal reflü, trakeoözofageal fistül), konjenital ve edinsel immün yetmezlikler ve sigara olarak bilinir (14).

**2.1.2.1 Patogenez:** Alt solunum yolları çeşitli mekanizmalar ile korunur. Bu mekanizmalar; mukosilyer aktivite, sekretuar immünglobulin A ve öksürük refleksi ile solunum yolunun temizlenmesi, alveol ve bronşiyollerde bulunan immün sistem elemanlarının bakteri invazyonunu engellemesi olarak sayılabilir. Pnömoni sıklıkla konak savunmasının bozulması ve herhangi bir patojen ile invazyon sonrası gelişir. Solunum sisteminin viral enfeksiyonları normal fizyolojik defans mekanizmalarını bozar ve ikincil bakteriyel enfeksiyonlara zemin hazırlar.

Pnömoni sıklıkla üst solunum sistemi hastalığını takiben gelişir. Üst solunum yolları hastalığı sonrası, alt solunum yolları bakteriler, virüsler veya bağışıklık yanıtını tetikleyen ve inflamatuvar süreci başlatan patojenler tarafından istila edilir. Böylece alt solunum yolları; beyaz kan hücreleri, ödem, anormal sekresyon ve hücrel artıklar ile doldurulur. Bunun sonucunda küçük hava yolları tıkanır, distal hava yollarında atelektaziler gelişir ve ventilasyon-perfüzyon ilişkisi bozulur (14).

**2.1.2.2 Etyoloji:** Pnömoni vakalarının çoğunda etken mikroorganizmalardır. Enfeksiyöz dışı ajanlar (yabancı cisim aspirasyonları, hipersensitivite reaksiyonları, ilaç ve radyasyon kaynaklı pnömoniler) daha nadir gözlenir. Çocuklarda etyolojik ajanların gerçek prevalansı belirsizdir. Enfekte akciğer dokusunun direkt kültürü invaziv bir tekniktir. Bu nedenle yayınlanmış çalışmaların çoğu dolaylı kanıtlar kullanır. Bu dolaylı yöntemler arasında nazofarengeal kültür, kan kültürü, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve seroloji bulunmaktadır. Vakaların yüzde 15-35' inde bir

organizmanın tanımlanamaması ve karma enfeksiyonların sıklığı (vakaların %23-33'ünde) nedeni ile sonuçlar net olarak yorumlanamamaktadır (15,16). Tüm bu sorunlara rağmen sistematik derlemeler gözden geçirildiğinde; virüsler tek başına vakaların %14-40'ını ve 5 yaşından küçük çocuklarda vakaların en az %50'sini oluşturur (15), çocuklarda pnömoninin en yaygın bakteriyel nedeni Streptococcus pneumoniae'dır (17), Mikoplazma pneumoniae ve Clamidyia pneumoniae 5 yaşından büyük çocuklarda daha yaygındır. Diğer bakteriyel nedenler arasında Stafilococcus aureus ve Hemofilus influenzae bulunur. Bağışıklık sistemi bozukluğu olan ve immün supresif tedavi alan hastalarda: Gram(-) basiller, Stafilococcus aureus, Aspergillus spp, fusarium spp görülebilir. Solid organ ve kök hücre transplantasyonu popülasyonları dâhil olmak üzere immün sistemi baskılanmış konakçıda; Varisella zoster virüsü, Sitomegalovirüs, Ebstein-Barr virüsü etken olarak karşılaşılabılır. Kistik fibrozis hastalarında; Stafilococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Hemofilus influenzae, orak hücreli anemide; atipik bakteriyel patojenler (örneğin; mikoplazma pneumoniae, klamidyia pneumoniae ) gözükmemektedir.

**2.1.2.3 Klinik:** Çocukluk çağı pnömonisinin kliniği; sorumlu patojene, etkilenen konakçıya ve hastalığın şiddetine bağlı olarak değişir. Tanı ve belirtiler nonspesifiktir. Yenidoğanlar ve küçük çocuklar öksürük ve anormal solunum seslerinden ziyade; ateş, beslenememe ve huzursuzluk ile başvururlar (18). Herhangi bir nedene bağlanmayan ateş ve takipne, öksürük, solunum çabasının artması (burun kanadı solunumu, subcostal intercostal veya suprasternal çekilme), hipoksemi (periferik arteriyel oksijen saturasyonu (Spo<sub>2</sub>) <%90), apne, dinlemekle ral duyulması, solunum seslerinde azalma pnömoni düşündürülen klinik bulgulardır. Öksürük başlangıçta bir özellik olmayabilir çünkü alveoller öksürük reseptörleri azdır (19). Daha büyük çocuk ve adolesanlar, göğüs ağrısı ve karın ağrısı ile başvurabilirler (20). Hastane yatış endikasyonları, hipoksemi (periferik kapiller SpO<sub>2</sub> <% 90), dehidratasyon ve beslenememe, solunum sıkıntısı, Toksik görünüm, altta yatan kardiyopulmoner ve genetik hastalığı olan hastalar, komplikasyonlar (örn. Plevral efüzyon, ampiyem, apse), ayaktan tedaviye cevapsız hastalar (48 ila 72 saat içinde kötüleşen veya yanıtsız) olarak sıralanabilir (21,22).

Pnömoni komplikasyonları; plevral efüzyon, ampiyem, pnömatoseller, nekrotizan pnömoni , akciğer apseleri, bronkoplevral fistül oluşumu, akut solunum sıkıntısı sendromu, sepsis, hiponatremi olarak sayılabilir.

**2.1.2.4 Tanı:** Hafif ve komplike olmayan ve yatış gerektirmeyen ayaktan pnömoni vakalarında göğüs radyografileri gerekli değildir. Göğüs radyografileri, ağır pnömoni vakaları, solunum sıkıntısı ayırıcı tanısı, toksik görünüm, hastaneye yatırılan hastalar, altta yatan kardiyopulmoner hastalığı olan hastalar, antibiyotik tedavisine rağmen 48-72.saatte klinik yanıt alınamayan hastalar, ateş etyo ayırıcı tanısı durumlarında çekilmelidir (21,22).

Laboratuvar bulgularından tam kan sayımı sedim, C-reaktif protein ve prokalsitonin viral ve bakteriyel pnömoni ayırımında fikir vermekle birlikte tek başına belirleyici değildir. WBC <15,000 / microL olması, nötropenik olmayan ve altta yatan malign hastalığı olmayan hastalar haricinde, bakteriyel olmayan bir etyoloji düşündürmektedir. WBC > 15.000 / mikroL olması, bakteriyel bir etkeni ve bununla birlikte Mikoplazma pneumoniae, influenza veya adenovirus gibi etkenleri düşündürebilir (23). Periferik eozinofili, tipik olarak Klamidya trachomatis'in neden olduğu bebeklik dönemindeki pnömoni olan hastalarda görülebilir.

Akut Faz Reaktanlarından sedim, C-reaktif protein, prokalsitonin ölçümü altta yatan hastalığı olmayan hafif pnömoni atağı geçiren hastalarda rutin olarak önerilmez. Akut faz reaktanları, pnömoni düşünülen hastada viral ve bakteriyel etyolojiler arasında ayırım yapmak için tek belirleyici olarak kullanılmamalı, ancak hastalığın seyrini takip etmede, tedaviye yanıtta ve tedavinin ne zaman kesilebileceğinin belirlenmesinde yardımcı olabilir (24).

Kan kültürlerinin rutin alınmasına gerek yoktur. Pediatrik Enfeksiyöz Hastalıkları Derneği ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Amerikan Klinik Uygulama Kılavuzları 2011' de "kan kültürleri, özellikle hastane yatışı gerektirecek orta-ağır dereceli bakteriyel pnömonisi olan hastalarda ve komplike pnömonisi olan hastalarda alınmalıdır" şeklinde önerirler (22). Pnömoni vakalarının %10-12 sinde kan kültüründe üreme varlığı saptanmaktadır. Parapnömonik efüzyonu ve ampiyemi olanlarda bu oran %30-40 a kadar çıkmaktadır (25).

Nazofarengial kültürler, pnömonili çocuklarda etiyolojik tanı için önerilmez. Çünkü bu kültürler normal boğaz florasında gösterir. Balgam kültürleri hastaneye yatışı gerektiren çocuklarda gram boyama ve kültür için alınması önerilir (22).

Nazofarengial sürüntü ve plevral sıvıdan multipleks PCR ile moleküler testler çalışılması önerilir. Sonuçlar; bakteriyel, mikst (bakteriyel -viral), viral veya atipik bakteriyel pnömoni ile hastaneye başvuran çocuklar için tedavi veya kohortlama kararları vermede yardımcı olabilir. Hastanede yatan hastalar arasında solunum yolu virüsleri için yapılan multipleks PCR testinin kullanımı, antibiyotik ve göğüs radyografilerinin kullanımının azalması ve izolasyon önlemlerinin kullanımının artması dahil olmak üzere sağlık hizmeti kaynaklarının azaltılmasında önemli rol oynamıştır (26). Prospektif çalışmalarda, kan ve respiratuvar örneklerin PCR sonuçlarının Streptococcus pneumoniae için kültürden daha değerli olduğu bulunmuştur. (27). Seroloji testleri Mikoplazma pnömonia başta olmak üzere atipik pnömoni etkenleri için kullanılabilir.

**2.1.2.5 Tedavi:** Destekleyici tedavi ile başlanır. Ağrı kontrolü, hidrasyon ve oksijen desteği sağlanmalıdır. Pnömoni ile hastaneye yatırılan çocukların genellikle ateş ve bazen de göğüs ağrısı vardır. Yeterli ağrı kontrolü ile hava yolunun temizlenmesini kolaylaştıran öksürük engellenmemiş olur. Pnömonide hiçbir faydası olmadığı için antitussiflerden kaçınılmalıdır (28). Oksijen saturasyonu >92 üzerinde tutulmalıdır. Nefes darlığı, yorgunluk veya aspirasyon riski nedeniyle yeterli sıvı alımını sağlayamayan çocuklar intravenöz sıvı tedavisi gerektirir. Pnömoni olan çocuklar, uygunsuz antidiüretik sendrom açısından risk altındadır, şüphelenilmesi durumunda serum elektrolitleri, sıvı dengesi ve idrar osmolaritesi yakından izlenmelidir (29).

Amprik tedavi; viral pnömoniler sekonder bakteriyel enfeksiyon şüphesi olmadığı sürece antibiyotik tedavisi gerektirmez. İnfluenza pnömonisi olan hastalara en kısa sürede oseltamivir başlanır. Diğer viral pnömonilerde; HSV-VZV ye bağlı pnömoni tedavisi: asiklovir, CMV ye bağlı pnömoni tedavisinde gansiklovir, RSV sekonder pnömoni tedavisi için ribavirin kullanılabilir.

Bakteriyel pnömonilerde: Komplike olmayan 6 aydan küçük vakalarda 3.kuşak sefalosporinler ile başlanır ve 6 aydan büyük hastalarda ampisilin veya 3.kuşak sefalosporinler tercih edilir. Atipik etken eşlik ediyorsa azitromisin eklenir. Ağır ve yoğunbakım yatışı gerektiren pnömonilerde vankomisin eklenir. Komplike, apsenin eşlik ettiği pnömonilerde ve aspirasyon pnömonilerinde klindamisin eklenir. Hastane kaynaklı pnömonilerde meronem veya sefepim eklenir (30).



## 2.2 VİRAL ALT SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONU ETKENLERİ

### 2.2.1 Respiratuvar Sinsityal Virüs

**2.2.1.1 Virüsün yapısı:** RSV, Paramyxoviridae familyası, Pneumovirus genusuna ait, zarflı, genomu segmentsiz, tek iplikli, negatif polariteli ribonükleik asit (RNA) virüsüdür. RSV' nin antijenik analizi ile RSV-A ve RSV-B subgrupları tanımlanmıştır. A ve B subgrupları çoğu salgında eş zamanlı olarak bulunur; A subgrupları tipik olarak daha ciddi hastalıklara neden olur (31). RSV' nin bulaşı, esas olarak virüs içeren sekresyonlarla veya cisimler ile temas ettikten sonra nazofaringeal veya oküler mukoz membranların inokülasyonu ile sağlanır. Doğrudan temas en yaygın bulaşma yoludur. RSV eller ve cansız yüzeyler üzerinde birkaç saat yaşayabilir (32). El yıkama ve temas önlemleri, sağlık bakımıyla ilişkili yayılmayı önlemek için önemli önlemlerdir. Kuluçka süresi genellikle 4-6 gündür (ortalama 2-8 gün arasında değişir). Virüsün atılımı genellikle 3-8 gün devam eder. Fakat immün yetmezlikli hastalarda bu süre 3-4 haftaya kadar uzayabilmektedir (33).

**2.2.1.2 Epidemiyoloji:** RSV, ilk olarak 1956 yılında üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) belirtileri olan bir laboratuvar şempanzesinden izole edilmiştir. Daha sonra solunum yolu enfeksiyonu belirtileri gösteren bebeklerde tespit edilen RSV, o zamandan beri tüm dünyada 5 yaşından küçük çocuklarda akut ASYE' nin en önemli nedenlerinden biri olarak kabul edilmiştir (34). Bir yaşına kadar, çocukların %60-70' i RSV ile enfekte olmuştur. RSV enfeksiyonu ile erken yaşta enfekte olmak bebeklik ve çocukluk döneminde tekrarlayan bronşiolit ve astım gelişimi ile ilişkilidir (35).

RSV, dünya genelinde mevsimsel salgınlara neden olmaktadır. Kuzey yarım kürede, genellikle ekim-kasım aylarından, nisan-mayıs aylarına kadar olan süreçte yaygındır ve ocak-şubat aylarında pik yapar. Güney yarımkürede, salgınlar mayıs ayından eylül ayına kadar olan süreçte meydana gelir. Tropikal ve semitropikal iklimlerde, mevsimsel salgınlar genellikle yağmur mevsimi ile ilişkilidir. Salgın pikler ılıman iklimlerde olduğu kadar keskin değildir ve bazı ortamlarda RSV yılın sekiz ayı boyunca görülebilir (35,36).

2017 yılında Lancet'te yayınlanan bir derlemeye göre; Dünya genelinde, RSV 0-27 gün arası yenidoğanlarda ölümlerin %2,3' ünden, 1ay-1yaş arasındaki çocuklarda ölümlerin %6,7' sinden ve 1-4 yaş arası çocuklarda ölümlerin %1,6 sından sorumlu olduğu tahmin edilmektedir.

Kronik akciğer hastalığı , <35 hafta doğum öyküsü, konjenital kalp hastalığı, sigara dumanına maruziyet, down sendromlu hastalar (37), immün yetmezliği olan hastalar (özellikle şiddetli kombine immün yetmezlik), altta yatan hematolojik malignitesi olan hastalar, astım tanılı hastalar ve <6 ay bebekler ağır RSV enfeksiyonu için risk faktörleridir (38).

Respiratuvar sinsityal virüs enfeksiyonu kalıcı bağışıklık sağlamaz. 2 yaşına kadar çocukların büyük kısmı RSV ile enfekte olmasına karşın, bu durum reenfeksiyona karşı tam bir koruma sağlamaz (39). Humoral immünite, enfeksiyonu tam olarak önlemez fakat daha hafif geçirilmesini sağlar. Bireyler aynı RSV sezonu içinde birden fazla kez enfekte olabilir. Aynı mevsimde yada farklı yıllarda ortaya çıkan reenfeksiyonlar çoğu zaman daha hafif geçirilir (40). 2009 yılında Danimarka da yapılan prospektif bir çalışmaya göre kordon kanı örneklerinde bakılan RSV antikor seviyesi ile RSV nedenli yatışlar arasında ters ilişki bulunmuştur (41). Bu çalışma, hümmoral immünitenin enfeksiyon şiddetini azalttığını destekler. İnsanlarda RSV ye karşı hümmoral bağışıklığın rolü net değildir (42). Bu nedenle RSV' ye karşı aşı geliştirilememiştir.

**2.2.1.3 Patogenez:** Respiratuvar sinsityal virüs öncelikle nazofarenksin siliyalı kolumnar epitelinde replike olur. Sekresyonların aspirasyonu ile bronşial epitel ve akciğerdeki tip1-tip2 pnömositlere yayılır. RSV' nin alt solunum yollarındaki replikasyonu sonrası görülen patolojik değişiklikler; bronşial epitelin proliferasyonu, bronşial ve pulmoner arteriyollerin çevresinde T-lenfosit ve monosit infiltrasyonu, küçük hava yollarında nötrofillerin infiltrasyonu, ödem ve epitel hümmrelerinin nekrozunu içerir. Tüm bunlar havayolu obstrüksiyonu ve artmış hava yolu direncine neden olur (43,44). RSV büyük oranda solunum epiteli ile sınırlıdır. Fakat çok nadir vakada karaciğer, beyin omurilik sıvısı, perikardiyal sıvı, kandan da izole edilmiştir (38).

**2.2.1.4 Klinik** Klinik hastanın yaşına, viral yüke, altta yatan hastalık varlığına ve tekrarlayan RSV enfeksiyonu öyküsüne göre değişir. RSV ile enfekte hastaların çoğu ÜSYE geçirir fakat %20-30 oranında ASYE ile başvuru görülebilir. Üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları (Öksürük, burun akıntısı, konjoktivit) en sık başvuru nedenidir. ASYE ile başvuran hastalar sıklıkla enfeksiyonu ilk kez geçiren ve daha küçük çocuklardır. Bronşiyolit, pnömoni, akut respiratuvar distres sendromu tablolarına yol açabilir. Tekrarlayan RSV enfeksiyonlarında, her tekrarda hastalığın şiddeti sıklıkla azalır (45). RSV ile enfekte bebekler apne ile başvurabilir. Apnenin oluşum mekaizması net olmamakla birlikte ani bebek ölümü ile sonuçlanabilir (46). 2009 da Ralston S ve Arkadaşlarının yaptığı sistematik derlemeye göre; RSV bronşiyoliti ile hastaneye yatırılan 5575 bebekte apne insidansı %1,2-23,8 arasında değişmektedir (47).

Geçirilen RSV enfeksiyonu havayolu reaktivitesine neden olabilir. Bununla ilgili yapılmış çeşitli çalışmalar vardır. 2013 yılında Régnier ve Arkadaşlarının yaptığı metaanalize göre, erken yaşamda RSV hastalığı olan çocuklarda daha sonraki yaşamda astım görülme sıklığı daha yüksek saptanmıştır. Fakat önceki yapılan çalışmaların bulguları ile uyumlu olarak bu metaanalizde de takipte yaşla birlikte bu farkın azaldığı bulunmuştur (48). Backman ve Ark. nın 2014 yılında yaptığı çalışmaya göre 1980-1981 yılları arasında RSV ye bağlı ASYE nedeni ile hastaneye yatırılan hastalar 2010 yılında (30 sene sonra) tekrar değerlendirilmiştir. Bronkodilatör öncesi ve sonrası spirometri ile solunum fonksiyon testleri yapılmıştır. RSV bronşioliti geçiren hastalar kontrol grubuna göre daha fazla obstruktif akciğer hastalığına sahip sonucuna varılmıştır (49).

