



SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



KLİNİK EĞİTİM VE İDARİ SORUMLUSU
DOÇ. DR. YASEMİN AKIN

ALT SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONU TANISIYLA YATAN ÇOCUKLARDA RSV , ADENOVİRÜS, İNFLUENZA VİRÜS TARAMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. İBRAHİM MERİÇ

İSTANBUL, 2017



SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



KLİNİK EĞİTİM VE İDARİ SORUMLUSU
DOÇ. DR. YASEMİN AKIN

ALT SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONU TANISIYLA YATAN ÇOCUKLARDA RSV , ADENOVİRÜS, İNFLUENZA VİRÜS TARAMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. YASEMİN AKIN**

DR. İBRAHİM MERİÇ

İSTANBUL, 2017

ÖNSÖZ

Doktorluk insanlık adına çok ulvi bir meslektir. İnsanların sahip olduğu en değerli varlığı sağlığıdır. Doktor diplomasını aldığım gün en mutlu günlerimden biridir. Çocuk hastalıkları uzmanı olma idealimi gerçekleştirmek için geldiğim kurumumuzda asistanlık eğitimimin sonuna gelmiş bulunuyorum. Mesleğimin ayrıntılarını öğrenmek ve hastalarımı zarar vermeden faydalı olmak için uzmanlık eğitimim boyunca;

Bizlere sunmuş olduğu eğitim ve çalışma ortamı nedeniyle Başhekimimiz Sayın Prof. Dr. Recep DEMİRHAN' a,

Uzmanlık eğitimim süresince klinik bilgi ve deneyimlerini paylaşarak, iyi bir hekim olmam için gayret sarf eden, her konuda yardım ve hoşgörüsünü esirgemeyen kıymetli hocam, Eğitim ve İdari sorumlumuz, Sn. Doç. Dr. Yasemin AKIN'a,

Neonatoloji hakkında bildiğim her şeyi öğrendiğim Öğretim Görevlimiz, Sn. Doç. Dr. Fatma NARTER'e, Çocuk Göğüs Hastalıkları hakkında kendisinden çok şey öğrendiğim Öğretim Görevlimiz Sn. Doç. Dr.Saniye GİRİT'e, tezimi hazırlarken desteklerini eksik etmeyen ve bilgi birikimi ile yol gösteren Sn. Uzm. Dr. Ayşe KARAASLAN'a,

Teorik ve pratik bilgi deneyimlerini bizlerle paylaşarak eğitimime katkıları olan başasistanım Sn. Uz. Dr. Esra POLATOĞLU'na, uzmanlık eğitimim sırasında eksiklerimi tamamlayan uzmanlarımız Sn. Uz. Dr. Saygın ABALI'ya, Nuran KÜÇÜK'e, Işıl ŞİMŞEK'e, Filiz GÖKCAN, Semiramis SADIKOĞLU'na, Esin UĞUZBALABAN'a, Şerife Dülger'e, Şihmir ŞİMŞEK'e, Serap YÜZÜAK'a, Esra KUZAYTEPE'ye, Ebru ŞENOL'a, Mehmet GÜNDÜZ'e,

Asistanlığım boyunca beraber çalıştığım, dostluk ve arkadaşlıklarını hissettiğim Dr. Hüseyin KIYAK ve diğer tüm asistan doktor arkadaşlarıma, kliniğimizin çalışan, yardımlarını esirgemeyen tüm hemşire ve personeline,

Her zaman yanımda olduklarını bildiğim ve desteklerini esirgemeyen Aile'me en içten duygularım ile sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. İbrahim MERİÇ

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR	İ
TABLO LİSTESİ	İİ
ŞEKİL LİSTESİ	İİİ
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	4
1. Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları	4
1.1. Akut Bronşiolit	4
1.2. Pnömoni	4
2. Dünyada ve ülkemizde çocuklarda ASYE epidemiyolojisi	5
3. Alt Solunum Yolu Enfeksiyonlarının Nedenleri	5
3.1. Respiratuvar Sinsisial Virüs	6
3.1.1. Tarihçe	6
3.1.2. Sınıflandırma	6
3.1.3. Virüsün mikrobiyolojik özellikleri	6
3.1.4. Virüsün dirençliliği	7
3.1.5. Epidemiyoloji	8
3.1.6. Patogenez	9
3.1.7. Bağışıklık	10
3.1.8. Klinik Tanı	10
3.1.9. Laboratuvar Tanısı	10
3.1.10. Klinik	11
3.1.11. Tedavi	12
3.1.12. Korunma	12
3.2. Adenovirüs	13
3.2.1. Tarihçe	13
3.2.2. Sınıflandırma	13
3.2.3. Virüsün mikrobiyolojik özellikleri	14
3.2.4. Virüsün dirençliliği	15
3.2.5. Epidemiyoloji	15
3.2.6. Patogenez	16
3.2.7. Klinik tanı	16