**2.2.1.5 Tanı:** Solunumsal salgıların analizi önemli tanı testlerindedir. Solunumsal salgılar nazal yıkama veya nazofarengial sürüntü ile toplanabilir. Entübe hastalarda trakeal aspirat ve bronkoskopi uygulanan hastalarda bronkoalveoler lavaj ile alınmalıdır. Kesin tanı insan epitelyal hücrelerinden virüsün izolasyonudur. Hızlı anjijen testleri, yüksek bir duyarlılığa ve özgüllüğe sahiptir ve çoğu klinik laboratuvarında kullanılır. Test öncesinde palivizumab kullanımı yanlış negatif sonuçlara neden olabilir. Kültürle tanımlama dört gün ila iki hafta arasında sürer, bu

nedenle hızlı testler kullanım kolaylığı açısından üstünlük sağlar. Yetişkinlerde duyarlılık düşüktür. Mutipleks PCR, multiple respiratuar patojenleri tespit etmek için kullanılan özgül hassas bir yöntemdir (50). Hızlı antijen testleri yetişkinlerde daha az duyarlı olması nedeni ile PCR tercih edilebilir (51).

**2.2.1.6 Tedavi:** Öncelik destekleyici tedavidir. Hidrasyon, oksijen ve solunum desteğini içerir. Spo2 <92 olan hastalara sürekli oksijen desteği sağlanır. Şiddetli solunum sıkıntısı ve apne varsa mekanik ventilasyon desteği gerekebilir.

Bronkodilatör, RSV bronşioliti ile başvuran hastalara rutin önerilmez. Yapılan birçok çalışmaya göre, bronkodilatörler, kısa süreli klinik iyileşme sağlayabilir ancak prognozu etkilemez. Birçok yan etkileri mevcuttur ve bakım maliyetini arttırır (52,53). Steroidler antiinflamatuvar etkileri ile havayolu ödemi azaltma potansiyeline sahiptir. Fakat yapılan birçok çalışmada (13 çalışmanın dahil edildiği bir metaanalize göre) steroid tedavisinin bronşiolit tedavisinde yararlı olmadığı bulunmuştur (54).

Ribavirinin RSV ye bağlı alt solunum yolu enfeksiyonunda kullanımı ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların bir kısmında hastalık şiddetinin azaldığı gösterilmiştir, bir kısmında bir yararı gösterilememiştir. Ventre ve arkadaşları tarafından 2004 yılında 12 çalışmanın dahil edilerek yapıldığı bir sistematik derlemeye göre; 158 hastadan oluşan dört çalışmada, ribavirin ile mortalite %5.8 iken, plasebo ile % 9.7 olarak bulundu. 116 hasta ile yapılan üç çalışmada, ribavirin ile solunum bozukluğu olasılığı %7.1 iken, plasebo %18.3 idi. Bu çalışmanın sonucunda ribavirin için daha büyük randomize kontrollü çalışmaların yapılması gerektiği belirtilmiştir (55).

Respiratuar sinsitiyal virüs profilaksisi palivizumab, RSV mevsimi boyunca aylık olarak 15 mg / kg 5 doz uygulanır. RSV mevsiminin başlamasından önce ilk doz uygulanır. Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) 2014 klavuzuna göre palivizumab ile RSV profilaksisi;

- 29 haftadan önce doğan bebekler RSV sezonunun başlangıcında yaşamlarının ilk 12 ayında

- <32 hafta doğan bebekler prematürite nedeni ile kronik akciğer hastalığı (doğumdan sonra >28 gün FİO<sub>2</sub>>%21 ihtiyacının olması) varsa yaşamlarının ilk 1 yılında
- Hemodinamik açıdan önemli konjenital kalp hastalığı olan bebekler
- RSV sezonu başlangıcından önceki 6 ay içerisinde medikal tedavi gerektiren (oksijen, bronkodilatör, diüretik veya kronik steroid tedavisi) prematüriteye bağlı kronik akciğer hastalığı olan <24 aylık bebekler
- Konjenital hava yolu anomalisi veya nöromusküler bozukluk nedeni ile hava yolu salgılarını yönetemeyen < 12 aylık bebekler
- RSV sezonu süresince; immün yetmezliği olan <24 ay bebekler ve çocuklar
- RSV sezonunda kardiyak transplantasyon yapılan <24 aylık bebek ve çocuklar
- Kronik akciğer hastalığı olan <12 aylık kistik fibrozis tanılı hasta veya ciddi akciğer hastalığı olan (yaşamın ilk yılında pulmoner alevlenme, göğüs grafisi veya torax bilgisayarlı tomografisinde anormal bulgular) kistik fibrozis tanılı hasta yaşamının <24 ayında olan hastalara önerilir.

## 2.2.2 Rinovirüs

**2.2.2.1 Virüsün yapısı:** Rinovirüs ilk olarak 1953 yılında embriyonik insan fibroblastlarında başarıyla üretilmiştir. Picornavirüs ailesinin bir üyesidir. Pozitif polariteli, tek iplikli RNA virüsüdür. En az 100 farklı immünotipi olduğu için, etkili bir aşı geliştirmek mümkün değildir. Virüs nazal sekresyonlarda 5-7 gün kalır. Nazofarenkste 2-3 hafta kalabilir ve genellikle ilk enfeksiyon yeri nazofarenkstir (56). En yüksek bulaşıcılık dönemi hastalığın ilk 5 günü içerisindeydir. Virüs enfeksiyondan ortalama 2-3 hafta sonra üst solunum yolundan temizlenir (56).

**2.2.2.2 Epidemiyoloji:** Rinovirüs en sık soğuk algınlığı etkenidir. Yetişkinler ortalama yılda 2-3 kez soğuk algınlığı yaşarken, çocuklar yılda ortalama 8-12 kez yaşarlar (57). Rinovirus enfeksiyonları ılıman iklimlerde geç ilkbahar ve erken sonbahar ayında pik yapmakla beraber yıl boyunca gözlenir (58).

**2.2.2.3 Patogenez:** Rinovirus enfeksiyonları damlacık yoluyla bulaşır. Damlacık yolu ile yayılan nazal salgılar yüksek oranda virüs içerir. Virus ile kontamine olan solunum salgıları enfekte kişinin ellerine ve cansız yüzeylere yayılır. Kontamine eşyalara direk temas sonrası kişi gözüne veya burnuna virüsü otoinokülasyon ile bulaştırabilir. Böylece kişiden kişiye yayılım gerçekleşir.

Virüs nazal epitelyal hücrelere girer ve hücre içi adezyon molekülü-1 (ICAM-1), rinovirüsün konakçıya bağlanması için reseptör görevi görür (59). Rinovirüs ICAM-1 reseptörüne bağlanma sonrası IL-8 serbest kalır. IL-8'in artması sonrası; nötrofillerin bölgeye göçü artar, ayrıca eozinofillerin, T lenfositlerin ve bazofillerin kemotaksisi gerçekleşir. Bu da alerjik inflamasyona zemin hazırlar. Rinit semptomları oluşur.

Rhinoviruslar, diğer birçok solunum yolu viruslarına göre daha düşük sıcaklıklarda (33-34°C) çoğalmayı tercih eder. Akciğerler, buruna göre daha düşük sıcaklığa sahip olduğu için akciğerlerde daha az üremektedir. Tüm bunlara rağmen rinovirüs soğuk algınlığı sırasında alt solunum yollarını enfekte edebilir. Bu da astımın akut alevlenmeleri ile ilişkili olabilir. Papadopoulos ve arkadaşları tarafından 2000 yılında yapılan bir çalışmaya göre; intranazal rinovirüs tip 16 inoküle edilen 10 gönüllünün 5' inde, bronşial biopsi örneklerinde in situ hibridizasyon yöntemi ile rinovirüs varlığı saptanmıştır (60).

**2.2.2.4 Klinik:** Rinovirüs enfeksiyonları çocuklarda genelde soğuk algınlığı olarak belirti verirken daha büyük çocuklar ve erişkinlerde asemptomatik olabilir. Semptomlar genellikle 5-7 gün içinde düzelir. Semptomlar burun tıkanıklığı, burun akıntısı ve hapşırma şeklinde başlar. Burun akıntısı başlangıçta berraktır, ancak birkaç gün içinde sarı-yeşil hale gelir. Akıntıdaki renk değişikliği muhtemelen polimorfonükleer hücrelerin sayısındaki veya enzimatik aktivitesindeki artışla ilişkilidir. Burun akıntısının yeşile dönmesi, bakteriyel süperenfeksiyon olduğunu veya akut bakteriyel sinüzite olduğunu göstermez (61).

Ateş, rinovirüs ile enfekte küçük çocuklarda erken dönemde görülebilir. Büyük çocuklarda ve yetişkinlerde daha az sıklıkta gözlenir. Öksürük soğuk algınlığının en rahatsız edici semptomu olarak bilinir. Bu postenfektif öksürük 1-2

hafta sürebilir. Yavaş yavaş iyileşmesi beklenir. İyileşme gözlenmezse ileri araştırmaya gidilmelidir.

Rinovirüsler akut astım alevlenmesinin önemli tetikleyicilerindendir. Aynı zamanda astımlı hastalar bu enfeksiyonlar ile daha ağır solunum semptomları geliştirir. Bunun bozulmuş antiviral immünite nedeni ile olduğu düşünülmektedir (62). Boğaz ağrısı, baş ağrısı, halsizlik, ses kısıklığı da gözlenebilir.

**2.2.2.5 Tanı:** Virüsün kültürde üretilmesinin zorluğu nedeni ile kültür yöntemi pek tercih edilmez. PCR virus kültürü yöntemi ile karşılaştırıldığında yüksek sensitiviteye sahip olması sebebiyle rinovirüslerin tanısı için tercih edilen bir yöntem haline gelmiştir.

**2.2.2.6 Tedavi:** Gereği halinde destekleyici tedavi uygulanır. Geliştirilen spesifik bir tedavisi yoktur. Fakat rinovirüsün neden olduğu astım alevlenmelerinin tedavisinde tip-1 interferon kullanımı ile ilgili çalışmalar yapılmıştır (63).

### **2.2.3 İnfluenza Virüsleri:**

**2.2.3.1 Virüsün yapısı:** İnfluenza virüsü, Ortomixoviridea ailesi içinde yer alan, negatif polariteli, tek iplikli bir RNA virüsüdür. İnfluenza virüsünün A,B ve C olmak üzere 3 tipi vardır.

**2.2.3.2 Epidemiyoloji:** Her yıl influenza salgınları ılıman iklimlerde çoğunlukla kış aylarında meydana gelirken, tropikal iklimlerde yıl boyunca tespit edilebilir ve bazı ülkelerde yağışlı mevsimlerde pik yapar. İnfluenza A ve influenza B virüsleri grip salgınlarına neden olurlar. Her yıl değişen oranlarda salgınlar görülür. Bu da influenza virüslerinde antijenik değişimlerle ilgilidir. İnfluenza A virüsleri, hemaglutinin (HA) ve nöraminidaz (NA) yüzey antijenine bağlı olarak alt tiplere ayrılır. Bilinen 16 hemaglutinin antijeni (H1-H16) ve 9 nöraminidaz antijeni (N1-N9) bulunmaktadır (64). Bu sebeple, her virüs herhangi bir kombinasyonda bir HA ve bir NA antijeni içermektedir. İnfluenza A virüsünün yapısında bulunan 3 tip hemaglutinin (H1, H2 ve H3) ve 2 tip nöraminidaz (N1 ve N2), sık antijenik değişime uğrar.

**2.2.3.3 Patogenez:** HA ve NA influenza virüsünün yaşam döngüsünde önemli rol oynar. HA virüsün konak hücre yüzeyindeki glikoprotein ve glikolipitlere bağlanmasını sağlar. Bağlanma sonrası virüs konak hücre içine girer. NA ise hücre içinde oluşan yeni virüslerin hücre dışına salınmasından sorumludur.

Virüsün yapısında bulunan yüzey antijeni olan HA veya NA'da meydana gelen küçük değişiklikler antijenik drift olarak adlandırılır. Bunun sonucunda şiddetli mevsimsel grip salgınları meydana gelir. Antijenik drift tüm alt tiplerde görülebilir. İki farklı influenza A virusunun aynı hücreyi enfekte etmesi sonucu influenza genomunun segmentli yapısından dolayı, genom segmentlerinin yeniden düzenlenmesi olan "reassortment" ile HA veya NA proteinleri veya her ikisinde de meydana gelen büyük antijenik değişiklikler antijenik shift olarak adlandırılır. İnfluenza B virüslerinde antijenik değişiklikler daha az sıklıkta görülür ve sadece hemaglutinininde antijenik değişimler tanımlanmıştır. İnfluenza C virüsleri, özellikle küçük çocuklarda influenza enfeksiyonuna neden olur, erişkinlerde nadirdir. İnfluenza C prevalansı genellikle influenza A veya B ye göre düşüktür fakat nadir de olsa influenza C salgınları da görülebilir (65). İnfluenza virüsü çeşitli pandemilere neden olmuştur. 1918 ve 1919 yıllarında görülen pandemi, dünya çapında milyonlarca ölümle sonuçlanmıştır (66).

İnfluenza virüsleri insandan insana, solunum sekresyonları ile (hapşırma, öksürme, konuşma, dokunma) veya kontamine nesnelere yoluyla bulaşır. İnkübasyon süresi 1-4 gündür ve ateş gibi sistemik belirtiler genellikle 3 gün boyunca devam eder, fakat 4-8 gün sürebilir.

**2.2.3.4 Klinik:** Klinik bulguların spektrumu ve enfeksiyonun şiddeti; çocuğun yaşı, altta yatan hastalık, influenza ile önceki maruziyet, influenzanın tipi veya alt tipine göre değişebilir. Klasik influenza semptomları; ateş, baş ağrısı, kas ağrısı, halsizlik, öksürük, boğaz ağrısı gibi belirtilerdir. Daha küçük çocuklar yüksek ateş, febril konvülsiyon, gastrointestinal yakınmalar (örneğin: bulantı, kusma, diyare, iştahsızlık) ile başvurabilir. Bununla birlikte, hastaneye yatmayı gerektiren daha ciddi hastalık ve nadiren ölüm meydana gelebilir (67).

Otitis media, pnömoni, trakeobronşit, solunum yetmezliği, febril nöbetler, aseptik menenjit, akut serebellar ataksi, transvers miyelit, Guillain-Barré sendromu,

akut ensefalit, postinfeksiyöz ensefalit, ensefalopati, reye sendromu, miyozit, miyokardit ve perikardit influenzaya sekonder gelişen komplikasyonlardır.

**2.2.3.5 Tanı:** İnfluenza virüsünün laboratuvar tanısı için hızlı ELISA, immün floresan antikör, virus kültürü, real-time RT-PCR, antijen testleri yöntemleri gibi birçok test kullanır. Real-time PCR, sensitivite ve spesifitesi sırasıyla influenza A için %100 ile %93 ve influenza B için %98 ile %99'dur. Bu yöntem ile virüs tespitinin yanı sıra, tip ve alt tip ayrımı da yapılabilir.

**2.2.3.6 Tedavi:** Oseltamivir, Zanamivir, Baloxavir, Amantadin, Rimantadin

## 2.2.4 Adenovirüs

**2.2.4.1 Virüsün yapısı:** Adenovirüs; adenoviridae ailesinin bir üyesidir. İlk defa insan adenoid hücre kültürlerinden izole edilmiştir, bu nedenle adenovirüs adı verilmiştir. Birçok organ ve dokuda hastalık oluşturabilir. Adenovirüsler 70-100 nm büyüklüğünde, çift sarmallı DNA içeren, ikozahedral simetrikli, zarfsız virüslerdir (68).

**2.2.4.2 Epidemiyoloji:** Adenovirüs enfeksiyonlarına özellikle insanların yakın etkileşimde bulunduğu derslik ve askeri kışlalar gibi yerlerde sık rastlanmaktadır. Halka açık yüzme havuzları ve yaz kamplarında da sık bildirilmiştir. Adenovirüs enfeksiyonları için mevsimsel fark olmadan yıl boyunca gözlenebilir. Solunum sisteminde hastalık yapan adenovirüs serotiplerinin bulaşması aerosoller yoluyla gerçekleşir. Gastrointestinal sistemde hastalık yapanlar fekal-oral yol ile bulaşır.

**2.2.4.3 Patogenez:** Virüsün vücuda giriş yaptığı yerin enfeksiyon alanını belirlediği düşünülür. Hücreye giriş konak hücre yüzeyinde bulunan resptörlere olan afinite ile başlar. Virü hücre içine girer, penton proteinlerinin ürettiği proteinler ile konakçı hücrenin immün cevabı baskılanır, viral DNA proteinleri sentezlenir. Yeni virionlar enfekte hücrenin nükleusunda birleşerek hücre lizisi ile ortama salınır. Adenovirüslerin akut enfeksiyondan yıllar sonra latent enfeksiyon yapabileceğine dair çalışmalar vardır. Konjoktivit sonrası adenovirüsün göz yaşında yıllarca yaşadığı

gösterilmiştir. Yıllarca tonsiller ve adenoidlerde adenovirüs DNA sının varlığı hastalık olmadan gösterilmiştir (69).

**2.2.4.4 Klinik:** Adenoviral hastalığın klinik belirtileri; yaşa, altta yatan hastalığa, geçirilen adenovirüs serotipine göre değişiklik gösterir. Şiddetli hastalık serotip 5, 7, 14, 21 ile ilişkili bulunmuştur. Virüs sıklıkla üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları (soğuk algınlığı, otitis media, farenjit, tonsillit) ile kendini gösterir. Bakteriyel süperenfeksiyonlar ile seyredebilir. Bronşiolit ve pnömoni vakalarına da neden olabilir. Adenovirüs tip 1, 2, 3, 4, 5, 7, 14, 21 ve 35 in pnömoniyeye neden olduğu bildirilmiştir. Faringokonjunktival ateş (ateşli farenjit + servikal adenit ), epidemik keratokonjunktivit, gastroenterit (serotipleri 40 ve 41), hepatit, akut hemorajik sistit (serotip 11, 21) , tübülointerstisyel nefrit, üretrit, menenjit, ensefalit, miyokardit, miyozit, yaygın adenoviral hastalık tablolarına yol açabilir.

**2.2.4.5 Tanı:** Adenovirüs enfeksiyonlarının tanısı için kullanılan testler; viral kültür, viral antijen testleri, PCR, histopatolojik çalışmalar, seroloji şeklinde sayılabilir. Akut enfeksiyondan sonra, adenovirüsler bazı hastalarda boğazdan yaklaşık 1-3 gün, faringokonjunktival ateşi olan hastalarda burun, boğaz ve gözlerden 3-5 gün ve keratokonjonktivitli hastalarda göz kültürlerinden 2 hafta, dışkıda aralıklı olarak aylar boyunca salınabilir. PCR ile yapılan çalışmalarda; kan, beyin omurilik sıvısı ve dokular gibi steril bölgelerden alınan örnekler değerlidir. PCR ile üst solunum yolu veya dışkı örneklerinden elde edilen pozitif bir sonuç, semptomatik enfeksiyondan ziyade virüs atılımını temsil edebileceği için yorumlanması daha zordur. Bu nedenle, PCR sonuçları adenovirüs hastalığının klinik bulguları bağlamında yorumlanmalıdır.