3.2.8. Laboratuvar tanısı	16
3.2.9. Klinik	17
3.2.10. Tedavi.....	18
3.2.11. Korunma.....	19
3.3. Influenza	19
3.3.1. Tarihçe	19
3.3.2. Sınıflandırma.....	19
3.3.3. Virüsün mikrobiyolojik özellikleri.....	19
3.3.4. Virüsün dirençliliği	21
3.3.5. Epidemiyoloji.....	21
3.3.6. Patogenez	22
3.3.7. Bağışıklık	23
3.3.8. Klinik tanı	23
3.3.9. Laboratuvar tanısı	25
3.3.10. Klinik	25
3.3.11. Tedavi.....	26
3.3.12. Korunma.....	27
GEREÇ VE YÖNTEM.....	28
BULGULAR.....	30
1. Çalışma grubumuzun genel epidemiyolojik bulguları	30
2. Üç viral etkenden en az biri saptanan ve saptanmayan olguların karşılaştırılması	33
3. RSV saptanan ve üç viral etken saptanmayan hastaların karşılaştırılması.....	36
4. Adenovirüs saptanan ve üç viral etken saptanmayan hastaların karşılaştırılması.....	39
5. Influenzavirus saptanan ve üç viral etken saptanmayan hastaların karşılaştırılması.....	43
TARTIŞMA.....	47
ÖZET	52
KAYNAKLAR	53

KISALTMALAR

AYSE:	Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları
RSV:	Respiratuar Sinsisyal Virüs
hMPV:	İnsan Metapnömovirüsü
BK:	Beyaz Kan Hücreleri
MNS:	Mutlak Nötrofil Sayısı
MLS:	Mutlak Lenfosit Sayısı
CCA:	Şempanze Coriza Ajanı
DFA:	Direk Florosan Antikor
EİA:	Enzim İmmunoassay
İFA:	İmmunoflorosan Antikor
HA:	Hemaglutinin
NA:	Nöraminidaz
ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
PIV:	Parainfluenza Virüs
ÜVE:	Üç Viral Etken

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Hastaların Cinsiyet Dağılımı	30
Tablo 2: Hastaların yatış şikayetleri	32
Tablo 3: Hastaların yatış fizik muayeneleri	32
Tablo 4: Viral grupların Demografik Özellikleri	33
Tablo 5: Viral grupların Geliş Şikayeti	33
Tablo 6: Viral grupların Fizik Muayene Bulguları	34
Tablo 7: Viral grupların Laboratuvar Özellikleri	34
Tablo 8: Viral grupların Antibiyotik Kullanımı	35
Tablo 9: Viral grupların Nebul Kullanımı	35
Tablo 10: Viral grubunun Logistik Regresyon Analizi	36
Tablo 11: RSV gruplarının Demografik Özellikleri	36
Tablo 12: RSV gruplarının Geliş Şikayeti	37
Tablo 13: RSV gruplarının Fizik Muayene Bulguları	37
Tablo 14: RSV gruplarının Laboratuvar Özellikleri	38
Tablo 15: RSV gruplarının Antibiyotik Kullanımı	38
Tablo 16: RSV gruplarının Nebul Kullanımı	39
Tablo 17: Adenovirus gruplarının Demografik Özellikleri	39
Tablo 18: Adenovirus gruplarının Geliş Şikayeti	40
Tablo 19: Adenovirus gruplarının Fizik Muayene Bulguları	41
Tablo 20: Adenovirus gruplarının Laboratuvar Özellikleri	41
Tablo 21: Adenovirus gruplarının Antibiyotik Kullanımı	42
Tablo 22: Adenovirus gruplarının Nebul Kullanımı	42
Tablo 23: Adenovirus grubunun Logistik Regresyon Analizi	43
Tablo 24: İnfluenza gruplarının Demografik Özellikleri	43
Tablo 25: İnfluenza gruplarının Geliş Şikayeti	44
Tablo 26: İnfluenza gruplarının Fizik Muayene Bulguları	44
Tablo 27: İnfluenza gruplarının Laboratuvar Özellikleri	45
Tablo 28: İnfluenza gruplarının Antibiyotik Kullanımı	45
Tablo 29: İnfluenza gruplarının Nebul Kullanımı	46
Tablo 30: İnfluenza grubunun Logistik Regresyon Analizi	46

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: RSV partikül şeması	7
Şekil 2: Adenovirüs partikül şeması.	15
Şekil 3: İnfluenza partikül şeması.....	20
Şekil 4: T.C. Sağlık Bakanlığı İnfluenza vaka yönetim algoritması	24
Şekil 5: Olguların cinsiyet dağılımı	30
Şekil 6: Olguların aylara göre dağılımı.....	31
Şekil 7: Olguların mevsimlere göre dağılımı.....	31



GİRİŞ VE AMAÇ

Solunum yolu enfeksiyonları çocuklarda çok yaygın olarak görülmektedir. Çocukluk çağında hastane başvurularının önde gelen nedenleri arasında akut solunum yolu enfeksiyonları gelmektedir. Çoğunlukla kendini sınırlayan hastalık tablosuna neden olmakla birlikte, yoğun bakım ihtiyacı gerektiren solunum yetmezliği tablolarına da yol açabilmektedir. Alt solunum yolu enfeksiyonları (ASYE) tüm dünyada 5 yaş altı çocuklarda mortalite ve morbidite nedenleri arasında önemli yer tutmaktadır (1, 2, 3).