**2.2.4.6 Tedavi:** Adenovirüs enfeksiyonlarının çoğunda tedavi destekleyicidir. Fakat bu enfeksiyonlar; yenidoğanlarda ve bağışıklık sistemi baskılanmış konakçılarda ve nadiren sağlıklı çocuklarda ve yetişkinlerde ölümcül olabilir. Antiviral tedavi genellikle ağır adenovirüs hastalığı olan ve çoğunluğu immün sistemi baskılanmış hastalar için kullanılabilir. Tercih edilen antiviral ajan sidofovirdir. Sidofovir etkinliği ve güvenilirliği ile ilgili bilgiler kısıtlıdır (70).

## 2.2.5 İnsan Metapnömovirüs Enfeksiyonları

**2.2.5.1 Virüsün yapısı:** Paramiksoviridea ailesinin bir üyesidir. Segmentsiz, negatif kutuplu, tek iplikli, zarflı RNA virüsüdür. Analizler HMpV' in A ve B alt gruplarını tanımlamıştır. Bu alt gruplar A1, A2, B1 ve B2 olarak adlandırılan alt gruplara ayrılır. Her dört HMpV alt tipi her yıl eşzamanlı dolaşır ancak genellikle her yıl tek ve farklı bir alt tip baskındır (71).

**2.2.5.2 Epidemiyoloji:** Hollandalı araştırmacılar tarafından ilk olarak 2001 yılında, çocuklarda solunum hastalığı ile ilişkili yeni bir virüs keşfedildi ve bu virüs insan metapnömovirüsü (hMPV) olarak tanımlandı. Çalışmalar her çocuğun 5 yaşına kadar en az bir kez HMpV ile enfekte olduğunu göstermektedir. HMpV, kuzey yarım küre ülkelerinde geç kış ve erken ilkbahar döneminde, Güney yarım kürede yaz aylarında gözlenir.

**2.2.5.3 Patogenez:** Hayvan modelleri ile yapılan çalışmalarda solunum yollarında viral replikasyon sonrası bronşial epitel hücreleri ve tip 2 alveollerin enfekte olduğu görülmüştür. Enfekte olma sonrası ÜSYE bulguları gözlenmiştir. Enfekte olan bölgede enflamatuar sitokinler tespit edilmiştir. Kuluçka süresi tam olarak bilinmemekle birlikte çoğu vakada 5-9 gün olduğu düşünülmektedir.

**2.2.5.4 Klinik:** Klinik bulgular değişen spektrumlarda karşımıza çıkabilir. Konağın yaşı, prematürite, altta yatan hastalık, malignite, kullandığı immünsupresif tedavi bu klinik spektrumu belirler. Hastalar hafif üsye bulgularından, yoğunbakım yatışı gerektirecek kadar ağır alt solunum yolu enfeksiyonu bulgularına kadar değişen kliniğe sahip olabilir. Ateş, öksürük, burun akıntısı en sık saptanan bulgulardır. Bronşiolit, krup, pnömoni ve ağır astım alevlenmesi de görülebilir. Otit, farenjit, larenjit, konjoktivit, ishal ve nadiren de ensefalit eşlik edebilir.

**2.2.5.5 Tanı:** Virüsün geç tanımlanmasının en önemli nedenleri; kültürde üremesi çok yavaştır ve klinik bulgular birçok solunum yolu virüsü ile benzerdir. Tanı yöntemleri; viral kültür, RT-PCR, seroloji ve immünfloresan antikor testidir. RT-PCR, hMPV enfeksiyonunun tanısında en hassas yöntemdir.

**2.2.5.6 Tedavi:** Destekleyici tedavi önerilir. Henüz yararı kanıtlanmış antiviral veya antibiyotik tedavisi yoktur. Ribavirin ve İntravenöz İmmünglobulinin

hMPV' ye karşı in vitro antiviral etkinlik gösterdiğine dair çalışmalar vardır (72). Fakat bununla ilgili klinik veri yoktur. Bu nedenle, HMPV enfeksiyonları olan hastalar için antiviral tedavi önerilmez.

## 2.2.6 Parainfluenza Virüsleri

**2.2.6.1 Virüsün yapısı:** Parainfluenza virüsleri (PIV), Paramiksoviridea ailesine ait tek iplikli, negatif sarmallı, zarflı RNA virüsleridir. PIV' ler nükleokapsid protein, fosfoprotein, matriks proteini, füzyon glikoproteini, hemaglutinin- nöraminidaz glikoproteini ve RNA polimerazı kodlar. Parainfluenza tip 1, 2, 3, 4 olmak üzere 4 tipi vardır.

**2.2.6.2 Epidemiyoloji:** PIV' ler, doğrudan insandan insana temas, respiratuar damlacıklar ve kontamine nazofaringeal sekresyonlara maruz kalmak suretiyle bulaşır. Kuluçka süresi 2-6 gün arasında değişmektedir. PIV enfeksiyonları, tüm dünyada, ilkbahar veya sonbaharda baskın olan belirli serotipler ile ortaya çıkar. PIV-1, genellikle iki yılda bir salgınlara neden olur. PIV-2 ve PIV-3, sonbahar ve ilkbaharda yıllık salgınlarda ortaya çıkmaktadır. Tropik ülkelerde, parainfluenza virüsleri mevsimsel değişim göstermemektedir.

**2.2.6.3 Patogenez:** PIV' leri başlangıçta burun ve orofarenksin epitel hücrelerini enfekte eder ve daha sonra büyük ve küçük hava yollarını izleyerek distale yayılır ve alveollere ulaşır. Enfeksiyondan 24 saat sonra burun ve akciğerlerde viral replikasyon görülür ve bu replikasyon 2-5 gün sonra doruğa ulaşır, 7. günde azalma olur. PIV-1 ve PIV-2, larinks ve üst trakea enfeksiyonlarına neden olurken, PIV-3 distal hava yollarını etkileyerek bronşiolit ve pnömoniye neden olmaktadır. Parainfluenza virüsü ile yeniden enfeksiyon olabilir, doğal bağışıklık bırakmaz. Fakat reenfeksiyonlar ilk enfeksiyondan daha hafif olma eğilimindedir ve üst solunum yolu ile sınırlıdır.

**2.2.6.4 Klinik:** Parainfluenza virüsleri (PIV), hafif ÜSYE semptomlarından yaşamı tehdit eden ASYE enfeksiyonu hastalıklarına neden olur. Laringotrakeobronşit, pnömoni ve bronşiolit sık görülen hastalıklarıdır. PIV' in

solunumsal olmayan komplikasyonları; menenjit, miyokardit, perikardit, gullian barre sendromu, akut dissemine ensefalomyelit olarak sayılabilir.

**2.2.6.5 Tanı:** Hızlı antijen tespiti, viral kültür, nazofaringeal ve / veya orofaringeal örneklerden yapılan PCR kullanılan tanı yöntemlerindedir. RT-PCR duyarlılığı en yüksek testtir.

**2.2.6.6 Tedavi:** Tedavi destekleyicidir. Kanıtlanmış etkinliği olan antiviral ajan yoktur. Krup tablosuna neden olduğu durumlarda glukokortikoidler ve nebulize epinefrin kullanılabilir. Deneysel bir antiviral olan DAS181 ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

## 2.2.7 Enterovirüsler

**2.2.7.1 Virüsün yapısı:** Picornavirüs ailesinden, tek iplikli, RNA genomunu çevreleyen dört proteinden ve bir kapsidden oluşan gelişmemiş viriyonlardır. Polio dışı virüsler A'dan D'ye dört farklı türe ayrılmıştır. Aside dirençlidirler, geniş bir pH aralığında enfektivitesini korur. Çok sayıda yeni tanımlanmış enterovirüs vardır, serotiplerin toplam sayısı 100'den fazladır.

**2.2.7.2 Epidemiyoloji:** Enterovirüslerin bulaşı, çoğunlukla fekal-oral temas ve solunum yoluyla gerçekleşir. Enterovirüs enfeksiyonları yıl boyunca görülmesine rağmen ılıman iklimlerde yaz ve sonbaharda daha yüksek oranda görülür.

**2.2.7.3 Patogenez:** Enterovirüs replikasyonu ve yayılımı bilgisi büyük ölçüde poliovirüs enfeksiyonu çalışmalarına dayanmaktadır. Virüs replikasyonu farinks ve terminal ileumda başlar. Replikasyon sonrası virüs merkezi sinir sistemi gibi hedef organlara yayılır ve viremi görülür.

**2.2.7.4 Klinik:** Polio dışı enterovirüslerin neden olduğu enfeksiyonların yüzde 90' ından fazlası asemptomatiktir. Enterovirüsler üst solunum yolundan 1-3 hafta ve dışkıdan 3-8 hafta boyunca dökülür. Maksimum bulaşma, enfeksiyonun ilk iki haftasında ortaya çıkar (73). Deri bulguları (el ayak ağız hastalığı, herpanjina, peteşi-purpura), merkezi sinir sistemi bulguları (aseptik menenjit, ensefalit, poliomyelit), oküler enfeksiyonlar (akut hemorajik konjonktivit), solunum sistemi

bulguları (ÜSYE semptomları, bronşiolit, pnömoni, solunum yetmezliği, pulmoner ödem), plörodinia, miyoperikardit görülen klinik bulgulardır.

**2.2.7.5 Tanı:** Hücre kültürü ile virüs izolasyonu, PCR, seroloji kullanılabilen yöntemlerdir. PCR en duyarlı yöntemdir.

**2.2.7.6 Tedavi:** Enterovirüs enfeksiyonlarının çoğu kendini sınırlandırır ve tedavi destekleyicidir. Merkezi sinir sistemi enfeksiyonu, yenidoğan sepsisi ve altta yatan malignitesi olan hastalar rikli grubu oluşturur. Fakat bu endikasyonlar için bile antiviral tedavi seçenekleri sınırlıdır. 2016 yılında Abzug ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; yenidoğan sepsisinde plecoranil kullanımının plaseboya üstünlüğü gösterilmiştir fakat bununla ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır (74).

## **2.2.8 Coronavirüs**

**2.2.8.1 Virüsün yapısı:** Coronaviridae ailesinden, segmentsiz, tek sarmallı, zarflı, pozitif iplikli RNA virüsleridir. Coronavirüslerin (HCoV) alfa, beta, gama ve delta koronavirüsleri olmak üzere 4 alt grubu vardır. İnsanda hastalık yapabilen coronavirüsler: alfa koronavirüsler (HCoV-229E ve HCoV-NL63), beta koronavirüsler (HCoV-HKU1, HCoV-OC43), Orta Doğu solunum sendromu koronavirüsü [MERS-CoV] ve şiddetli akut respiratuar sendrom koronavirüsü [SARS-CoV]) olarak sayılabilir.

**2.2.8.2 Epidemiyoloji:** HCoV suşları belirli yıllarda ve dünyanın bazı bölgelerinde öngörülemeyen bir şekilde baskın olarak izlenir. HCoV'larının en yüksek enfeksiyon oranları kış ve erken ilkbaharda görülmektedir. HCoV-OC43 en yaygın görülen suştur, bunu HCoV-NL63 izler. MERS-CoV ilk defa Suudi Arabistan'ın Cidde kentinde, Haziran 2012'de pnömoni ve akut böbrek hasarı ile başvuran bir erkeğin balgamından izole edilmiştir. Nisan 2012'den bu yana 2250'den fazla Orta Doğu Solunum Sendromu Koronavirüsü (MERS-CoV) vakası bildirilmiştir (75). Akut ağır solunum yetersizliği sendromu (SARS) ilk olarak 2002 de Çin de tanımlanmıştır. 2002-2003 yılları arasında 774 kişinin ölümüne neden olmuştur. 2004 yılından sonra SARS vakası dünyanın hiçbir yerinden

bildirilmemiştir. Solunum koronavirüsleri enfekte olmuş salgılarıyla ve damlacık yolu ile doğrudan yayılır.

**2.2.8.3 Patogenez:** HCoV'lar ortalama 3 günlük inkübasyon döneminden sonra nazofarinks epitel hücrelerinde çoğalır ve nispeten hafif ÜSŞE bulgularına neden olur.

**2.2.8.4 Klinik:** HCoV-229E ve HCoV-OC43, rinovirüslere benzer burun tıkanıklığı ve burun akıntısı gibi üst solunum yolu semptomları şeklinde bulgu verir. Koronavirüsler çocuklarda otit, bronşiolit, krup, pnömoni ve astım ataklarına neden olabilir. SARS-CoV sıklıkla yetişkinleri etkiler. Hastalar ateş, başağrısı, miyalji, üşüme-titrete ve sonrasında gelişen öksürük tablosu ile başvurur. İlerleyen zamanlarda entübasyon gerektirecek solunum sıkıntısı eklenebilir. Mortalite oranının %10 olduğu düşünülmektedir fakat 2002-2003 salgınında hiç çocuk ölümü bildirilmemiştir. MERS-CoV sıklıkla ateş ve öksürük ile başlar. Hızlı ilerleyen akut solunum yolu enfeksiyonu ve çoklu organ disfonksiyonu gözlenebilir. Yetişkinlere göre oran düşük olmasına rağmen, bildirilen pediatrik vakalarda vardır (76).

**2.2.8.5 Tanı:** Nazofaringeal örneklerden koronavirüsleri tespit etmek için kullanılabilen en hızlı ve duyarlı test, ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) dur. İmmünofloresan antijen saptama analizleri de kullanılabilir.

**2.2.8.6 Tedavi:** Koronavirüs enfeksiyonlarında destekleyici tedavi önerilir. Fakat SARS-CoV ve MERS-CoV enfeksiyonları hayati öneme sahiptir ve denenmiş çeşitli tedaviler vardır. SARS-CoV tedavisinde plazma ve ribavirin kullanılmış fakat etkili olduğuna dair yeterli kanıt yoktur.

## 2.2.9 Human bocavirüs

**2.2.9.1 Virüsün yapısı:** Human bocavirüs (HBoV), Parvoviridae ailesinin bir üyesidir. Küçük, zarfsız, tek sarmallı DNA virusudur.

**2.2.9.2 Epidemiyoloji:** Tüm çocukluk döneminde solunum yolu enfeksiyonlarının %1.8-19'undan sorumludur. Çocuklarda akut solunum yolu enfeksiyonuna neden olan bocavirüs mevsimsel farklılıklar göstermektedir. Ayrıca

virüsün pik yaptığı aylar ve yıllar arasında da farklılıklar göstermekle birlikte yıl boyunca görülür, ancak kış ve ilkbahar aylarında baskındır.

**2.2.9.3 Patogenez:** HBoV'nin patogenezi, esas olarak virüs kültürü veya deney hayvanı modelleri için spesifik hücre dizilerinin eksikliğinden dolayı net değildir. Virüs gastrointestinal sistem, solunum sistemi ve kan yolu ile vücuda girer. HBoV hem solunum hem de gastrointestinal sistemde tespit edilmiştir.

**2.2.9.4 Klinik:** HBoV enfeksiyonlarında en sık görülen semptomlar öksürük, burun akıntısı ve ateştir. HBoV enfeksiyonları 3 yaşın altındaki çocuklarda daha sık görülmekle beraber hem çocuklarda hem de yetişkinlerde meydana gelir. 2007 yılında Allander ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, HBoV akut hırıltı ile hastanede yatarak tedavi gören 259 çocuktan 49'unda (%19) tespit edilmiş olup olguların büyük bir kısmı diğer virüslerle karışık enfeksiyonlar olarak bulunmuştur. Nazofaringeal örneklerinde sadece HBoV belirlenen 12 hasta tespit edilmiş ve HBoV tek virus olarak bulunduğu, yüksek viral yük akut hırıltılı çoğu çocukta tanımlanmıştır (77). HBoV ayrıca bazı çalışmalarda gastroenteriti olan hastalarda tespit edilmiştir (78).

**2.2.9.4 Tanı :** EN duyarlı yöntem RT-PCR dır.

**2.2.9.5 Tedavi :** Tedavi semptomatiktir. Spesifik bir antiviral tedavisi yoktur.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi (SUAM) çocuk kliniğinde yapıldı. Ocak 2015-Haziran 2018 yılları arasında alt solunum yolu hastalığı tanısı ile yatırılan ve SYVP çalışılmış, 5yaş altı (yenidoğan dönemi hariç) hastalar retrospektif olarak incelendi. ASYE kliniğini etkileyecek şiddette kronik başka bir hastalığı olan ( kronik akciğer hastalıkları; bronkopulmoner displazi, kistik fibrozis, immün yetmezlikler, konjenital kalp hastalıkları, malnutrisyon, serebral palsy vb), malign hastalığı olan ve kemoterapi alan tüm hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların klinik, demografik ve laboratuvar verilerine hastane bilgi yönetim sisteminden, SYVP sonuçlarına Ankara ili referans laboratuvarlarından Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi hasta kayıt sistemi veri tabanından ulaşıldı. Her bir olgudan yatışının ilk günlerinde steril nazofarengeal eküvyon ile alınan nazofarengeal sürüntü örnekleri değerlendirildi. SYVP örneklerinin tamamı Ankara ili Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi'nde Multiplex-PCR yöntemiyle değerlendirilmiştir. Bu örneklerde RSV, HRV, influenza, PIV, HMpV, HBoV, HCoV, enterovirus, ve adenovirus olmak üzere 9 farklı viral etken araştırıldı.

Bu olguların yaş (ay), cinsiyet, başvurduğu ay ve mevsim, ASYE kesin tanısı (pnömoni, bronşiyolit), viral etken tipi, mix alt grubu, prematürite (<37 hafta doğum), kaçınıcı ASYE atağı olduğu, ateş varlığı ( $\geq 38C$ ) ve süresi, O<sub>2</sub> ihtiyacı (SpO<sub>2</sub> < 93), O<sub>2</sub> alma süresi, toplam yatış süresi (gün), YANKO ihtiyacı, yoğun bakım ve mekanik ventilasyon (MV) ihtiyacı, hastalığın seyrinde gelişen komplikasyonlar ile tedavi sonucu (taburcu veya exitus) değerlendirildi. Laboratuvar bulgularından beyaz küre sayısı (/mm<sup>3</sup>) (WBC), eozinofil yüzdeleri, karaciğer fonksiyon testleri (AST, ALT), böbrek fonksiyon testleri (üre/kreatinin ) değerleri kaydedildi. Hastaların laboratuvar bulgularının hasta yaşına göre normal değerleri Nelson Textbook Of Pediatrics (20. baskı) referans değerlerine göre belirlendi. Görüntüleme

yöntemlerinden sadece akciğer grafisi bulguları (infiltrasyon, konsolidasyon, atelettazi, havalanma artışı ) değerdendirildi.