Çocukluk çağında alt solunum yolu enfeksiyonları (ASYE) klinik olarak birbirine benzer tablolar olan viral ve bakteriyel ajanların oluşturduğu bronşiolit ve pnömoni vakalarını kapsamaktadır. Birçok mikroorganizma solunum yolu enfeksiyonlarına neden olsa da, viral nedenler halen ilk sırada yer almaktadırlar. Respiratuar sinsisyal virüs, (RSV), İnfluenza A and B, rinovirus (HRV), adenovirus, metapnömovirüs (HMPV), coronavirus en bilinen ve en sık gözlenen viral etkenlerdir (4, 5, 6).

Çocukluk çağında ASYE tanısı alan hastalarda viral ve bakteriyel enfeksiyon ayrımı yapmak özellikle hastaya yaklaşım ve tedavi planlaması açısından önemlidir. Bu sayede bazı hastalarda gereksiz yere antibiyotik kullanımı önlenir. Ayrıca bazı virüs tiplerinde de antiviral tedavilerin uygulanmasına olanak sağlanır (7).

RSV; sütçocuğu ve küçük çocuklarda bronşiolit ve pnömoninin dünyadaki en yaygın nedenidir. Özellikle 6 aydan küçük bebeklerde RSV'e bağlı bronşiolit ve pnömoni gibi tablolar çok ciddi olabilmekte ve tedavi edilmeyen olgularda yüksek mortalite ile seyretmektedir. Her yıl kış ve ilkbahar başında salgınlara yol açmaktadır. Bu salgınlr "RSV mevsimi" olarak adlandırılan ve genellikle sonbahar sonu ilkbahar başı arasındaki 4 aylık dönemde sürmektedir (1, 2, 3).

Tüm dünyada adenovirüs enfeksiyonları endemik, epidemik veya sporadik olarak tüm yıl boyunca (kış ve bahar aylarında daha sık) ve her yaşta görülebilmektedir. Özellikle 6 ay-5 yaş arasındaki çocuklarda enfeksiyon görülme sıklığı yüksektir, 6 - 12 ay arası çocukların %33'ü ve 5 yaşındaki çocukların %75'i virüsle en az bir kez karşılaşmıştır. Adenovirüslerle ilişkili solunum yolu enfeksiyonları çoğunlukla kendini üst solunum yolu enfeksiyonu şeklinde sınırlamaktadır ancak özellikle küçük

çocuklarda enfeksiyona bağlı bronşit, bronşiolit ve pnömoni gibi alt solunum yolu enfeksiyonları komplikasyonları da gelişebilmekte ve hastane yatışlarına neden olabilmektedir (1, 5, 7).

İnfluenza genellikle kış aylarında salgınlara yol açsa da yıllık kış salgınları dışında da influenza enfeksiyonları görülebilir. Tek bir pandemide popülasyonun %50'si enfekte olabilir ve influenza nedeniyle gerçekleşen ölümler beklenen sayının üstünde olabilir. Onsekiz yaş altı çocuklarda influenza atak hızı yıldan yıla değişmekle beraber tipik influenza sezonunda %10-40 arasında seyreder. Çocuklarda influenza virüs enfeksiyonları artmış hastane başvurularına, hastane yatışlarına, antibiyotik tüketimine neden olmaktadır. Ayrıca çocuğun ve ebeveyninin sırasıyla okul ve iş günü kaybına yol açmaktadır. İnflenzaya bağlı ölüm için artmış risk faktörleri arasında; beş yaşın altında olmak (özellikle 6 ayın altında olmak) önemli bir risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır. Ülkemiz gibi ılıman iklimlerin görüldüğü ülkelerde influenza önemli bir sağlık problemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Uygun endikasyonda ve erken dönemde başlanıldığında etkili bir antiviral tedavisi de bulunmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü influenza aktivitesini tüm dünyada monitorize etmektedir (1, 2, 5, 7).

RSV, adenovirüs ve influenza, özellikle küçük çocuklarda sebep oldukları enfeksiyonlar açısından önemli patojen ajanlardır. Hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarında uzun süredir çalışılabildiği için, çocuk kliniğimizde alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle yatırdığımız çocuk hastalardan gerek tanısal açıdan, gerekse influenzanın etken olduğu alt solunum yolları enfeksiyonlarında antiviral tedavi seçeneği olması nedeniyle rutin olarak RSV, İnfluenza ve adenovirüs antiijenlerine bakmaktayız. Ayrıca gerekli izolasyon önlemlerinin de alınması açısından bu tetkiklerin yapılması ve etkenin saptanması önemlidir. Bu sonuçlara göre; gereksiz antibiyotik kullanımının engellenebilmesi, gereken izolasyon ortamının sağlanması ve varsa uygun tedaviye zamanında başlanabilmesi için ASYE'lerde etken olabilecek virüslerin hızlı tanısı önem kazanmaktadır. Erken tanı konulması amacıyla da nazofarengeal sürüntü örneklerinde hızlı antijen testleri oldukça faydalıdır.

Bu çalışmamızın amacı, kliniğimizde iki yaş altında alt solunum yolu enfeksiyonu tanısıyla yatırdığımız çocuk hastalarda RSV, adenovirüs ve influenza patojenlerinin etken olup olmadığını saptamak ve böylece bu üç etkenin prevalansını

belirlemek, ayrıca epidemiyolojik ve klinik özellikler ile mortalite ve morbidite üzerine etkilerini değerlendirmektir.



GENEL BİLGİLER

1. Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları

Enfeksiyonlar solunum sisteminde lokalize oldukları anatomik bölgelere göre larenks ve trakeanın üst ucuna kadar olan bölge üst solunum yolları enfeksiyonları olarak adlandırılırken alt trekea, bronş, bronşiol ve alveoller alt solunum yolları enfeksiyonları olarak tanımlanır (1). Pnömoni, akut bronşiolit veya her iki klinik tabloyu içeren tanıma alt solunum yolu enfeksiyonları (ASYE) denilmektedir. Küçük çocuklarda pnömoninin, akut bronşiolitten ayırımında güçlükler yaşandığından dolayı bu iki hastalığı da kapsayan ASYE tanımlaması kullanılmaktadır (2).

1.1. Akut Bronşiolit

Özellikle kış aylarında ve ilkbahar başlarında görülme sıklığı artan akut bronşiolit, küçük hava yollarının inflamatuvar obstrüksiyonu ile karakterize, alt solunum yolu enfeksiyonlarının en sık görülen şeklidir (3).

Akut bronşiolit vakalarının en sık sebebi solunum yolu virüsleri olmakla beraber viral sebepler içinde de en sık sebep respiratuvar sinsisyal virüs (RSV) olarak görülmektedir. Alt solunum yollarının virüslerle karşılaşması sonrası ilk olarak siliyer epitelin bozulması ve submukozada ödem ardından da peribronşial epitel dokunun lökositler tarafından infiltrasyonu gelişir. Bütün bu olayların sonucu olarak havayolu ödemi meydana gelir ve inflamasyona bağlı solunum yolu epiteli nekroze olur. Normal solunum yolu epitelinin yerini siliyasız epitel alır, solunum yollarındaki sekresyonların daha büyük hava yollarına hareketi azalır ve hava yolu obstrüksiyonu gelişir (4).

Erişkinlere göre çocuklarda solunum yolu enfeksiyonları gelişiminin daha kolay olma nedenlerinin arasında; daha dar olan üst ve alt hava yolları, sayıları daha az olan bronşoller ve alveoller, daha gevşek olan solunum mukozası , sayıları daha fazla olan müköz bezler, yüksek metabolizma hızı nedeniyle daha yüksek olan oksijen tüketimleri sayılabilir (3).

1.2. Pnömoni

Pnömoni; ateş, solunum bulguları ve akciğer tutulumun fizik muayene ve/veya radyografi bulguları ile tanımlanan infeksiyöz olmayan veya bakteriler ve virüsler gibi infeksiyöz nedenlerin oluşturduğu klinik bir tablodur (5).

Bakteriyel pnömonilerde ani başlayan $>38.5^{\circ}\text{C}$ ateşle birlikte takipne ve göğüs duvarında çekilmelerin olduğu hasta görünümü tipiktir. Akciğerlerdeki hava boşlukları ödem veya eksuda ile dolar ve buna bağlı olarak oksijen değişimindeki bozulmayla hipoksemi gelişir. Oskültasyon bulguları genellikle tutulan akciğer alanları ile sınırlıdır.

Viral pnömonilerde ise soğuk algınlığı belirtileri, hafif ateş ve öksürük başlangıç bulguları olarak görülebilir. Hastalarda bakteriyel pnömonilere göre toksik görünüm daha az olmasına rağmen belirgin hipoksi bulguları saptanabilir (5).

2. Dünyada ve ülkemizde çocuklarda ASYE epidemiyolojisi

Çocukluk çağında hastane başvurularının önde gelen nedenleri arasında akut solunum yolu enfeksiyonları gelmektedir. Çocuklarda ASYE'nin okul devamsızlığına, sosyal ve ekonomik kayıplara neden olabileceği bildirilmiştir (6, 7). Dünya Sağlık Örgütü 2005 yılında, 5 yaş altında, her yıl gerçekleşen 10.5 milyon çocuk ölümünün %19'undan ASYE'nin sorumlu olduğunu raporlamıştır. Günümüzde endüstrileşmiş ülkelerde ASYE'ye bağlı ölümlerin daha nadir olduğu bilinmektedir (0.1/1000/yıl).

Pnömoni insidansı kıtalar arasında değişiklik göstermektedir. Şöyle ki, Kuzey Avrupa ülkeleri ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde, 5 yaş altı çocuklarda 4 atak/100 çocuk/yıl iken, 12-15 yaş grubunda insidans 0.7 atak/100 çocuk/ yıl'a düşmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde ise durum farklıdır. 5 yaş altı çocuklarda insidans, 21-296 atak/100 çocuk/yıl'dır (5). Ülkemiz Sağlık Bakanlığı 1998 yılı verilerine göre, sıfır bir yaş arası bebek ölümlerinin %48.4'ünden, 1-4 yaş arası çocuk ölümlerinin %42.1'inden pnömoniler sorumludur (8). Sağlık Bakanlığı tarafından 2002-2004 yılları arasında gerçekleştirilen Türkiye Hastalık Yüğü Çalışması verilerine göre 14 yaş altı çocuk ölümlerinin ikinci en sık sebebi solunum yolu enfeksiyonlarıdır. Ölüm sıklığına bakacak olursak da 0-4 yaş arasında %13,4 olarak bulunmuştur (9). 2007 verilerine göre ise 0-1 yaş arasında %4,3 iken bu değer 2008 ve 2009 yılında %2,2 olarak bebek ölümlerinin ASYE taratından olduğu saptanmıştır (10).