Bu süreçte ateş, öksürük ve solunum sıkıntısı gibi solunum yolu enfeksiyonu klinik bulgularına ek olarak muayenede akciğerlerde duyulan kreptan raller pnömoni olarak kabul edilirken, bu bulgulara ek olarak ronküs ve vizing duyulan hastalar ise bronşiyolit olarak belirlendi.

Maliyet değerdendirilirken hastanın o yatışıyla ilgili olan tüm tanı, tedavi ve bakım-yatak ücretleri değerdendirildi. Hastanın ilgili yatışına klinik ve prognoz açısından olumsuz etkisi olacak ve maliyeti arttıracak ek kronik hastalığı olan hastalar zaten çalışma dışı bırakıldığından, toplu olarak fatura edilen miktar çalışmaya alındı. Bu faturanın belirlenmesinde devletin o dönemdeki sağlık harcamalarını fiyatlandığı ‘Sağlık Uygulama Tebliğı’ fiyatları baz alındı.

Çalışmaya dâhil edilme kriterleri:

- 1 ay-5 yaş arasında olmak
- Hastanede yatarak tedavi gerektiren viral ASYE tanısı almış olmak
- Yatışı esnasında nazofarengeal sürüntü örneğinde viral etken olarak RSV, RV veya çoklu etken saptanmış hastalar.

Çalışma dışı bırakılma kriterleri:

- Kemoterapi alan malign hastalığı olan hastalar (lösemi vb)
- Kliniğini etkileyecek şiddette kronik başka bir hastalığı olan hastalar ( kronik akciğer hastalıkları; bronkopulmoner displazi, kistik fibrozis, immün yetmezlikler, konjenital kalp hastalıkları, malnutrisyon, serebral palsi vb)

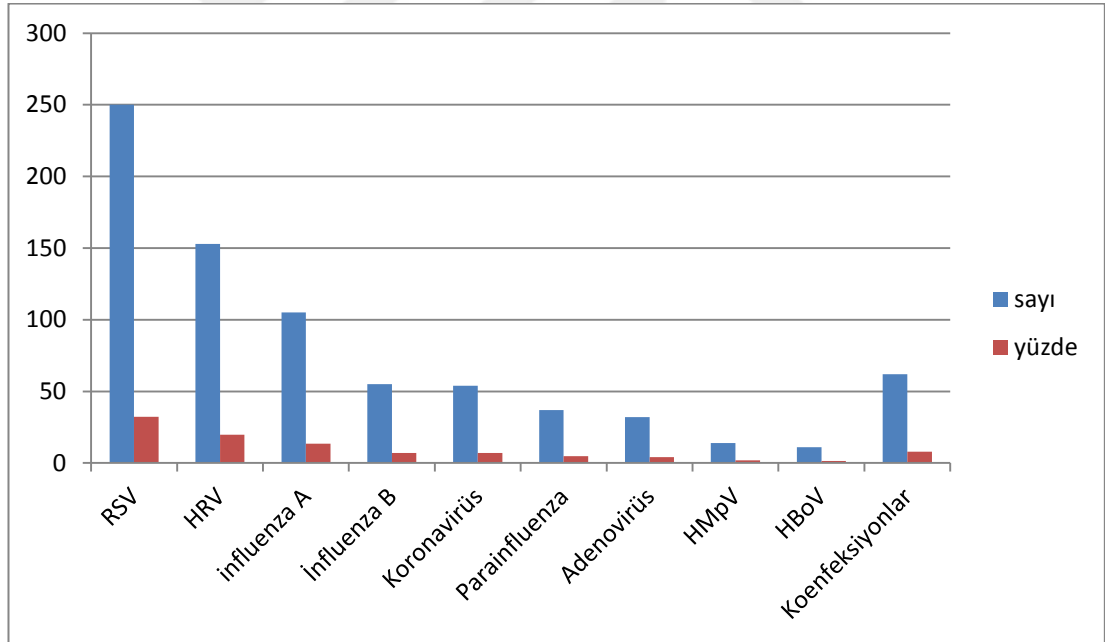
Çalışma için ‘‘SBÜ Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ ndan onay alındı.

(2018 tarih, 183 .sayı).

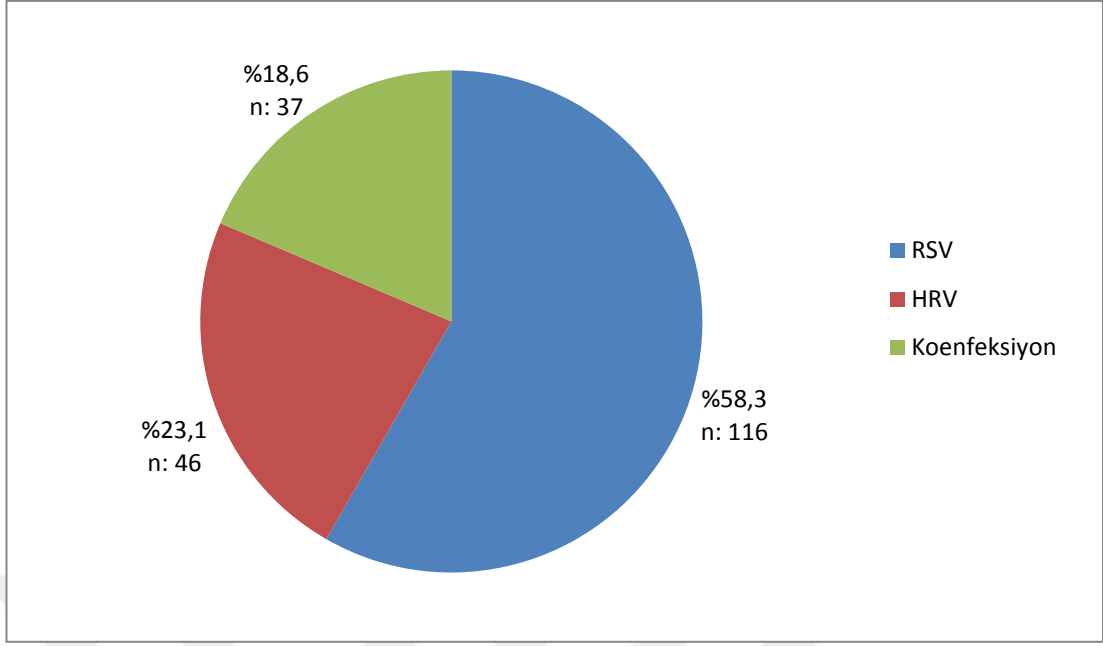
Sonuçlar SPSS 24 paket programı kullanılarak kategorik değişkenlerin sayı ve yüzde değerleri, sürekli değişkenlerin ortalama, ortanca değerleri bulundu. Cinsiyet gibi kategorik değişkenler sayı ve yüzde (n ve %) ile belirtildi. Verilerin normal dağılıma uyumu Kolmogorov-Smirnov testi ile yapıldı. Sayısal Parametrik verilerde bağımsız grup karşılaştırmalarında t- test ve ANOVA korelasyon analizlerinde Pearson Korelasyon Testi kullanıldı. Sayısal non-parametrik verilerde ise bağımsız grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U ve Kruskal Wallis, korelasyon analizlerinde Spearman Korelasyon Testleri kullanıldı. Kategorik değişkenlerin analizinde Ki-kare testi uygulandı. Deęerlendirmelerde  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel olarak anlamlı farklılıklara karşılık gelen p değerlerinin yanına asteriks (\*) işareti konuldu.

## 4. BULGULAR

Ocak 2015-Haziran 2018 tarihleri arasında, hastanemizden Refik Saydam Hıfzıssıhha laboratuvarına gönderilen 1478 SYVP örneği vardı. Gönderilen 1478 örnekten 703 (%47,5) hastanın sonucu negatif olarak geldi. Pozitif saptanan 775 (%52,5) hastada; RSV (n=250, %32,2), HRV (n=153, %19,7), influenza A (n=105, %13,5), influenza B (n=55, %7), HCoV (n=54, %6,9) PIV (n=37, %4,7) adenovirüs (n=32, %4,1), HMpV (n=14, %1,8), HBoV (n=11, %1,4) ve koenfeksiyonlar (n=62, %8) tespit edildi (Şekil 1). Bu hasta grubundan RSV, HRV, koenfeksiyon saptanan ve ASYE nedeni ile yatan 199 hasta asıl çalışma grubunu oluşturdu. Bu grupta; RSV 116(%58,3), HRV 46(%23,1) ve koenfeksiyonlar 37(%18,6) hastada tespit edildi (Şekil 2).

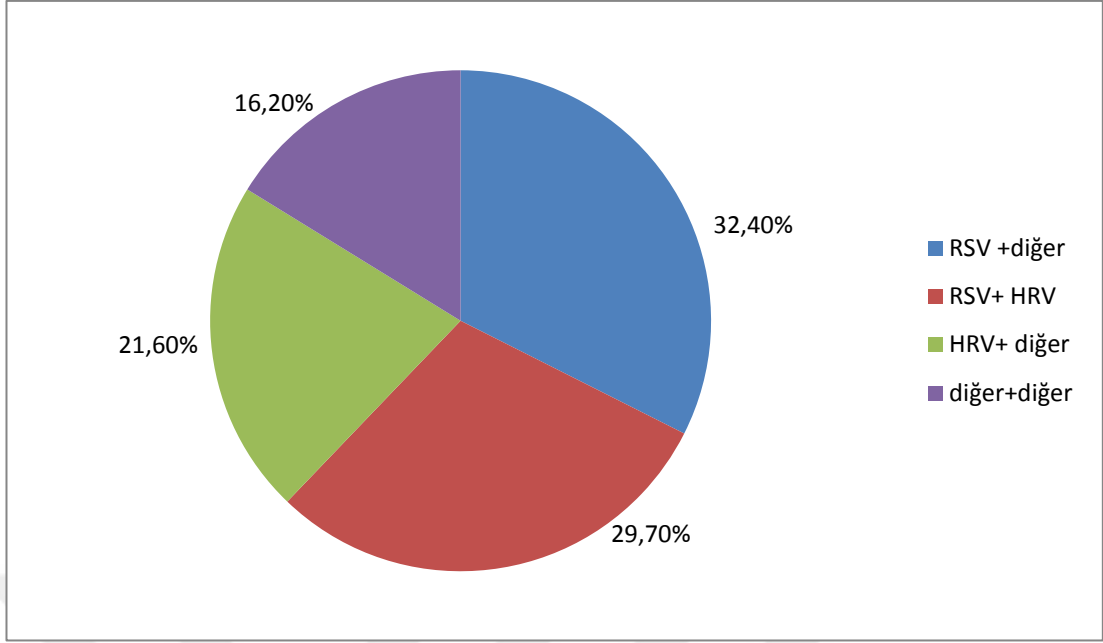


Şekil 1. Viral etkenlerin dağılımı



**Şekil 2.** Viral etkenlerin oranları

Çalışmamızda koenfeksiyonların 31(%83,7) tanesi RSV ve/veya HRV den en az birini bulunduruyordu. En sık görülen koenfeksiyon grubu RSV+HRV 11(%29,7) hastada saptanırken, diğer koenfeksiyonlar; RSV + diğer: 12(%32,4), HRV+diğer: 8(%21,6), diğer+diğer: 6(%16,2) hastada saptandı. Koenfeksiyonlardan 2' si 3'lü etken içeriyordu, diğer tüm koenfeksiyonlar tekli etken içeriyordu (Şekil 3).



**Şekil 3.** Koenfeksiyonların etkenlere göre dağılımı

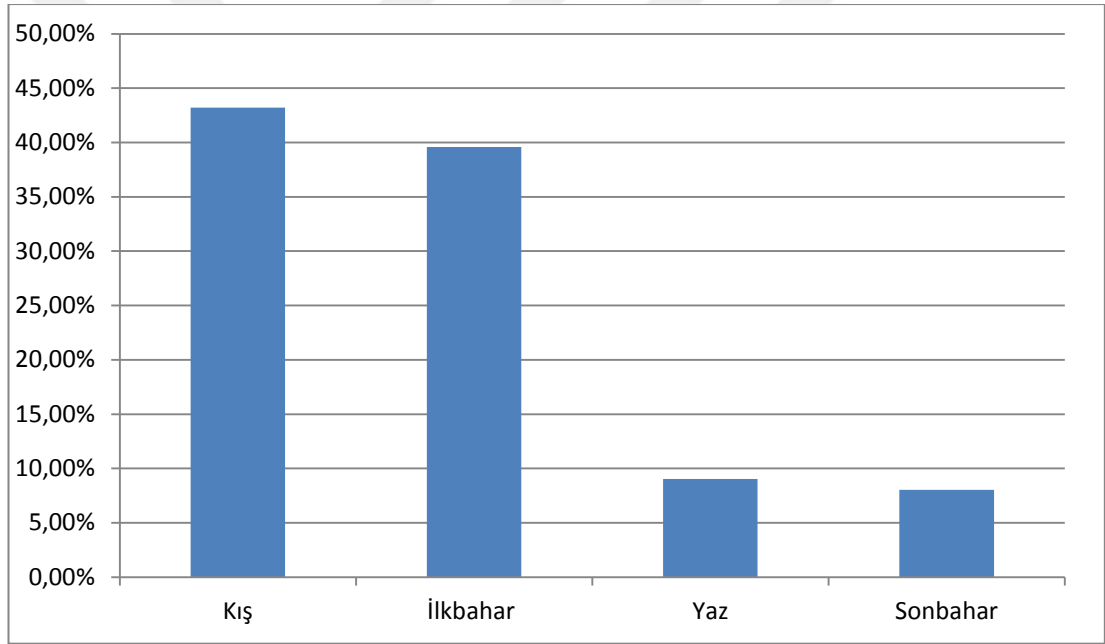
Çalışmamızda hastaların 91(%45,7)'i kız, 108(%54,3)'i erkekti. Etkenlere göre cinsiyet dağılımına bakıldığında RSV ile enfekte olan hastaların %52,6' sı erkek %47,4' ü kız, HRV ile enfekte olan hastaların %56,5'i erkek %43,5'i kız, koenfeksiyonlar ile enfekte olan hastaların %56,8'i erkek %43,2'si kız olarak bulundu. Cinsiyet ile saptanan etken arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p:0,85) (Tablo 2).

**Tablo 2.** Viral etkenlerin cinsiyete göre dağılımı

Cinsiyet	RSV n (%)	hRV n (%)	Koenfeksiyon n (%)	Toplam n (%)	P değeri
Kadın	55 (47,4)	20 (43,5)	16 (43,2)	91 (45,7)	0,85
Erkek	61 (52,6)	26 (56,5)	21 (56,8)	108 (54,3)	

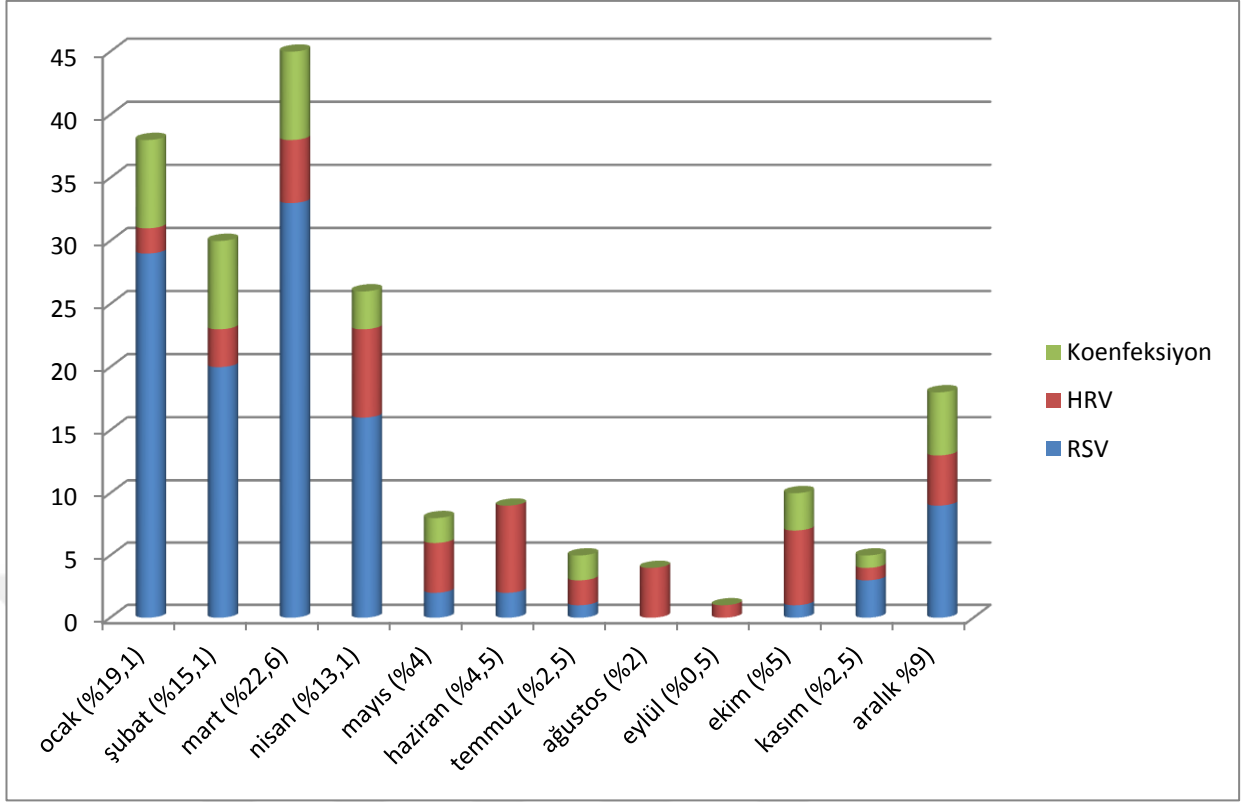
Çalışmamızda yaş ortalaması  $9,09 \pm 9,78$  ay idi. RSV için yaş ortalaması:  $7,4 \pm 8,3$  ay, HRV için yaş ortalaması  $13,3 \pm 12,6$  ay ve koenfeksiyon için yaş ortalaması  $8,9 \pm 8,6$  ay olarak bulundu. HRV nin yaş ortalaması RSV ve koenfeksiyonlara göre daha yüksekti ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,006^*$ ).

Olguların mevsimlere göre dağılımına bakıldığında daha çok kış ve ilkbahar aylarında ASYE nedeni ile hastane yatışı mevcuttu. Olguların 86 (%43,2)'sı kış, 79 (%39,6)'u ilkbahar, 18 (%9,04)'i yaz ve 16 (%8,04)'sı sonbahar aylarında başvurdu (Şekil 4).