3. Alt Solunum Yolu Enfeksiyonlarının Nedenleri

Çocukluk çağı pnömonilerinde, bakteriyel-viral, bakteri-atipik bakteri ya da viral-viral etkenler ile oluşan karma enfeksiyonlar %16-34 oranında bildirilmektedir.

Çocukluk çağı ASYE'lerinin %14-35'inden tek başına virüsler sorumludur (iki yaş altında %80, 2-5 yaşta %58, 5 yaş ve üzerinde %37). Viral etkenler arasında

influenza virüs A ve B, parainfluenza virüs 1-3 (PIV1-3), respiratuar sinsisyal virüs, human metapnömovirüs, adenovirüsler, rinovirüsler ve enterovirüsler yer almaktadır. En sık saptanan etken ise Respiratuar sinsisyal virüstür (11).

Yenidoğan dönemi sonrasında 0-2 yaş arası çocuklarda en sık bakteriyel etken streptococcus pneumoniae'dır. (%19-50) . Diğer etkenler ise Haemophilus influenzae, Grup A streptokoklar, Grup B streptokoklar ve Staphylococcus aureus'tur. Mycoplasma pneumoniae ve Chlamydiae pneumoniae ise büyük çocuklarda ASYE'na sıklıkla neden olabilen etkenlerdir (12).

3.1. Respiratuar Sinsisyal Virüs

3.1.1. Tarihçe

RSV ilk kez 1956 yılında pürülan burun akıntılı ve nezle şeklinde solunum yolu hastalığı olan 14 şempanzenin birinde izole edilmiştir. İlk başta adı 'şempanze koriza etkeni' (chimpanzee coryza agent (CCA)) iken temasta olan bakıcıların birinde de benzer hastalık tablosunun olduğu görülmüş ve virüsün asıl kaynağının insan olabileceği ve şempanzelere de insandan bulaştığı düşünülmüştür. Sonrasında Chanock ve arkadaşları biri bronkopnömoni, diğeri laringotrakeobronşitli (krup) iki bebekten CCA'a benzer bir virüs izole etmişlerdir. Sonradan bu virüsün şempanze koriza etkeni olduğunu bildirmişlerdir. Çok geçmeden bu virüsün doğal kaynağının insanın solunum yolu olduğu ve bununla birlikte bu yeni ajanın hücre kültürlerinde sinsisyal sitopatik değişiklikler meydana getirdiği saptanmış ve adı " respiratuar sinsisyal Virüs" olarak yeniden tanımlanmıştır (13 , 14 , 15) .

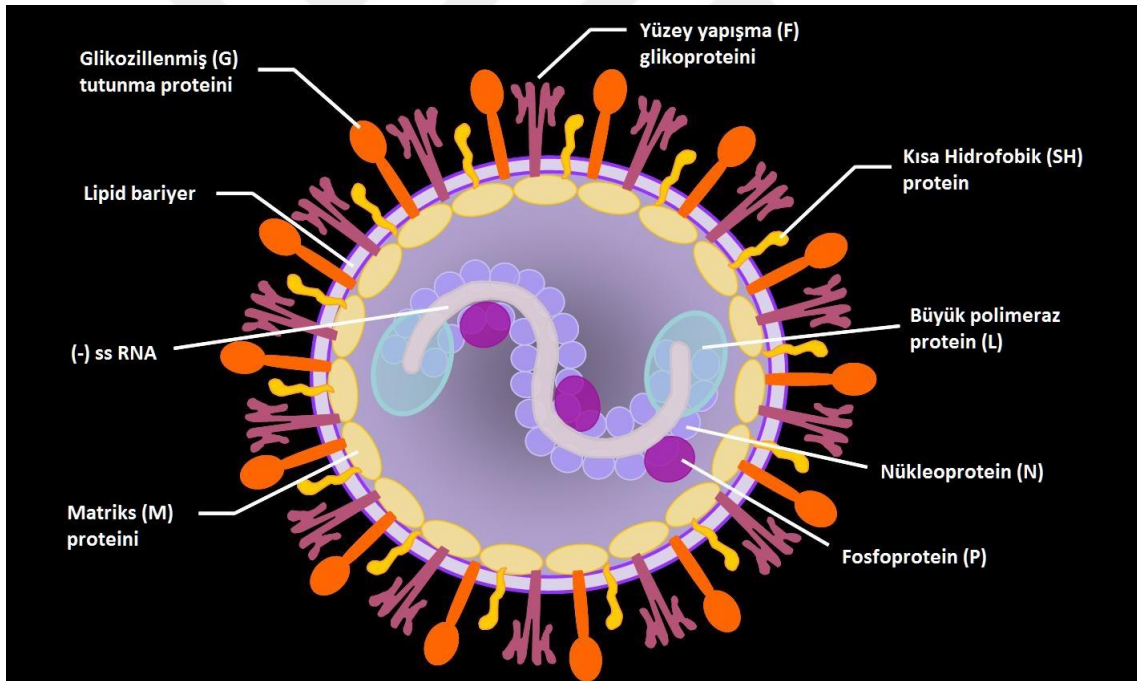
3.1.2. Sınıflandırma

İnsan RSV'si Uluslararası Virüs Taksonomi Komitesi (UVTK) sınıflamasına göre; Mononegavirales takımının Pneumovirinae ailesinin Orthopneumovirüs cinsleri arasında Bovine respiratory syncytial virüs ve Murine pneumonia virüs ile birlikte yer almaktadır (16).

3.1.3. Virüsün mikrobiyolojik özellikleri

RSV, segmentsiz, tek zincirli, negatif polariteli RNA virüsü olup lipid yapılı bir zarfın içindeki nükleokapsitten oluşur. Pleomorfik yapısı nedeniyle sferik ve filamentöz şekillerde bulunabilir. Viral nükleokapsidi 11 proteini kodlayan tek zincirli negatif-sense RNA genomu ve kodladığı viral proteinlerden oluşur. Bu proteinler:

- RNA-bağımlı RNA polimeraz kompleksi (nukleoprotein (N))
- Fosfoprotein (phosphoprotein, P)
- Büyük polimeraz protein (large, L),
- Düzenleyici protein (M2-1, M2- 2)
- Matriks (M) proteini,
- Yüzey yapışma (fusion,F) glikoproteini,
- Glikozillenmiş (G) tutunma proteini
- Kısa (short) hidrofobik (SH) protein
- Yapısal olmayan (nonstructural, NS-1, NS-2) proteinler olarak sıralanabilir (17).



Şekil 1: RSV partikül şeması (17).

3.1.4. Virüsün dirençliliği

Çevresel değişimlerden en çok etkilenen virüslerden biri olan RSV,

- 55°C'ye beş dakika maruziyet sonrasında sadece %10'u canlı kalabilir

- Oda sıcaklığında 48 saat sonra enfektivite %10'a düşer
- +40C'de 7 gün sonra ise enfektivite % 1'e düşer
- Her dondurma-çözdürme sonrasında enfektivitesi yaklaşık % 90 etkilenir
- Zayıf asit ortam ve optimal 7.5 pH'da dayanıklıdır
- Eter, kloroform ve çeşitli deterjanlar ile (%0.1'lik sodyum deoksikolat, sodyum dodesil sülfat ve triton -100) RSV çabuk inaktive olmaktadır.
- RSV'nin canlılığı kısmen ortamın nemine de bağlıdır
- Oda sıcaklığında gözeneksiz yüzeylerde (masa, stetoskop vb.) 3-30 saat canlılığını sürdürebilir
- Gözenekli yüzeylerde (giysi veya kağıt gibi) canlı kalma süresi 1 saatten azdır.
- Kişiden kişiye değişebilmekle beraber ellerdeki enfektivitesinin genellikle 1 saatten az olduğu gösterilmiştir (18, 19).

3.1.5. Epidemiyoloji

RSV sütçocuğu ve küçük çocuklarda bronşiolit ve pnömoninin dünyadaki en yaygın nedenidir. Her yıl kış ve ilkbahar başında salgınlara yol açmaktadır. Bu salgınlara "RSV mevsimi" olarak adlandırılan ve genellikle sonbahar sonu ilkbahar başı arasındaki 4 aylık dönemde sürmektedir (20).

RSV genelde 2 yaş altındaki çocuklarda primer enfeksiyon olarak ortaya çıkar. Bebeklerin 2/3'ünü yaşamın ilk yılında enfekte eder ve buna bağlı olarak bebeklerin %95'i 2 yaşına kadar seropozitif hale gelir ve erişkinlerin ise %100'ünde seropozitiflik saptanır. Bağışıklık tam olmadığı için her yaşta RSV ile tekrar enfeksiyon görülebilmekle birlikte artan yaşla beraber enfeksiyon daha çok üst solunum yoluna sınırlı kalmaktadır (21).

RSV için yüksek risk taşıyan gruplar şöyle sıralanabilir;

- Prematüre bebekler,
- Bronkopulmoner displazililer,
- Konjenital veya kazanılmış immün yetmezliği olanlar,
- Hematolojik maligniteli olan çocuklar,

- Kemik iliği ve organ transplantasyonu yapılanlar,
- Kistik fibrozisli çocuklar,
- Evde oksijen tedavisi alan hastalar,
- Nörolojik ve metabolik problemi olan çocuklar

RSV için yüksek risk oluşturan diğer durumlar arasında; erkek cinsiyet, 6 haftalıktan küçük olma, anne sütü almama, anneden geçen antikorların düşük düzeyde olması, kış ayları (özellikle toplu yaşamaya bağlı), günlük bakım yetersizliği, düşük sosyoekonomik durum, beslenme yetersizliği, kalabalık yaşam koşulları, sigara dumanına maruziyet (pasif içicilik) ve bakıcı tarafından yetiştirilme sayılabilir (22).

Enfeksiyonun ciddiyeti hastadan hastaya değişmektedir. 6 aydan küçük bebeklerde RSV'e bağlı bronşiolit ve pnömoni gibi tablolar çok ciddi olabilmekte ve tedavi edilmeyen olgularda yüksek mortalite ile seyretmektedir. Büyük çocuk ve yetişkinlerde ise RSV enfeksiyonu reenfeksiyon şeklinde olmasından dolayı daha nadir ve hafif olarak seyretmektedir. Bebekler de ilk yılda değişik semptomlarla reenfeksiyon tablosunda gelebilir. Reenfeksiyon konağın tam oluşmayan antikor yanıtından kaynaklanmaktadır (22, 23).