**Şekil 4. Olguların mevsimlere göre dağılımı**

Olguların aylara göre dağılımında, en çok başvuru mart ayında en az başvuru eylül ayında gözlemlendi. Aralık ayında başvuru sayısı 18(%9), Ocak 38(%19,1), Şubat 30 (%15,1), Mart 45 (%22,6), Nisan 26 (%13,1), Mayıs 8 (%4), Haziran 9 (%4,5), Temmuz 5 (%2,5), Ağustos 4 (%2), Eylül 1 (%0,5), ekim 10 (%5) ve kasım ayında 5 (%2,5) olarak bulundu (Şekil 5).



**Şekil 5.** Viral etkenlerin aylara göre dağılımı

Virüslerin aylara göre dağılımına bakıldığında aralık-nisan ayları arasında RSV enfeksiyonları diğer aylara göre daha yüksek oranda gözlemlendi. HRV enfeksiyonları ise nisan- haziran- ekim ayında diğer aylara göre daha baskındı. Koenfeksiyonlar aralık-nisan ayında daha yüksek oranda gözlemlendi. HRV enfeksiyonları tüm yıl her mevsimde görülebilmeye rağmen RSV enfeksiyonları baskın olarak kış ve ilkbahar aylarında gözlemlendi. Bu istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0,001^*$ ) (Tablo 3).

**Tablo 3.** Viral etkenlerin aylara göre dağılımı

Aylar	RSV	HRV	Koenfeksiyon	Total	P değeri
Ocak	29 (%25)	2 (%4,3)	7 (%18,9)	38 (%19,1)	<0,001*
Şubat	20 (%17,2)	3 (%6,5)	7 (%18,9)	30 (%15,1)	
Mart	33 (%28,4)	5 (%10,9)	7 (%18,9)	45 (%22,6)	
Nisan	16 (%13,8)	7 (%15,2)	3 (%8,1)	26 (%13,1)	
Mayıs	2 (%1,7)	4 (%8,7)	2 (%5,4)	8 (%4)	
Haziran	2 (%1,7)	7 (%15,2)	0	9 (%4,5)	
Temmuz	1 (%0,9)	2 (%4,3)	2 (%5,4)	5 (%2,5)	
Ağustos	0	4 (%8,7)	0	4 (%2)	
Eylül	0	1 (%2,2)	0	1 (%0,5)	
Ekim	1 (%0,9)	6 (%13)	3 (%8,1)	10 (%5)	
Kasım	3 (%2,6)	1 (%2,2)	1 (%2,7)	5 (%2,5)	
Aralık	9 (%7,8)	4 (%8,7)	5 (%13,5)	18 (%9)	
Toplam	116 (%58,3)	46 (%23,)	37(%18,6)	199 (%100)	

Çalışmamızda olguların 108(%54,3)'i bronşiolit, 91(%45,7)'i pnömoni tanısı aldı. RSV ve HRV daha yüksek oranda bronşiolite neden olurken, koenfeksiyonlar daha çok pnömونيye neden oldu (p=0,02\*) (Tablo 4).

**Tablo 4.** Viral etken ASYE ilişkisi

Etken	Bronşiolit n(%)	Pnömoni n(%)	P değeri
RSV	61 (%52,6)	55 (%47,4)	0,02*
HRV	32 (%69,6)	14 (%30,4)	
Koenfeksiyon	15 (%40,5)	22 (%59,5)	
Toplam	108 (%54,3)	91 (%45,7)	

Çalışmaya alınan 199 hastanın 53(%26,6) tanesi prematürdü. Koenfeksiyonların %35,1'i, RSV'lerin %25'i, HRV'lerin %23,9'u prematürdü. Fakat bu istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,46) (Tablo 5).

**Tablo 5. Viral etken prematürite ilişkisi**

<b>Etken</b>	<b>Prematürite var</b>	<b>Prematürite yok</b>	<b>P değeri</b>
<b>RSV</b>	29(%25)	87(%75)	0,42
<b>HRV</b>	11(%23,9)	35(%76,1)	
<b>Koenfeksiyon</b>	13(%35,1)	24(%64,9)	
<b>Toplam</b>	53(26,6)	146(%73,4)	

Çalışmamızda HRV'lerin tekrarlayan ataklar ile ilişkisinin daha yüksek olduğu gözlemlendi. İkili karşılaştırmalarda koenfeksiyon-HRV ve RSV-HRV arasında anlamlı fark bulundu ( $p=0,001$ ,  $P=0,02$ ) (Tablo 6).

**Tablo 6. Viral etkenlere göre ortalama atak sayısı**

<b>Etken</b>	<b>Ortalama atak sayısı</b>	<b>İkili karşılaştırma</b>	<b>P değeri</b>
<b>RSV</b>	1,54	Koenfeksiyon	0,18
		HRV	0,02*
<b>HRV</b>	2,17	Koenfeksiyon	0,01*
		RSV	0,02*
<b>Koenfeksiyon</b>	1,27	HRV	0,01*
		RSV	0,18

Çalışmaya aldığımız tüm hastaların 145(%72,9) inde  $O_2$  ihtiyacı vardı. Koenfeksiyonların (%81,1) oksijen ihtiyacı, RSV (%74,1) ve HRV (%63) grubundan daha yüksek bulundu. Fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,16$ ) (Tablo 7).

**Tablo 7.** Viral etkenlere göre oksijen ihtiyacı

O2 ihtiyacı	RSV n(%)	HRV n(%)	Koenfeksiyon n(%)	Toplam n(%)	P değeri
Var	86 (%74,1)	29 (%63)	30 (%81,1)	145 (%72,9)	0,16
Yok	30 (%25,9)	17 (%37)	7 (%18,9)	54 (%27,1)	

Hastaların oksijen alma süresi ortalama 5,8 gündü. En kısa oksijen alma süresi 1 gün, en uzun 28 gündü. Oksijen alma süresi en fazla olan grup RSV grubuydu. Fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,44) (Tablo 8).

**Tablo 8.** Viral etkenlere göre oksijen alma süresi

Etken	O-2 alma süresi (gün)	P değeri
RSV	6,13 ± 4,2	0,44
HRV	5,04 ± 2,6	
Koenfeksiyon	5,7 ± 2,3	
Toplam	5,84 ± 3,6	

Çalışma grubunda ateş 73(%36,7) hastada vardı, 126(%63,3) hastada yoktu. Koenfeksiyonlarda ateş görülme oranı daha fazlaydı fakat bu istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,33) (Tablo 9).

**Tablo 9.** Viral etkenlere göre ateş varlığı

Ateş varlığı	RSV n(%)	HRV n(%)	Koenfeksiyon n(%)	Total n(%)	P değeri
Ateş var	44 (%37,9)	13 (%28,3)	16 (%43,2)	73 (%36,7)	0,33
Ateş yok	72 (%62,1)	33 (%71,7)	21 (%56,8)	126 (%63,3)	

Çalışmamızdaki tüm hastaların ortalama ateş süresi 2,26 gündü. Ateş süresi en uzun RSV enfeksiyonlarındaydı ve ortalama değeri 2,47 gündü. Bu istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,06) (Tablo 10).

**Tablo 10.** Viral etkenlere göre ateş süresi

<b>Etken</b>	<b>Ortanca (gün±SD)</b>	<b>Min-max (gün)</b>	<b>P değeri</b>
<b>RSV</b>	2,47 ± 1,05	1-6	0,06
<b>HRV</b>	1,73 ± 0,64	1-3	
<b>Koenfeksiyon</b>	2,08 ± 0,76	1-3	
<b>Total</b>	2,26 ± 0,97	1-6	

Çalışmamızda hastaların akciğer grafisi pediatri uzmanları tarafından değerlendirildi. Tüm hastaların 116(%58,3) tanesinde infiltrasyon, 29(%14,6) hastada havalanma artışı, 20(%10,1) hastada infiltrasyon+havalanma artışı, 10(%5) hastada infiltrasyon+atelektazi, 5(%2,5) hastada konsolidasyon, 5(%2,5) hastada atelektazi vardı. 14(%7) hastanın akciğer grafisi normaldi. Etkenler ile akciğer grafileri arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,72) (Tablo 11).

**Tablo 11.** Viral etkenlerin paac grafisi bulguları

Paac bulgusu	RSV	HRV	Koenfeksiyon	Total	P değeri
İnfiltrasyon	64 (%55,2)	27 (%58,7)	25 (%67,6)	116 (%58,3)	0,72
Havalanma artışı	19 (%16,4)	7 (%15,2)	3 (%8,1)	29 (14,6)	
İnfiltrasyon +havalanma artışı	13 (%11,2)	4 (%8,7)	3 (%8,1)	20 (%10,1)	
İnfiltrasyon +atelektazi	8 (%6,9)	0	2 (%5,4)	10 (%5)	
Konsolidasyon	3 (%2,6)	1 (%2,2)	1 (%2,7)	5 (%2,5)	
Atelektazi	3 (%2,6)	2 (%4,3)	0	5 (%2,5)	
Normal	6 (%5,2)	5 (%10,9)	3 (%8,1)	14 (%7)	

Çalışmamızda ortalama hastane yatış süresi  $8,1 \pm 3,9$  gündü. Olgulardan RSV ile enfekte olan hastaların hastane yatış süresi diğer etkenlere göre daha uzundu ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,03^*$ ) (Tablo 12).

**Tablo 12.** Viral etkenlerin hastane yatış süresi

Etken	Hastane yatış süresi(gün)	P değeri
RSV	$8,7 \pm 4,4$	0,03*
HRV	$6,9 \pm 3,2$	
Koenfeksiyon	$7,8 \pm 2,6$	
Total	$8,1 \pm 3,9$	

Çalışmamızda olguların %40,2 si YANKO desteği almıştı. YANKO desteği alma oranı en yüksek olan grup koenfeksiyonlardı. Fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,84) (Tablo 13).

**Tablo 13. Viral etkenlerin YANKO desteği alma oranları**

YANKO desteği	RSV n(%)	HRV n(%)	Koenfeksiyon n(%)	Toplam n(%)	P değeri
<b>Var</b>	47 (40,5)	17(37)	16 (43,2)	80 (40,2)	0,84
<b>Yok</b>	69 (59,5)	29 (63)	21 (56,8)	119 (59,8)	

Hastaların ortalama YANKO alma süresi  $3,9 \pm 2,2$  gündü. Olgular arasında RSV ile enfekte olan hastaların YANKO alma süresi diğer etkenlere göre daha uzundu. RSV ve HRV arasında YANKO alma süresi bakımından anlamlı fark vardı (p=0,005\*) (Tablo 14).

**Tablo 14. Viral etkenlerin YANKO alma süreleri**

Etken	Ortalama YANKO alma süresi (gün±SD)	İkili karşılaştırma	P değerleri
<b>RSV</b>	4,5 ± 2,3	Koenfeksiyon	0,16
		HRV	0,005*
<b>HRV</b>	2,6 ± 1,4	Koenfeksiyon	0,54
		RSV	0,005*
<b>Koenfeksiyon</b>	3,4 ± 2,0	HRV	0,54
		RSV	0,16

Çalışmamızda olguların 62(%31,2) 'sinde YBÜ yatışı mevcuttu. Gruplar arasında YBÜ yatış oranı en yüksek olan grup HRV olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,96) (Tablo 15).

**Tablo 15.** Viral etkenlerin YBÜ yatış oranları

YBÜ yatış	RSV n(%)	HRV n(%)	Koenfeksiyon n(%)	Toplam n(%)	P değeri
<b>Var</b>	36 (31)	15 (32,6)	11 (29,7)	62 (31,2)	0,96
<b>Yok</b>	80 (69)	31 (67,4)	26 (70,3)	137 (68,8)	

Çalışmamızda entübe edilen 7 (%3,5) hasta vardı. Gruplar arasında entübasyon oranı en yüksek olan grup HRV olarak saptandı. Fakat bu istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,92) (Tablo 16)

**Tablo 16.** Viral etkenlerin entübasyon oranları

Entübasyon	RSV	HRV	Koenfeksiyon	Toplam	P değeri
<b>Var</b>	4 (3,4)	2 (%4,3)	1 (2,7)	7 (3,5)	0,92
<b>Yok</b>	112 (96,6)	44 (%95,7)	36 (97,3)	192 (96,5)	

Çalışmamızda 8 (%4) hastada komplikasyon gelişti. Bu olgulardan; 3 hastada pnömotoraks, 4 hastada plevral efüzyon, 1 hastada kalp yetmeliği geliştiği gözlemlendi. Komplikasyon gelişenlerden 5 hasta RSV grubundan, 2 hasta HRV grubundan 1 hasta koenfeksiyon grubundandı. En yüksek oranla HRV (%4,4 ) grubunda komplikasyon geliştiği gözlemlendi.

Çalışmamızda 1 hasta exitus olmuştu. 198 hasta taburcu oldu. Ex olan hasta koenfeksiyon (RSV + adenovirüs) grubundaydı. Daha önce bilinen bir hastalığı olmayan parapnömonik efüzyon, solunum solunum yetmezliği tanısı ile yoğunbakım ünitesinde takip edilen 24 aylık erkek hastaydı.

Çalışmamızda 52 (%26,1) hastada yaşa göre lökositoz, 18 (%9) hastada yaşa göre lökopeni saptandı. HRV grubundaki lökositoz oranı diğer gruplara göre anlamlı yüksek bulundu (P<0,001\*) (Tablo 17).

**Tablo 17.** Viral etkenlerin beyaz küre düzeyleri

Lökosit	RSV n (%)	HRV n (%)	Koenfeksiyon n (%)	Toplam n (%)	P değeri
Yüksek	19 (16,4)	24 (52,2)	9 (24,3)	52 (26,1)	<0,001*
Düşük	12 (10,3)	3 (6,5)	3 (8,1)	18 (9)	
Normal	85 (73,3)	19 (41,3)	25 (67,6)	129 (64,8)	

Çalışmamızda 11 hastada eozinofil 500' ün üzerinde bulundu. Bu hastalardan 8 tanesi HRV grubunda, 3 tanesi RSV grubundaydı. Grupların eozinoil yüzdelere bakıldığında HRV grubunda eozinofil yüzdesi ortalaması diğer gruplara göre anlamlı yüksek bulundu (p=0,006\*) (Tablo 18).

**Tablo 18.** Viral etkenlerin eozinofil düzeyleri

Etken	Eozinofil yüzde ortalamaları	P değeri
RSV (%)	0,9 ± 1,5	0,006*
HRV (%)	2,1 ± 2,9	
Koenfeksiyon (%)	0,82 ± 1,3	
Toplam (%)	1,2 ± 1,9	

Çalışmamızda 18 (%9,1) hastada KCFT yüksek olarak bulundu. Bu olguların 8 tanesi koenfeksiyon grubu hastalarıydı. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlıydı. ( $p=0,01$ ). Böbrek fonksiyon testleri 3(%1,5) hastada yüksek olarak saptandı. Bu hastalardan 2' si koenfeksiyon grubunda, 1' i RSV grubundaydı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $P=0,09$ ) (Tablo 19).

**Tablo 19.** Viral etkenlerin KCFT düzeyleri

KCFT-BFT	RSV n (%)	HRV n (%)	Koenfeksiyon n (%)	Toplam n (%)	P değeri
KCFT yüksek	7 (6)	3 (6,8)	8 (21,6)	18 (9,1)	0,01
BFT yüksek	1 (0,9)	0	2 (5,4)	3 (1,5)	0,09

Çalışmamıza altta yatan kronik hastalığı olan ve ASYE kliniğini etkileyecek hastalığa sahip olan hastalar alınmadığından dolayı çıkan faturanın sadece viral enfeksiyona ait harcamalar olduğu düşünüldü. Tüm olguların ortalama gideri 2261  $\pm$  2054 tl olarak saptandı. RSV ile enfekte hastalarda 2518 tl  $\pm$  2423 tl, HRV ile enfekte hastalarda 1740 tl  $\pm$  966 tl, koenfeksiyonlar ile enfekte hastalarda 2106  $\pm$  1641 tl olarak hesaplandı. Çalışmamızda en yüksek fatura gideri RSV ile enfekte hastalarda saptandı ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,02^*$ ) (Tablo 20).

**Tablo 20.** Viral etken-maliyet ilişkisi

Etken	Tanı-tedavi maliyeti (TL)	P değeri
RSV	2518 $\pm$ 2423	0,02*
HRV	1740 $\pm$ 966	
Koenfeksiyon	2106 $\pm$ 1641	
Toplam	2261 $\pm$ 2054	

## 5. TARTIŞMA

Alt solunum yolu enfeksiyonları 5 yaş altı çocuklarda önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2005 yılı raporuna göre, ASYE 5 yaş altı çocuklarda en sık ölüm nedenidir ve çocuk ölümlerinin %19'undan sorumludur (1). Alt solunum yolu enfeksiyonlarının 5 yaş altı çocuklarda en sık nedeni virüslerdir. En sık gözlenen virüsler RSV ve HRV' dir. Son yıllarda koenfeksiyonların sık görüldüğü ve hastalık prognozunu değiştirebildiğine dair çelişkili çalışmalar yapılmıştır. Asner ve arkadaşlarının 2014 yılında tekli viral enfeksiyonlar ve koenfeksiyonları karşılaştırmak amacı ile yaptıkları 2294 hastayı içeren metaanalize göre; viral ko-enfeksiyonlar ve tek solunum yolu enfeksiyonları arasında klinik hastalık şiddetinde bir fark bulunmamıştır (3). Richard ve arkadaşlarının 2008 yılında, ciddi bronşiolit nedeni ile YBÜ' ne yatırılan hastalarda koenfeksiyonların etkisinin araştırıldığı çalışmada, koenfeksiyonlar YBÜ yatışı için risk faktörü olarak bulunmuştur (2).

Ocak 2015-Haziran 2018 yılları arasında 5yaş altı, ASYE tanısı ile hastanemizde yatırılarak izlenen ve SYVP' de RSV, HRV ve koenfeksiyon saptanan olguların klinik laboratuvar ve maliyet açısından karşılaştırıldığı çalışmamızda, koenfeksiyonlarda pnömoni sıklığı ve karaciğer enzim yüksekliği, RSV grubunda hastane yatış süresi ve maliyet, HRV grubunda ise beyaz küre yüksekliği ve tekrarlayan ataklar anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Ateş, oksijen ihtiyacı, yoğunbakım ünitesi ihtiyacı, mekanik ventilasyon ihtiyacı, gelişen komplikasyonlar açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Gruplar birbirine benzeyen ve iç içe geçmiş kliniğe sahipti.

Viral ASYE' nin etkenleri mevsimlere ve yıllara göre değişmekle birlikte literatürde en sık saptanan etken RSV olarak bilinmektedir. Son yıllarda moleküler tanı testlerinin gelişmesi ve kullanım sıklığının artması koenfeksiyonların ve daha az görülen HMPV ve HBoV gibi virüslerinde toplumda sık olduğunu göstermiştir. Mansbach ve arkadaşlarının 2008 yılında yaptığı çalışmaya göre 2207 hastanın %72' sinde RSV , %29,8' inde koenfeksiyon ve %25,6' sında HRV saptanmıştır (6,7).