Bulaş süresi 3-8 gün olarak belirtilen RSV'ün küçük bebek ve immün sistemi baskılanmış olgularda bulaş süresinin 3-4 haftaya kadar uzayabildiği bildirilmiştir. İnkübasyon periyodu ise 2-8 gün arasında değişir. Sıklıkla 4-6 gün içinde gözlenir (24).

3.1.6. Patogenez

RSV ilk önce nazofarenks epiteline yerleşir ve orada hızla çoğalır. Oradan solunum salgılarıyla alt hava yollarına yayılır. İmmunitesi sağlam olan olgularda solunum yolunda sınırlı kalır (25). İmmun sistemi sağlam olmayan olgularda ise hastalığın yayılımından enfekte olmuş monosit ve makrofajlar sorumludur. RSV bronşiolitinde peribronşiyal lenfosit infiltrasyonu, ödem, bronşiol epiteline çoğalma ve nekroza gidiş görülür. Nekroze olarak dökülen epitel ve ortaya çıkan mukus bebeklerin küçük bronşiol lümenini tıkar. Tıkanmaya bağlı olarak pulmoner hava akımında dirençte artış olur. Bu direnç toraks basıncının en yüksek olduğu ekspiryumda en fazla kendini gösterir. Kısmi olan hava yolu tıkanıklığı, ekspiryumda gözlenen artmış direnç

nedeniyle de hava hapsi ve aşırı havalanma meydana gelir. RSV bronşiyal siliyer yapıya önemli derecede zarar vererek hava yollarındaki debrisin temizlenmesini bozar. Meydana gelen olaylar klinik olarak karşımıza, burun kanadı solunumu, subkostal çekilmeler ve ekspiryumda uzama, dinlemekle hışıltı ve krepitasyon, akciğer görüntülemesinde ise aşırı havalanma, peribronşiyal kalınlaşma ve atelektazi şeklinde çıkar (26).

Konağın RSV'nin respiratuvar sistemde replikasyonunu sınırlama ve elimine etme kapasitesi, hastalığın şiddetini belirler. Sağlam konakta viral saçılım hastaneye başvurunun ardından azalma gösterirken immün baskılanmış bireylerde ise aylarca devam edebilir.

3.1.7. Bağışıklık

RSV enfeksiyonuna karşı doğal olarak kazanılan immünite tam değildir. Bu yüzden de reenfeksiyonlar sıklıkla olur. Primer enfeksiyondan sonra, şiddetli ASYE nadiren oluşur (17). Büyük çocuklar ve yetişkinler de RSV enfeksiyonuna karşı tam bağışıklığa sahip değildirler. Klinik, genellikle soğuk algınlığı şeklindedir. bu yaş gruplarında geçirilen enfeksiyonlar genellikle reenfeksiyon şeklindedir (13). Enfeksiyona karşı Humoral immünite reenfeksiyonların önlenmesi ve şiddetinin azaltılmasında, hücresel immünite ise hastalığın patogeneğinde, var olan enfeksiyonun durdurulması ve iyileşmesinde önemlidir (27).

3.1.8. Klinik Tanı

Virüslerin çoğu benzer klinik belirtilere yol açtığından sadece fizik muayene ile RSV enfeksiyonu tanısının konulması imkansızdır. Altı aydan küçük bebeklerdeki tüm bronşiolit veya bronkopnömoni vakalarında RSV enfeksiyonundan şüphelenilmelidir. Çünkü altı aydan küçük bebeklerde bronşiolite en fazla sebep olan virüs RSV'dir (28).

3.1.9. Laboratuvar Tanısı

Burun, boğaz ve nazofarenksten sürüntü, aspirasyon veya yıkama yöntemleriyle alınan solunum yolu epiteli örnekleri RSV enfeksiyonunun tanısı için kullanılabilir.

Viral enfeksiyonların tanısında "altın standart" olarak tanımlanan en duyarlı ve en özgül yöntem hücre kültüründe izolasyondur. Fakat hücre kültüründe virüsün

üretilmesi 3-7 gün alması ve duyarlılığı RSV'nin labilitesinden etkilenmesi nedeniyle yanlış negatif sonuçlar verebilmektedir. Bu yüzden de virüsün canlılığına bağlı olmayan ve hızlı sonuçlar veren yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemler, nazofaringeal sekresyonlarda canlı ya da canlılığını kaybetmiş virüsün antijenini saptayan Direkt Floresan Antikor (DFA) ve Enzim Immünoassay (EIA) yöntemleridir. Direkt floresan antikor (DFA) testleri respiratuar sekresyon örneklerinin bir lama yayılıp tespit edildikten sonra indirekt veya direkt floresan antikor boyaıyla boyanıp floresan mikroskopla değerlendirilmesine dayanır. EIA yönteminde respiratuar sekresyon örneğinde virüs antijeni var ise renk değişikliği olur ve pozitif sonuç olarak değerlendirilir (29). Hızlı antijen yakalama teknikleri gibi 30 dakikadan daha kısa sürede uygulanan metodlar bugün mevcuttur. Bu testlerin, duyarlılık ve özgüllük değerleri %90'ın üzerindedir ve birçok klinik laboratuvar tarafından tespit süresi 4 günden 2 haftaya kadar varan kültür yöntemleri gibi tanı metodlarının dayanak noktası haline gelmiştir. Hastalığın sık görüldüğü mevsimler olan sonbahar sonu ve ilkbahar başında testin pozitif prediktif değeri yüksek iken nadir görülen aylarda yalancı pozitiflik oranı yüksektir (30, 31). Son yıllarda kullanılmaya başlanan gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu ise nazofaringeal sekresyonda viral RNA saptanması yöntemine dayanır ve %97.5 sensitivitesi vardır (32).