Akçalı ve arkadaşlarının, ASYE ile başvuran hastalarda solunum yolu viral etkenlerinin sıklığının belirlenmesi amacı ile 2013 yılında yaptığı çalışmaya göre, en sık viral etken RSV(%61,2) devamında HRV(%35,8) ve koenfeksiyonlar (%10,4) saptanmıştır (79). Calvo ve arkadaşlarının 2005-2013 yılları arasında 2525 hastanın katılımı ile gerçekleştirdiği prospektif bir çalışmada; en sık etken RSV devamında koenfeksiyonlar ve HRV bulunmuştur (80). Midulla ve arkadaşlarının bronşiolitli bebeklerde virüslerin prevalansı ile ilgili çalışmasında, en sık etken RSV (%41,2) devamında HBoV (%12,2) ve HRV (%8,8) saptanmıştır (81). Richard ve arkadaşlarının ciddi bronşiolit nedeni ile yoğun bakım ünitesine yatırılan hastalarda koenfeksiyonların etkisinin araştırıldığı çalışmaya göre, en sık etken RSV ikinci en sık etken HRV olarak bulunmuştur (2). Hastanemizde Ocak 2015-Haziran 2018 yılları arasında SYVP’de viral etken saptanan 775 hasta mevcuttu. RSV 250 (%32,2), HRV 153 (%19,7), influenza A 105 (%13,5), influenza B 55 (%7),HCoV 54 (%6,9), parainfluenza 37 (%4,7), adenovirüs 32 (%4,1), HMpV 14 (%1,8), HBoV 11 (%1,4) ve koenfeksiyonlar 62 (%8) hastada saptandı. Literatür ile uyumlu olarak en sık etken RSV ve devamında HRV bulundu. Bunlar arasında en sık saptanan 2 etken olan RSV ve HRV ile koenfeksiyon grubunu oluşturan toplam 199 hasta çalışmamıza dâhil edildi ve RSV 116 (%58,3), HRV 46(%23,1) ve koenfeksiyonlar 37 (%18,6) hastada gözlemlendi.

Koenfeksiyonları oluşturan virüslere bakıldığında birçok çalışmada RSV ve HRV nin en sık etkenler olduğu görülmekle birlikte RSV-HBoV koenfeksiyonlarına da rastlanmaktadır. Richard ve arkadaşlarının çalışmasında; koenfeksiyonların %81,8’ inde RSV, %50’ sinde HRV saptanmıştır. Bu çalışmada koenfeksiyonların %38,2’ si RSV ve HRV’ nin her ikisini, %97,7’si RSV veya HRV den en az birini içerdiği saptanmıştır (2). Cebey-Lopez ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre; Gendres kohortunda en sık görülen koenfeksiyon grubu RSV-HRV (%25) ikilisi olarak bulunmuştur. Koenfeksiyonların en sık etkeni RSV(%45,6) ve ikinci sıklıkta HRV(%38) olarak saptanmıştır (82). Midulla ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre koenfeksiyonları oluşturan en sık etken RSV, ikinci en sık etken HBoV olarak saptanmıştır (81). Çalışmamızda literatürdeki birçok çalışma ile uyumlu olarak koenfeksiyonların en sık etkeni RSV ve ikinci en sık etkeni HRV olarak saptandı. Koenfeksiyonların %83,7’ si RSV ve/veya HRV den en az birini içeriyordu. Midulla

ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada koenfeksiyon etkenleri arasında HRV' nin saptanmaması ve HBoV yüksek oranda saptanması, çalışmanın HBoV' ün baskın olduğu ekim-mayıs ayları arasında yapılmış olması ile ilgili olabilir.

Etkenlerin cinsiyete göre dağılımına bakıldığında Garcia-Garcia ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tekli HMPV enfeksiyonlarının %57,9' u erkek %42,1'i kız, koenfeksiyonların %59,3'ü erkek %40,7' si kız olarak bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptanmıştır (83). Calvo ve arkadaşlarının 2005-2013 yılları arasında 2525 hastanın katılımı ile gerçekleştirdiği prospektif bir çalışmada RSV enfeksiyonlarının %53' ü erkek %47' si kız, HRV enfeksiyonlarının %60'ı erkek %40' ı kız ve koenfeksiyonların %58'i erkek ve %42' si kız olarak bulunmuştur. Bu çalışmada HRV'nin erkeklerde daha sık olduğuna dair istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (80). Çalışmamızda hastaların 91(%45,7)'i kız, 108(%54,3)'i erkekti. Etkenlere göre cinsiyet dağılımına bakıldığında RSV ile enfekte olan hastaların %52,6' sı erkek %47,4' ü kız, HRV ile enfekte olan hastaların %56,5'i erkek %43,5'i kız, koenfeksiyonlar ile enfekte olan hastaların %56,8'i erkek %43,2'si kız olarak bulundu. Cinsiyet ile saptanan etken arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,85).

Etkenlerin yaş dağılımına bakıldığında solunum yolu viral etkenleri sıklıkla 5 yaş altı çocuklarda ASYE'nin en önemli nedenlerindedir. RSV 1 yaş altı hastalarda daha sık görülür ve 1 yaşına kadar, çocukların% 60-70'i RSV ile enfekte olmuştur. HRV her yaştan bireyleri etkiler. Calvo ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptıkları çalışmada, hastaların yaş ortalaması gruplar arasında farklılık göstermektedir (P <0.001), RSV enfeksiyonları için yaş ortalaması 9,5 ay, HRV enfeksiyonları için 26 ay ve koenfeksiyon grubunda 12.6 ay olarak saptanmıştır (83). Cebey-Lopez ve arkadaşlarının viral koenfeksiyonların yaş paternini araştırmak amacı ile yaptığı çalışmada, UK kohortunda RSV ile enfekte hastalarda yaş ortalaması 12,8 ay, HRV ile enfekte olan hastalarda yaş ortalaması 40,9 ay ve koenfeksiyonlar ile enfekte olan hastalar için yaş ortalaması 25,6 ay olarak bulunmuştur (82). Bu çalışmada yaş ortalamasının yüksek olmasının nedeni 1 aydan büyük tüm hastaların çalışmaya dahil edilmesi olarak düşünülebilir. Çalışmamızda yaş ortalaması 9,09±9,78 ay olarak saptandı. RSV için yaş ortalaması: 7,4±8,3 ay, HRV için yaş ortalaması: 13,3±12,6 ay ve koenfeksiyonlar için yaş ortalaması:

8,9±8,6 ay olarak bulundu. Literatür ile uyumlu olarak HRV nin yaş ortalaması RSV ve koenfeksiyonlara göre daha yüksekti ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,006).

Etkenlerin mevsimselere ve aylara göre dağılımına bakıldığında RSV enfeksiyonları Kuzey yarımkürede, genellikle ekim-kasım aylarından, nisan-mayıs aylarına kadar olan süreçte yaygındır ve ocak-şubat aylarında pik yapar. Güney yarımkürede, salgınlar mayıs ayından eylül ayına kadar olan süreçte meydana gelir. Salgın pikler ılıman iklimlerde olduğu kadar keskin değildir ve bazı ortamlarda RSV yılın sekiz ayı boyunca görülebilir (35,36). Rinovirus enfeksiyonları ılıman iklimlerde geç ilkbahar ve erken sonbahar ayında pik yapmakla beraber yıl boyunca meydana gelir (58). Appak ve arkadaşlarının 2011-2018 yılları arasındaki 3162 hastada yaptığı çalışmada HRV ekim-kasım ve nisan ayında pik yapmakla beraber yıl boyunca saptanmıştır. RSV kış ve ilkbahar aylarında (aralık, ocak, şubat, mart, nisan) daha sık saptanmakla beraber en sık görüldüğü ay şubat olarak saptanmıştır. Koenfeksiyonlar RSV ile uyumlu olarak en sık aralık, ocak şubat, mart, nisan aylarında saptanmakla beraber, %1,8' i RSV'nin gözlenmediği ağustos ve eylül ayında saptanmıştır (84). Richard ve arkadaşlarının 2 yıllık süren yaz aylarını hariç tutarak yaptıkları çalışmada, RSV 2003-2004 yılında aralık-Mart ayları arasında, 2004-2005 yılında Kasım-Mart ayları arasında zirve yapmıştır. HRV ise hemen hemen tüm aylarda görülmesine karşın 2003-2004 yılında ekim ve ocak ayında, 2004-2005 yılında kasım ve mart ayında pik yaptığı saptanmıştır. Çiçek ve arkadaşlarının 5102 hastayı içeren ve 12 yıl süren solunum yolu virüslerinin prevalansı ve mevsimsel dağılımını belirlemek amacı ile 2015 te yaptıkları çalışmada, tespit edilen virüslerin %44,4' ü kış, %27' si ilkbahar, %8,3'ü yaz ve %20,3'ü sonbahar aylarında tespit edilmiştir. RSV'nin aralık-mart, HRV' nin kasım-haziran, koenfeksiyonların ocak-şubat aylarında yoğun olduğu saptanmıştır (85). Çalışmamızda olguların mevsimlere göre dağılımına bakıldığında solunum yolu virüsleri daha çok kış ve ilbaharda tespit edildi. Olguların 86 (%43,2)'sı kış, 79(%39,6)'u ilkbahar, 18(%9,04)'i yaz ve 16(%8,04)'sı sonbaharda başvurdu. Aylara göre dağılıma bakıldığında ocak 38(%19,1), şubat 30(%15,1), mart 45(%22,6), nisan 26(%13,1) en sık virüs tespit edilen aylardı. Aralık-nisan ayları arasında RSV enfeksiyonları diğer aylara göre daha yüksek oranda gözlemlendi. HRV

enfeksiyonları ise ekim-nisan-haziran ayında diğer aylara göre daha baskındı. Koenfeksiyonlar aralık-nisan ayında daha yüksek oranda gözlenmekle beraber koenfeksiyonların mevsimsel dağılımı RSV ile benzerdi. Bu durum koenfeksiyonların %62' sini RSV' nin oluşturması ile açıklanabilir. HRV enfeksiyonları tüm yıl her mevsimde görülebilmesine rağmen RSV enfeksiyonları baskın olarak kış ve ilkbahar aylarında gözlemlendi. Bu istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0,001^*$ ).

Viral etkenlerin neden olduğu hastalığa bakıldığında literatürde sıklıkla RSV enfeksiyonları bronşiolit, HRV enfeksiyonları soğuk algınlığı ve tekrarlayan hışıltı ile ilişkilendirilmiştir. Fakat HRV enfeksiyonlarını ağır pnömoni ile ilişkilendiren çalışmalarda vardır. Honkinen ve arkadaşlarının pnömonili çocuklarda viral etkenlerin araştırılması amacı ile yaptıkları çalışmada bakteriyel pnömoniyeye eşlik eden virüsün en sık HRV olduğunu saptamıştır (86). Garcia-Garcia ve arkadaşlarının 2017 yılındaki çalışmasında, HMpV tekli enfeksiyonlarının %60,7' si tekrarlayan hışıltı /astım, %29,9' u bronşiolit ve %8,4'ü pnömoni tanısı almıştır. Koenfeksiyonların ise %67,2'si tekrarlayan wheezing/astım, %23,4' ü bronşiolit, %6,2' si pnömoni tanısı almıştır. Bu çalışmada tekli enfeksiyonlar ile koenfeksiyonlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Costa ve arkadaşlarının çalışmasında, tekli HRV virüsü ile enfekte olan hastalarda daha çok soğuk algınlığı ve trakeobronşit gözlenirken, RSV ve koenfeksiyonlar ile enfekte olan hastalarda daha çok pnömoni ve bronşiolit gözlenmiştir (87). Calvo ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptıkları çalışmada RSV tekli enfeksiyonlarının %31' i tekrarlayan hışıltı, %65'i bronşiolit, %3' ü pnömoni, HRV tekli enfeksiyonlarının %62' si tekrarlayan hışıltı, %23'ü bronşiolit, %12'si pnömoni ile başvurmuştur. Tekli HRV enfeksiyonlarında pnömoni sıklığı diğer gruplara göre daha yüksekti (80). Çalışmamızda olguların 108(%54,3)'i bronşiolit, 91(%45,7)'i pnömoni tanısı aldı. Tekli RSV enfeksiyonlarında %52,6 bronşiolit, %47,4 pnömoni, tekli HRV enfeksiyonlarında %69,6 bronşiolit, %30,4 pnömoni ve koenfeksiyonlar %40,5 bronşiolit, %59,5 pnömoni saptandı. RSV ve HRV daha yüksek oranda bronşiolite neden olurken, koenfeksiyonlar daha çok pnömoniyeye neden oldu. Bu istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p = 0,02^*$ )

Etkenler ve prematürelilik arasındaki ilişkiye bakıldığında; prematüritelik normal akciğer gelişimini değiştirir ve kronik akciğer hastalıkları gelişim riskini arttırır. Bu nedenle prematüre çocuk, enfeksiyona neden olan virüsün etkenine bakılmaksızın, daha ciddi bir solunum yolu hastalığı gelişme riski altında olabilir. Richard ve arkadaşlarının 2008 yılında yaptığı çalışmada koenfeksiyonu olan hastalarda prematüritelik oranı daha sık bulunmuştur (2). Calvo ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptığı çalışmada tekli RSV olgularının %12' sinde, HRV olgularının %11' inde koenfeksiyonların %7 sinde prematürelilik saptanmıştır ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Çalışmamızda hastaların 53(%26,6) tanesi prematürdü. Koenfeksiyonların %35,1'i, RSV'lerin %25'i, HRV'lerin %23,9'u prematüre olarak saptandı. Koenfeksiyonlarda görülen prematürelilik oranı daha yüksekti fakat istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Çalışmamızda kronik akciğer hastalığı ve konjenital kalp hastalığı gibi altta yatan hastalığı olan olgular çalışma dışı bırakıldığı için prematür hasta sayımız azdı, bu nedenle etken-prematürite ilişkisi sağlıklı değerlendirilemedi.

Virüslerin tekrarlayan ataklar ile ilişkisine bakıldığında literatürde sıklıkla HRV enfeksiyonlarında atak sıklığının daha fazla olduğu ve bunun astım gelişimi için risk faktörü olduğu görülür. Kotaniemi-Syrjanen ve arkadaşlarının 2003 yılında yaptığı çalışmaya göre, HRV' nin atopik dermatit ve astım gelişimi ile ilişkili olduğu saptanmıştır ( $p=0,45$ ) (88). Jackson ve arkadaşlarının, erken yaşamda HRV ile ilişkili hışıltı ataklarının, çocuklarda astım gelişimi üzerine etkisini araştırdığı çalışmada; yaşamın ilk 3 yılında HRV ile tekrarlayan hışıltı atağı geçiren çocukların %90'ında 6 yaşında astım geliştiği saptanmıştır (89). Çalışmamızda viral etkenler ile tekrarlayan ataklar arasındaki ilişkiye bakıldı fakat astım gelişimi ile ilişkisi araştırılmadı. Literatür ile uyumlu olarak HRV grubunda tekrarlayan ataklar daha sık gözlemlendi. Koenfeksiyon-HRV ve RSV-HRV arasında anlamlı fark bulundu ( $p=0,01^*$ ,  $p=0,02^*$ ).

Oksijen ihtiyacı ve oksijen alma süresi; hastalığın şiddeti, altta yatan hastalık, yaş ve konakçının bağışıklık durumuna göre değişebilir, daha az sıklıkla viral etkene bağlı olduğu düşünülür. Calvo ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptığı çalışmaya göre, hipoksi RSV (% 71) ve koenfeksiyonlarda (% 70), RV (% 50) tekli enfeksiyonlarına göre daha yaygın bulunmuştur ( $P <0.001^*$ ). Hipoksi süresi, tekli RSV

enfeksiyonlarında ve koenfeksiyonlarda, RV tekli enfeksiyonlarına göre 1 gün daha uzun saptanmıştır (P <0.001\*) (80). Asner ve arkadaşlarının tekli viral enfeksiyonlar ve koenfeksiyonları karşılaştırmak amacı ile yaptıkları her yaş grubundan 2294 hastayı içeren metaanalize göre, gruplar arasında oksijen gereksinimi açısından anlamlı fark saptanmamıştır (3). Garcia-Garcia ve arkadaşlarının 2017 yılında HMpV ile ilgili yaptığı bir çalışmaya göre başvuran hastaların %65' inde oksijen ihtiyacı saptanmıştır. Tekli HMpV enfeksiyonları ile koenfeksiyonları karşılaştırıldığında, oksijen ihtiyacı ve oksijen alma süresi açısından anlamlı fark saptanmamıştır (83). Çalışmamızda hastaların %72,9' unda oksijen ihtiyacı vardı ve ortalama oksijen alma süreleri 5,8 gündü. Literatür ile uyumlu olarak gruplar arasında oksijen ihtiyacı ve oksijen alma süresi açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,16 ve p=0,44).

Ateş viral enfeksiyonlarda saptanabilen bir semptomdur. Garcia-Garcia ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre; ateş, hastaların %69'unda saptanmıştır. Tekli enfeksiyonlar (%67,7) ve koenfeksiyonlar (%71,6) arasında ateş varlığı ve süresi açısından anlamlı fark saptanmadı (83). Calvo ve arkadaşlarının çalışmasında, ateş görülme sıklığı, RSV(%65) ve koenfeksiyon(%63) grubunda HRV(%42) grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır (p=0,001). Bu çalışmada koenfeksiyonların tekli enfeksiyonlara göre 1,9 kat artmış ateş riskine sahip olduğu bulunmuştur (80). Çalışmamızda hastaların %36,7' sinde ateş saptandı ve ateş süresi ortalama 2,26 gündü. Viral etkenler ile ateş sıklığı ve süresi arasında anlamlı ilişki bulunmadı (p=0,33), (p=0,06). Çalışmamızda hastaların %63,3'ünde ateş olmamasının nedeni viral ASYE' lerin ateş olmadan da sık görülmesi ile açıklanabilir.

Etkenlerin göğüs grafilerine bakıldığında; Midulla ve arkadaşlarının RSV, HRV, HBoV ve koenfeksiyonları karşılaştırdıkları çalışmada, %91 hastanın göğüs radyografisinde anormal bulgu saptanmış ve en sık saptanan anormal bulgu infiltrasyon olarak bulunmuştur. Bu çalışmada RSV (%48,2) ve koenfeksiyon grubunda (%46,1) havalanma artışı, HRV (%73,3) ve HBoV (%67,7) grubunda infiltrasyon anlamlı yüksek saptanmıştır (8). Garcia-Garcia ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların %47'sinde infiltrasyon saptanmış. Göğüs radyografileri açısından tekli enfeksiyonlar ile koenfeksiyonları arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (83). Çalışmamızda hastaların akciğer grafisi pediatri uzmanları

tarafından değerlendirildi. Toplam 192 (%93) hastanın akciğer grafisinde anormallik saptandı. En sık saptanan akciğer grafisi bulgusu infiltrasyon (%58,3) olarak bulundu. Etkenler ile akciğer grafileri arasında anlamlı ilişki saptanmadı ( $p=0,72$ )

Beş yaş altı çocuklarda ASYE hastane yatışının ana nedenidir. Richard ve arkadaşlarının çalışmasında, yoğunbakım ünitesine yatan hastalar arasında koenfeksiyonu olan hastaların hastanede kalış süresi, tekli enfeksiyonu olan hastalara göre daha uzun saptanmış fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (2). Scotta ve arkadaşlarının 2015 yılında koenfeksiyonların prognostik rolünü saptamak amacı ile yaptıkları bir metaanalizde koenfeksiyonlar ile tekli viral enfeksiyonlar arasında hastanede kalış süresi açısından anlamlı fark saptanmamıştır (90). Asner ve arkadaşlarının 20014 yılındaki tüm yaş gruplarını içeren metaanalizde, tek viral enfeksiyonu olan hastalar ile koenfeksiyonu olan hastalar arasında hastane yatış süresi açısından anlamlı fark bulunmamıştır (3). Garcia-Garcia ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ortalama hastanede kalış süresi  $4,4\pm 2,3$  gün olarak bulunmuştur. HMPV'ün tekli enfeksiyonları için ortalama hastanede kalma süresi  $4,2\pm 2,1$  gün, koenfeksiyonlar için  $4,9\pm 2,6$  gün olarak bulunmuştur. Koenfeksiyon tespit edilen grupta hastane yatış süresi anlamlı olarak daha uzun saptanmıştır ( $p=0,04$ ) (83). Mansbach ve arkadaşlarının 2016 yılında RSV, HRV, RSV+HRV, RSV+HRV dışı koenfeksiyonların hastane yatış süresini karşılaştırdığı çalışmada; RSV enfekte hastalarda, HRV tekli enfeksiyonları ve HRV dışı RSV koenfeksiyonlarına kıyasla hastane yatış süresi anlamlı uzun saptanmıştır. Fakat RSV ve RSV-HRV koenfeksiyonları karşılaştırmasında, koenfeksiyonlarda hastane yatış süresi daha uzun saptanmıştır (6). Çalışmamızda ortalama hastane yatış süresi  $8,1\pm 3,9$  gündü. Literatürden farklı olarak RSV ile enfekte olan hastaların hastane yatış süresi anlamlı uzun bulundu ( $p=0,006^*$ ). Bu RSV ile enfekte hastaların %57,7' sinin 6 aydan küçük çocuklardan oluşması ile açıklanabilir.

Alt solunum yolu enfeksiyonları, dünya çapında tüm çocuklarda morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerindedir. Ağır ASYE vakalarında morbidite ve mortalite oranlarının azaltılabilmesi için çocuklarda oluşabilecek hipoksinin en kısa sürede giderilmesi gerekir. Solunum yetmezliği bulguları olan hastalarda bu amaçla yardımcı solunum teknikleri (invazif ve noninvazif mekanik ventilasyon) kullanılmaktadır. İnvazif mekanik ventilasyon (MV) ile ilişkili dezavantajlar ve

komplikasyon riskinin fazla olması nedeni ile YANKO daha çok tercih edilir olmaya başlamıştır. Asner ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptığı çalışmaya göre tekli enfeksiyonlar ve koenfeksiyonlar arasında mekanik ventilasyon ihtiyacı açısından anlamlı fark bulunmamıştır (3). Richard ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptığı çalışmada, yoğunbakım ünitesine kabul edilen hastalar arasında tekli enfeksiyonlar ile koenfeksiyonlar arasında yardımcı ventilasyon desteği alma oranı ve süresi açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (2). Scotta ve arkadaşlarının 2015 yılında koenfeksiyonların prognostik rolünü saptamak amacı ile yaptıkları bir metaanalizde koenfeksiyonlar ile tekli viral enfeksiyonlar arasında mekanik ventilasyon desteği alma oranı açısından anlamlı fark saptanmamıştır (90). Çalışmamızda YANKO ve invaziv mekanik ventilasyon (İMV) alan olgular ayrı değerlendirildi. Olguların %40,2 si YANKO desteği almıştı. YANKO desteği alma oranı en yüksek olan grup koenfeksiyonlardı. Fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0,84$ ). Çalışmamızda İMV desteği alan 7 (%3,5) hasta vardı. Gruplar arasında entübasyon oranı en yüksek olan grup HRV olarak saptandı. Fakat bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,92$ ). Hastaların ventilasyon desteği alma süresine bakıldığında, ortalama YANKO alma süresi  $3,9 \pm 2,2$  gündü. Olgular arasında RSV ile enfekte olan hastaların YANKO alma süresi diğer etkenlere göre daha uzundu ( $p=0,005$ ). Bu duruma RSV ile enfekte olan hastaların %57,7' sinin 6 aydan küçük olması neden olmuş olabilir.

Alt solunum yolu enfeksiyonlarında komplikasyonlar daha çok bakteriyel etkenler ile gözlenmektedir. Viral etkenler ile daha nadir gözlenir. Plevral efüzyon, pnömotoraks ve kalp yetmezliği görülen komplikasyonlardır. Literatürde viral ASYE tanısı ile takip edilen hastalarda, tekli enfeksiyonlarda ve koenfeksiyonlarda gelişen komplikasyonların karşılaştırıldığı çalışmaya rastlanmadı. Çalışmamızda 8 (%4) hastada komplikasyon gelişti. Olgular arasında 3(%1,5) hastada pnömotoraks, 4(%2) hastada pleural efüzyon, 1(%0,5) hastada kalp yetmeliği geliştiği gözlemlendi. Komplikasyonlar RSV grubunda 5(%4,3) hastada, HRV grubunda 2(%4,4) hastada, koenfeksiyon grubunda 1(%2,7) hastada gözlemlendi. En yüksek oranla HRV (%4,4 ) grubunda komplikasyon geliştiği gözlemlendi. Fakat gruplar arasında komplikasyon gelişimi açısından istatistiksel fark yoktu ( $p=0,46$ ).

Olguların gruplara göre YBÜ yatışlarına bakıldığında literatürde farklı sonuçlara rastlandı. Cebey Lopez ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptığı çalışmaya göre, koenfeksiyonlar ve tekli enfeksiyonlar arasında YBÜ' ne yatış açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (82). Richard ve arkadaşlarının ciddi bronşiolit nedeni ile yoğunbakım ünitesi ve servise yatırılan hastalarda koenfeksiyonların etkisinin araştırılması amacı ile 2008 yılında yaptığı çalışmaya göre, koenfeksiyonların 2,7 kat daha fazla yoğunbakım ünitesi yatışına neden olduğu saptanmıştır ( $p=0,02$ ) (2). Scotta ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptığı metaanalize göre tekli viral enfeksiyonlar ile koenfeksiyonlar arasında YBÜ' ne yatış açısından istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır (90). Calvo ve arkadaşlarının RSV, HRV ve koenfeksiyonlar arasında yaptığı çalışmada, koenfeksiyonların HRV den 2,2 kat daha fazla YBÜ ihtiyacı olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada koenfeksiyonlar ve HRV arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ( $p=0,04$ ) (80). Mansbach ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre viral etkenler ve YBÜ' ne yatış arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (6). Asner ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptığı çalışmaya göre tekli viral enfeksiyonlar ile koenfeksiyonlar arasında yoğun bakım ünitesi yatışı açısından anlamlı fark saptanmamıştır (3). Çalışmamızda olguların 62(%31,2) 'sinde YBÜ yatışı mevcuttu. Gruplar arasında YBÜ yatış oranı en yüksek olan grup HRV olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,96$ ).

Olguların laboratuvar değerlerine bakıldığında Calvo ve arkadaşlarının RSV, HRV ve koenfeksiyonların karşılatırılması amacı ile yaptığı bir çalışmada, HRV grubunda saptanan lökosit düzeyi diğer gruplara göre anlamlı yüksek saptanmıştır ( $p=0,005$ ) (80). Literatürde koenfeksiyonlar ile yapılan çalışmalarda, tekli enfeksiyonlar ile koenfeksiyonlar arasındaki lökosit düzeylerinin araştırıldığı başka çalışmaya rastlanmadı. Calvo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada karşılaştırma her grubun ortalama lökosit düzeyleri arasındaydı, yaşa göre lökositoz hesaplanmamıştı. Çalışmamızda 52 (%26,1) hastada yaşa göre lökositoz, 18 (%9) hastada yaşa göre lökopeni saptandı. HRV grubundaki lökositoz oranı diğer gruplara göre belirgin yüksekti. Bu istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $P=0,00$ ). HRV' nin immünolojik olarak daha potent olması lökositozu yatkinlik sağlamaktadır. İn vitro çalışmalar, HRV'lerin insan solunum epitel hücrelerini enfekte ettiğini ve proinflamatuvar sitokin ve kemokin salınımını indükleyebildiğini göstermiştir (91). Midulla ve arkadaşlarının

2013 yılında RSV, HRV, HBoV ve koenfeksiyonları karşılaştırmak amacı ile yaptığı çalışmada, HRV grubunda kan eozinofil düzeyleri diğer gruplardan anlamlı yüksek saptanmıştır ( $p=0,01$ ) (8). Kotaniemi-Syrjanen ve arkadaşlarının 2003 yılında HRV ile astım arasındaki ilişkiyi araştırmak amacı ile yaptığı çalışmaya göre, HRV enfeksiyonlarında eozinofil düzeyleri yüksek saptanmış fakat anlamlı bulunmamıştır (92). Çalışmamızda 11 hastada eozinofil 500' ün üzerinde bulundu. Bu hastalardan 8 tanesi HRV grubunda, 3 tanesi RSV grubundaydı. Grupların eozinofil yüzdelere bakıldığında HRV grubunda eozinofil yüzdesi ortalaması diğer gruplara göre anlamlı yüksek bulundu ( $p=0,006^*$ ).

Çalışmamızda hastaların KCFT ve BFT değerleri de tarandı. Literatürde tekli enfeksiyonlar ile koenfeksiyonlar arasında KCFT ve BFT değerlerini değerlendiren çalışmaya rastlanmadı. KCFT, 18 (%9,1) hastada yüksek olarak bulundu. Bu olguların 8 tanesi koenfeksiyon grubu hastalarıydı. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlıydı. ( $p=0,01^*$ ). BFT 3(%1,5) hastada yüksek olarak saptandı. Bu hastalardan 2' si koenfeksiyon grubunda, 1' i RSV grubundaydı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,09$ ). Koenfeksiyonların, KCFT ve BFT üzerine etkisini değerlendirmek için daha fazla hasta sayısının olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

Maliyet değerlendirilirken hastanın o yatışıyla ilgili olan tüm tanı, tedavi ve bakım-yatak ücretleri değerlendirildi ve toplu olarak fatura edilen miktar çalışmaya alındı. Çalışmamıza altta yatan kronik hastalığı olan ve ASYE kliniğini etkileyecek hastalığa sahip olan hastalar alınmadığından dolayı çıkan faturanın viral enfeksiyona ait harcamalar olduğu düşünüldü. Fakat retrospektif bir çalışma olduğundan dolayı indirekt maliyet hesaplanamadı. Çalışmamızda ortalama tanı tedavi maliyeti  $2261 \pm 2054$  tl olarak bulundu. En yüksek tanı tedavi maliyeti RSV ( $2518 \pm 2423$  tl) ile enfekte hastalarda saptandı ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,02^*$ ). RSV grubundaki yüksek tedavi maliyetinin hastane yatış süresindeki uzunluğa bağlı olduğu düşünüldü.

Sonuç olarak viral koenfeksiyonlar ASYE nedeniyle hastaneye yatırılan 5 yaş altı hastalarda etyolojinin önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Solunum yolları viral enfeksiyonlarının yükü dikkate alındığında, viral koenfeksiyonların hastalık şiddeti üzerine etkisinin daha iyi anlaşılması gerekmektedir. Tekli viral etkenlere göre koenfeksiyonlar daha şiddetli klinik bulgulara neden olmazlar. En sık gözlenen tekli

etkenler olan RSV ve HRV ile farklılıklar görülsede genel olarak benzer ve iç içe geçmiş bir klinik seyir ve prognoz gösterirler. Çoklu viral enfeksiyonlar ile hastalık şiddeti ve kliniği arasındaki ilişkiyi açıklığa kavuşturmak için daha büyük popülasyonlu, iyi planlanmış çalışmalara ihtiyaç vardır.



## 6. SONUÇLAR

1. Çalışmamıza Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Ocak 2015-Haziran 2018 yılları arasında alt solunum yolu hastalığı tanısı ile yatırılan ve solunum yolu viral panelinde RSV, HRV veya koenfeksiyon saptanmış, 5yaş altı (yenidoğan dönemi hariç) 199 hasta dahil edildi.
2. Hastaların 116(%58,3)' sında RSV, 46(%23,1)' sında HRV ve 37(%18,6) hastada koenfeksiyonlar tespit edildi
3. Çalışmamızda koenfeksiyonların %83,7' ü RSV ve/veya HRV den en az birini bulunduruyordu. En sık görülen koenfeksiyon grubu RSV+HRV olarak saptandı.
4. Çalışmamızda hastaların 91(%45,7)'i kız, 108(%54,3)'i erkekti.
5. Çalışmamızda. HRV nin yaş ortalaması RSV ve koenfeksiyonlara göre daha yüksekti (p=0,006\*).
6. Olguların mevsimlere göre dağılımına bakıldığında daha çok kış ve ilkbahar aylarında ASYE nedeni ile hastane yatışı mevcuttu.
7. HRV enfeksiyonları tüm yıl her mevsimde görülebilmesine rağmen RSV enfeksiyonları baskın olarak kış ve ilkbahar aylarında gözlemlendi. Bu istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,001\*).
8. RSV ve HRV daha yüksek oranda bronşiolite neden olurken, koenfeksiyonlar daha çok pnömoniye neden oldu (p=0,02\*).

9. HRV' lerin tekrarlayan ataklar ile ilişkisinin daha yüksek olduğu gözlemlendi. İkili karşılaştırmalarda koenfeksiyon-HRV ve RSV-HRV arasında anlamlı fark bulundu ( $p=0,001^*$ ,  $P=0,02^*$ ).
10. Koenfeksiyonların oksijen ihtiyacı, RSV ve HRV grubundan daha yüksekti fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,16$ ).
11. Oksijen alma süresi ile etkenler arasında anlamlı ilişki saptanmadı ( $p=0,44$ ).
12. Ateş görülme oranı ve ateş süresi ile etkenler arasında anlamlı ilişki bulunmadı ( $p=0,33$ ,  $p=0,06$ ).
13. RSV ile enfekte olan hastaların hastane yatış süresi diğer etkenlere göre daha uzundu ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,03^*$ ).
14. Etkenler ile YANKO desteği alma oranı arasında anlamlı ilişki bulunmadı ( $p=0,84$ ). Hastaların ortalama YANKO alma süresine bakıldığında, RSV ile enfekte olan hastaların YANKO alma süresi diğer etkenlere göre daha uzundu ( $p=0,005^*$ ).
15. Gruplar arasında YBÜ yatış oranı en yüksek olan grup HRV olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,96$ ).
16. Gruplar arasında entübasyon oranı en yüksek olan grup HRV olarak saptandı. Fakat bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,92$ ).
17. Çalışmamızda 8 (%4) hastada komplikasyon gelişti. Bu olgulardan; 3 hastada pnömotoraks, 4 hastada plevral efüzyon, 1 hastada kalp yetmeliği geliştiği gözlemlendi. Komplikasyon gelişenlerden 5 hasta RSV grubundan, 2 hasta HRV grubundan 1 hasta koenfeksiyon grubundandı ( $p=0,46$ ).
18. Çalışmamızda 1 hasta exitus olmuştu. 198 hasta taburcu oldu.
19. HRV grubundaki lökositoz ve eozinofili oranı diğer gruplara göre anlamlı yüksek bulundu ( $p<0,001$ ,  $p=0,006$ ).

- 20.** Koenfeksiyon grubunda KCFT anlamlı olarak daha yüksek bulundu ( $p=0,01$ ).
- 21.** Olguların tanı ve tedavi maliyeti en yüksek oranda RSV ile enfekte hastalarda saptandı ( $p=0,02$ ).



## KAYNAKÇA

1. The World Health Report 2005: Redesigning child care: survival, growth and development. Geneva: World Health Organization, 2005; 127-43
2. Richard N, Komurian-Pradel F, Javouhey E, Perret M, Rajoharison A, Bagnaud A, et al. The impact of dual viral infection in infants admitted to a pediatric intensive care unit associated with severe bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J*, 2008. 27(3): p.213/7
3. Asner SA, Science ME, Tran D, Smieja M, Merglen A, Mertz D. Clinical disease severity of respiratory viral co-infection versus single viral infection: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(6). p. 99392
4. Türk Toraks Derneği. *AkuBronşiyolit Tani Ve Tedavi Uzlaşısı Raporu*. 2009;10(June):3.
5. Colby T V. Bronchiolitis. Pathologic considerations. *Am J Clin Pathol*, 1998 109(1): p.101/9
6. Mansbach JM, Piedra PA, Piedra PA, Teach SJ, Sullivan AF, Forgey T, et al. Prospective Multicenter Study of Viral Etiology and Hospital Length of Stay in Children With Severe Bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2012. 166(8): p. 700-6
7. Mansbach JM, McAdam AJ, Clark S, Hain PD, Flood RG, Acholonu U, et al. Prospective Multicenter Study of the Viral Etiology of Bronchiolitis in the Emergency Department. *Acad Emerg Med*, 2008. 15(2): p. 111-8
8. Midulla F, Scagnolari C, Bonci E, Pierangeli A, Antonelli G, De Angelis D, et al. Respiratory syncytial virus, human bocavirus and rhinovirus bronchiolitis in infants. *Arch Dis Child* , 2010. 95(1) : p. 35-41
9. Florin TA, Plint AC, Zorc JJ. Viral bronchiolitis. *Lancet (London, England)* 2017. 14-389: p.211-224
10. Holman RC, Shay DK, Curns AT, Lingappa JR, Anderson LJ. Risk factors for bronchiolitis-associated deaths among infants in the United States. *Pediatr Infect Dis J*, 2003. 22(6): p.483-90
11. Pedro A Piedra, MD Ann R Stark M. Bronchiolitis in infants and children: Clinical features and diagnosis - UpToDate 2018. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/bronchiolitis-in-infants-and-children-clinical-features-and-diagnosis>
12. Lozano JM, Wang E. Bronchiolitis. *Clin Evid*, 2002 Jun;(7): p.272–82.
13. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, Alverson BK, Baley JE, Gadomski AM, et al. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics*, 2014 Nov 1 [cited 2018 Dec 7];134(5):p.1474-502.
14. William J Barson M. Pneumonia in children: Epidemiology, pathogenesis, and etiology - UpToDate. 2018. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/pneumonia-in-children-epidemiology-pathogenesis-and-etiology>
15. Jain S, Williams DJ, Arnold SR, Ampofo K, Bramley AM, Reed C, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children. *N Engl J Med*, 2015; 372(9): p. 835–45.
16. Nolan VG, Arnold SR, Bramley AM, Ampofo K, Williams DJ, Grijalva CG, et al. Etiology and Impact of Coinfections in Children Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia. *J Infect Dis*, 2018 Jun 20;218(2): p.179–88.

17. Heiskanen-Kosma T, Korppi M, Leinonen M. Serologically indicated pneumococcal pneumonia in children: a population-based study in primary care settings. *APMIS*, 2003 Oct;111(10): p.945–50.
18. Margolis P, Gadomski A. The rational clinical examination. Does this infant have pneumonia? *JAMA*, 1998;279(4): p.308–13.
19. Murphy CG, van de Pol AC, Harper MB, Bachur RG. Clinical predictors of occult pneumonia in the febrile child. *Acad Emerg Med*, 2007;14(3): p.243–9.
20. Shah SN, Bachur RG, Simel DL, Neuman MI. Does This Child Have Pneumonia?: The Rational Clinical Examination Systematic Review. *JAMA*, 2017; 318(5): p.462–71.
21. Harris M, Clark J, Coote N, Fletcher P, Harnden A, McKean M, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax*, 2011; 66 Suppl 2(Suppl 2):ii1-23.
22. Bradley JS, Byington CL, Shah SS, Alverson B, Carter ER, Harrison C, et al. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, 2011; 53(7): p.25-76.
23. Peltola V, Mertsola J, Ruuskanen O. Comparison of total white blood cell count and serum C-reactive protein levels in confirmed bacterial and viral infections. *J Pediatr*, 2006;149(5): p.721–4.
24. Toikka P, Irjala K, Juvén T, Virkki R, Mertsola J, Leinonen M, et al. Serum procalcitonin, C-reactive protein and interleukin-6 for distinguishing bacterial and viral pneumonia in children. *Pediatr Infect Dis J*, 2000; 19(7): p.598–602.
25. Gereige RS, Laufer PM. Pneumonia. *Pediatr Rev*, 2013; 34(10):p.438-56; quiz 455-6.
26. Subramony A, Zachariah P, Kronos A, Whittier S, Saiman L. Impact of Multiplex Polymerase Chain Reaction Testing for Respiratory Pathogens on Healthcare Resource Utilization for Pediatric Inpatients. *J Pediatr*, 2016; 173:196–p.201.e2.
27. Cvitkovic Spik V, Beovic B, Pokorn M, Drole Torkar A, Vidmar D, Papst L, et al. Improvement of pneumococcal pneumonia diagnostics by the use of rt-PCR on plasma and respiratory samples. *Scand J Infect Dis*, 2013; 45(10): p.731–7.
28. Chang CC, Cheng AC, Chang AB. Over-the-counter (OTC) medications to reduce cough as an adjunct to antibiotics for acute pneumonia in children and adults. *Cochrane database Syst Rev*, 2014; (3):CD006088.
29. Singhi S, Dhawan A. Frequency and significance of electrolyte abnormalities in pneumonia. *Indian Pediatr*, 1992; 29(6): p.735–40.
30. William J Barson M. Pneumonia in children: Inpatient treatment [Internet]. UpToDate. 2018. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/pneumonia-in-children-inpatient-treatment>
31. Papadopoulos NG, Gourgiotis D, Javadyan A, Bossios A, Kallergi K, Psarras S, et al. Does respiratory syncytial virus subtype influences the severity of acute bronchiolitis in hospitalized infants? *Respir Med*, 2004; 98(9):p.879–82.
32. Hall CB, Walsh EE, Schnabel KC, Long CE, McConnochie KM, Hildreth SW, et al. Occurrence of groups A and B of respiratory syncytial virus over 15 years: associated epidemiologic and clinical characteristics in hospitalized and ambulatory children. *J Infect Dis*, 1990; 162(6): p.1283–90.
33. Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS (Eds) AA of P. American Academy of

- Pediatrics. Respiratory syncytial virus. In: Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases, 31st ed, Red book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases; 2018, p. 682.
34. Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, Dherani M, Madhi SA, Singleton RJ, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2010; 375(9725): p.1545–55.
  35. Obando-Pacheco P, Justicia-Grande AJ, Rivero-Calle I, Rodríguez-Tenreiro C, Sly P, Ramilo O, et al. Respiratory Syncytial Virus Seasonality: A Global Overview. *J Infect Dis*, 2018; 217(9): p.1356–64.
  36. Rose EB, Wheatley A, Langley G, Gerber S, Haynes A. Respiratory Syncytial Virus Seasonality - United States, 2014–2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2018; 67(2): p.71–6.
  37. Beckhaus AA, Castro-Rodriguez JA. Down Syndrome and the Risk of Severe RSV Infection: A Meta-analysis. *Pediatrics*, 2018; 142(3): e20180225.
  38. Frederick E Barr, MDBarney S Graham, MD P. Medline ® Abstract for Reference 20 of “Respiratory syncytial virus infection: Clinical features and diagnosis” - UpToDate [Internet]. 2018, Available from: <https://www.uptodate.com/contents/respiratory-syncytial-virus-infection-clinical-features-and-diagnosis>
  39. Hall CB, Walsh EE, Long CE, Schnabel KC. Immunity to and frequency of reinfection with respiratory syncytial virus. *J Infect Dis*, 1991; 163(4): p.693–8.
  40. Henderson FW, Collier AM, Clyde WA, Denny FW. Respiratory-syncytial-virus infections, reinfections and immunity. A prospective, longitudinal study in young children. *N Engl J Med*, 1979; 300(10): p.530–4.
  41. Stensballe LG, Ravn H, Kristensen K, Meakins T, Aaby P, Simoes EAF. Seasonal variation of maternally derived respiratory syncytial virus antibodies and association with infant hospitalizations for respiratory syncytial virus. *J Pediatr*, 2009; 154(2): p.296–8.
  42. Fulton RB, Weiss KA, Pewe LL, Harty JT, Varga SM. Aged mice exhibit a severely diminished CD8 T cell response following respiratory syncytial virus infection. *J Virol*, 2013; 87(23): p.12694–700.
  43. Johnson JE, Gonzales RA, Olson SJ, Wright PF, Graham BS. The histopathology of fatal untreated human respiratory syncytial virus infection. *Mod Pathol*, 2007;20(1): p.108–19.
  44. Aherne W, Bird T, Court SD, Gardner PS, McQuillin J. Pathological changes in virus infections of the lower respiratory tract in children. *J Clin Pathol*, 1970; 23(1): p.7–18.
  45. Glezen WP, Taber LH, Frank AL, Kasel JA. Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. *Am J Dis Child*, 1986; 140(6): p.543–6.
  46. Lindgren C, Jing L, Graham B, Grögaard J, Sundell H. Respiratory syncytial virus infection reinforces reflex apnea in young lambs. *Pediatr Res*, 1992; 31(4 Pt 1): p.381–5.
  47. Ralston S, Hill V. Incidence of apnea in infants hospitalized with respiratory syncytial virus bronchiolitis: a systematic review. *J Pediatr*, 2009; 155(5): p.728–33.
  48. Régnier SA, Huels J. Association between respiratory syncytial virus hospitalizations in infants and respiratory sequelae: systematic review and meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*, 2013; 32(8): p.820–6.
  49. Backman K, Piippo-Savolainen E, Ollikainen H, Koskela H, Korppi M. Adults face increased asthma risk after infant RSV bronchiolitis and reduced respiratory health-related quality of life after RSV pneumonia. *Acta Paediatr*, 2014; 103(8): p.850–5.

50. Puppe W, Weigl JAI, Aron G, Gröndahl B, Schmitt H-J, Niesters HGM, et al. Evaluation of a multiplex reverse transcriptase PCR ELISA for the detection of nine respiratory tract pathogens. *J Clin Virol* , 2004; 30(2): p.165–74.
51. Casiano-Colón AE, Hulbert BB, Mayer TK, Walsh EE, Falsey AR. Lack of sensitivity of rapid antigen tests for the diagnosis of respiratory syncytial virus infection in adults. *J Clin Virol* [Internet]. 2003; 28(2): p.169–74.
52. Hartling L, Fernandes RM, Bialy L, Milne A, Johnson D, Plint A, et al. Steroids and bronchodilators for acute bronchiolitis in the first two years of life: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2011;342(apr06 2): p.1714.
53. Gadomski AM, Scribani MB. Bronchodilators for bronchiolitis. *Cochrane database Syst Rev*, 2014 Jun 17; (6):CD001266.
54. Patel H, Platt R, Lozano JM, Wang EEL. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. Patel H, editor. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2004; (3):CD004878.
55. Ventre K, Randolph A. Ribavirin for respiratory syncytial virus infection of the lower respiratory tract in infants and young children. Ventre K, editor. *Cochrane database Syst Rev*, 2004; (4):CD000181.
56. Winther B, Gwaltney JM, Mygind N, Turner RB, Hendley JO. Sites of rhinovirus recovery after point inoculation of the upper airway. *JAMA*, 1986; 256(13): p.1763–7.
57. Winther B, Gwaltney JM, Mygind N, Hendley JO. Viral-induced rhinitis. *Am J Rhinol*, 1998;12(1): p.17–20.
58. Greenberg S. Update on Rhinovirus and Coronavirus Infections. *Semin Respir Crit Care Med*. 2011; 32(04): p.433–46.
59. Whiteman SC, Bianco A, Knight RA, Spiteri MA. Human rhinovirus selectively modulates membranous and soluble forms of its intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) receptor to promote epithelial cell infectivity. *J Biol Chem.*, 2003; 278(14): p.11954–61.
60. Papadopoulos NG, Bates PJ, Bardin PG, Papi A, Leir SH, Fraenkel DJ, et al. Rhinoviruses infect the lower airways. *J Infect Dis*, 2000; 181(6): p.1875–84.
61. Winther B, Brofeldt S, Grønborg H, Mygind N, Pedersen M, Vejlsgaard R. Study of bacteria in the nasal cavity and nasopharynx during naturally acquired common colds. *Acta Otolaryngol*, 1984 ;98(3–4): p.315–20.
62. Heymann PW, Platts-Mills TAE, Johnston SL. Role of viral infections, atopy and antiviral immunity in the etiology of wheezing exacerbations among children and young adults. *Pediatr Infect Dis J* , 2005; 24(11 Suppl): p.217-22, discussion S220-1.
63. Wark PAB, Johnston SL, Bucchieri F, Powell R, Puddicombe S, Laza-Stanca V, et al. Asthmatic bronchial epithelial cells have a deficient innate immune response to infection with rhinovirus. *J Exp Med*, 2005; 201(6): p.937–47.
64. Gamblin SJ, Skehel JJ. Influenza Hemagglutinin and Neuraminidase Membrane Glycoproteins. *J Biol Chem* , 2010; 285(37): p.28403–9.
65. Schuster JE, Williams J V. Emerging Respiratory Viruses in Children. *Infect Dis Clin North Am*, 2018; 32(1): p.65–74.
66. Morens DM, Fauci AS. The 1918 influenza pandemic: insights for the 21st century. *J Infect Dis*, 2007; 195(7): p.1018–28.
67. Cohen JM, Silva ML, Caini S, Ciblak M, Mosnier A, Daviaud I, et al. Striking Similarities in

the Presentation and Duration of Illness of Influenza A and B in the Community: A Study Based on Sentinel Surveillance Networks in France and Turkey, 2010-2012. Chuang J-H, editor. PLoS One, 2015; 10(10): e0139431.

68. Lynch J, Fishbein M, Echavarría M. Adenovirus. *Semin Respir Crit Care Med*, 2011; 32(04): p.494–511.
69. Garnett CT, Erdman D, Xu W, Gooding LR. Prevalence and quantitation of species C adenovirus DNA in human mucosal lymphocytes. *J Virol*, 2002; 76(21): p.10608–16.
70. Flor M Munoz, MD, MScPhyllis Flomenberg M. Diagnosis, treatment, and prevention of adenovirus infection [Internet]. UpToDate. 2018. p. Topic 8348 Version 18.0. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-treatment-and-prevention-of-adenovirus->
71. Mackay IM, Bialasiewicz S, Jacob KC, McQueen E, Arden KE, Nissen MD, et al. Genetic diversity of human metapneumovirus over 4 consecutive years in Australia. *J Infect Dis*, 2006; 193(12): p.1630–3.
72. Wyde PR, Chetty SN, Jewell AM, Boivin G, Piedra PA. Comparison of the inhibition of human metapneumovirus and respiratory syncytial virus by ribavirin and immune serum globulin in vitro. *Antiviral Res.* 2003; 60(1): p.51–9.
73. Richardson M, Elliman D, Maguire H, Simpson J, Nicoll A. Evidence base of incubation periods, periods of infectiousness and exclusion policies for the control of communicable diseases in schools and preschools. *Pediatr Infect Dis J*, 2001; 20(4): p.380–91.
74. Abzug MJ, Michaels MG, Wald E, Jacobs RF, Romero JR, Sánchez PJ, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Pleconaril for the Treatment of Neonates With Enterovirus Sepsis. *J Pediatric Infect Dis Soc*, 2016; 5(1): p.53–62.
75. World Health Organization. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). WHO MERS global summary and assessment of risk - August 2018.
76. Al-Tawfiq JA, Kattan RF, Memish ZA. Middle East respiratory syndrome coronavirus disease is rare in children: An update from Saudi Arabia. *World J Clin Pediatr*. 2016; 5(4): p.391–6.
77. Allander T, Jartti T, Gupta S, Niesters HGM, Lehtinen P, Osterback R, et al. Human Bocavirus and Acute Wheezing in Children. *Clin Infect Dis [Internet]*. 2007; 44(7): p.904–10.
78. Lau SKP, Yip CCY, Que T, Lee RA, Au-Yeung RKH, Zhou B, et al. Clinical and Molecular Epidemiology of Human Bocavirus in Respiratory and Fecal Samples from Children in Hong Kong. *J Infect Dis* 2007; 196(7): p.986–93.
79. Sinem Akçalı, Nisel Yılmaz\*, Özlem Güler\*\*, Tamer Şanlıdağ MA. Alt solunum yolu enfeksiyonu olan çocuklarda solunum yolu viral etkenlerinin sıklığı. 2010; 215–20.
80. Calvo C, García-García ML, Pozo F, Paula G, Molinero M, Calderón A, et al. Respiratory Syncytial Virus Coinfections With Rhinovirus and Human Bocavirus in Hospitalized Children. *Medicine (Baltimore)*, 2015; 94(42): p.e1788.
81. Midulla F, Scagnolari C, Bonci E, Pierangeli A, Antonelli G, De Angelis D, et al. Respiratory syncytial virus, human bocavirus and rhinovirus bronchiolitis in infants. *Arch Dis Child*. 2010; 95(1): p.35–41.
82. Cebey-López M, Herberg J, Pardo-Seco J, Gómez-Carballa A, Martínón-Torres N, Salas A, et al. Viral Co-Infections in Pediatric Patients Hospitalized with Lower Tract Acute Respiratory Infections. *PLoS One*, 2015; 10(9): e0136526.
83. García-García ML, Calvo C, Rey C, Díaz B, Molinero MDM, Pozo F, et al. Human metapneumovirus infections in hospitalized children and comparison with other respiratory viruses. 2005-2014 prospective study. *PLoS One*. 2017;12(3): p.1–12.

84. Appak Ö, Duman M, Belet N, Sayiner AA. Viral Respiratory Infections Diagnosed by Multiplex PCR in Pediatric Patients. *J Med Virol*. 2018; 1810;0–3.
85. Cicek C, Arslan A, Karakus HS, Yalaz M, Saz EU, Pullukcu H, et al. Prevalence and seasonal distribution of respiratory viruses in patients with acute respiratory tract infections, 2002-2014. *Mikrobiyol Bul*, 2015; 49(2): p.188–200.
86. Honkinen M, Lahti E, Österback R, Ruuskanen O, Waris M. Viruses and bacteria in sputum samples of children with community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(3): p.300–7.
87. Costa LF, Queiroz DAO, Lopes da Silveira H, Bernardino Neto M, de Paula NT, Oliveira TFMS, et al. Human Rhinovirus and Disease Severity in Children. *Pediatrics* 2014; 133(2): p.312–21.
88. Kotaniemi-Syrjänen A, Vainionpää R, Reijonen TM, Waris M, Korhonen K, Korppi M. Rhinovirus-induced wheezing in infancy--the first sign of childhood asthma? *J Allergy Clin Immunol*, 2003; 111(1): p.66–71.
89. Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Roberg KA, Anderson EL, Pappas TE, et al. Wheezing Rhinovirus Illnesses in Early Life Predict Asthma Development in High-Risk Children. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178(7): p.667–72.
90. Scotta MC, Chakr VCBG, de Moura A, Becker RG, de Souza APD, Jones MH, et al. Respiratory viral coinfection and disease severity in children: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Virol*. 2016; 80: p.45–56.
91. Jacobs SE, Soave R, Shore TB, Satlin MJ, Schuetz AN, Magro C, et al. Human rhinovirus infections of the lower respiratory tract in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2013; 15(5): n/a-n/a.
92. Kotaniemi-Syrjänen A, Vainionpää R, Reijonen TM, Waris M, Korhonen K, Korppi M. Rhinovirus-induced wheezing in infancy - The first sign of childhood asthma? *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(1): p.66–71.

# ÖZGEÇMİŞ

## **Bireysel Bilgiler**

Adı- Soyadı: Sema EKİNCİ SERT

Doğum yeri ve tarihi: Beşiri/Batman, 18 aralık 1987

Uyruğu: T.C.

Medeni Durumu: evli

İletişim Adresi: semaaaknc@gmail.com

Yabancı Dili: İngilizce

## **Eğitimi**

1-Petrol İlköğretim Okulu 1996-2003

2- Batman Fatih Lisesi 2003-2006

3- Abant İzzet Baysal Tıp Fakültesi 2007-2013

4- Abant İzzet Baysal Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları 2014-2015

5-Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji SUAM 2015-2018

## **Mesleki Deneyim**

Çatalca Toplum Sağlığı Merkezi Ekim 2013-ocak 2015

Abant İzzet Baysal Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ocak 2014- Ocak 2015

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji SUAM Ocak 2015-Halen

## **Bilimsel İlgi Alanları Yayınlar, Program ve Etkinlikler**

1. Men Atmaca Y. Emeksiz S. **Ekinci Sert S.** Ayar G. Değerliyurt A. Konjenital Santral Hipoventilasyon Sendromu, 2018; 20.ulusal çocuk nörolojisi kongresi, KKTC 2-6 mayıs 2018

2. 14. Ulusal Metabolik Hastalıklar ve Beslenme Kongresi (26-30 Nisan 2017)

3. Başkent Pediatri Günleri (31 Mart-1 Nisan 2017)

4. 20. ulusal çocuk nörolojisi kongresi (2-6 mayıs 2018)

5. Kasım 2017 Ankara, NRP (Neonatal Resusitasyon Programı ) Kursu, katılımcı