3.1.10. Klinik

RSV; 2 yaşından küçük çocuklarda birkaç farklı, fakat bazen üst üste binen klinik sendromlara neden olabilir. RSV enfeksiyonun şiddeti hafif hastalıktan, yaşamı tehdit eden ciddi hastalığa kadar değişir. RSV Akut bronşiolit, pnömoni ve üst solunum yolu enfeksiyonuna neden olur ve virüsün yol açtığı pnömoni ile bronşioliti ayırmak zordur çoğu zaman da iki klinik sendrom birlikte görülmektedir. Her iki klinik durumda da wheezing, ronküsler, raller ve akciğer grafisinde infiltrasyon saptamak mümkündür. İnfiltrasyon bronşiolitte atelektaziye, pnömonide enflamasyona bağlıdır ancak bunlar genellikle ayrılamaz.(33) RSV'e bağlı ASYE'lerinde akciğer grafisinde çeşitli bulgular olabilir, en tipik olan interstisiyel infiltrasyon ve havalanma fazlalığıdır. RSV enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatırılan bebeklerin %50'den fazlasında havalanma fazlalığı bulunur, genellikle birlikte peribronşial kalınlaşma vardır. Ancak %15 olguda havalanma fazlalığı tek başınadır, %20-25 olguda ise konsolidasyon bulunur, sıklıkla sağ üst veya orta

lobda subsegmental infiltrasyon vardır (19, 34). Plevral efüzyon çok nadir gelişebilir. Havalanma fazlalığı ve sağ üst veya orta lobda konsolidasyon gibi bazı bulgular RSV enfeksiyonunu düşündürmesine rağmen diğer virüsler veya bakterilerle olan enfeksiyondan radyolojik ayırımı yapılamaz. Rutin laboratuvar testleri tanıda değersizdir. Beyaz küre sayısı normal veya yüksektir, lenfosit hakimiyeti beklenir, ancak akut strese bağlı olarak da sola kaymalar olabilir (19,34).

3.1.11. Tedavi

RSV ile oluşan ASYE'lerin tedavisinde destekleyici tedavi çok önemlidir. Bir çok hastada da kendi başına yeterlidir. Destek tedavi olarak da :

- Hipoksik olan bebeklere nemli oksijen verilmesi
- Beslenme güçlüğü ve takipne nedeniyle olan sıvı kayıpları dikkate alınarak intravenöz yolla hidrasyonun sağlanması
- Daha rahat soluk alıp vermesini sağlamak için bebeğin başının 10-30 derece destekli olacak şekilde yatırılması örnek olarak verilebilir (35).

RSV'ün rutin tedavisinde inhale bronkodilatatörlerin kullanımı önerilmemekle birlikte ağır hastalık durumunda (persistan solunum eforunu gösteren taşipne, burun kanadı solunumu, yardımcı solunum kaslarının kullanımı, iç çekme, hipoksi, apne) düşünülebilir. Tedavide kullanılabilecek çeşitli bronkodilatatörler ; nebülize albüterol ve salbütamol (β -adrenerjik reseptör agonistleri), nebülize ipatropium bromide (antikolinergik aerosol) olarak belirtilebilir (36). Bronşiolit tedavisinde steroidler önerilmemektedir (37). Nebulize ribavirin tedavisinin ise RSV enfeksiyonlarının bir çok bebekte kendi kendini sınırlayan bir seyir izlemesi ve tedavinin maliyetli olması nedeniyle yalnızca şiddetli RSV enfeksiyonu olan immünyetmezlikli olgularda kullanımını önermektedir (38). Aerosolize ribavirinin dozu ve uygulanması; 20mg/ml konsantrasyonda hazırlandıktan sonra günde 12-22 saat süreyle, küçük partikül eneratör ile, 3-6 gün süreyle verilmesi şeklindedir (39).

3.1.12. Korunma

RSV'e bağlı alt solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisi aslında sadece destekleyici tedavidir. Bu nedenle tedaviden ziyade hastalığın kontrolünde korunma önem kazanmaktadır . Bu nedenle RSV yayılımını önleyebilmek için iyi el hijyeni,

hastalara damlacık izolasyonu yapılması, ellerin antiseptik solüsyon ile yıkanması, aynı şekilde kontamine olan yüzeylerin temizlenmesi, eldiven, önlük, maske ve gözlük kullanılması gibi belli başlı temas izolasyonu önlemleri alınmalıdır (40, 41).

Palivizumab rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen RSV'nin F proteininin A epitopuna karşı geliştirilmiş monoklonal bir antikordur. Ağır RSV enfeksiyonu için risk grubundaki çocuklara (Örneğin gestasyonel yaşı 29 haftadan küçük tüm prematüreler, 32 haftadan küçük ve kronik akciğer hastalığı olan prematüreler, konjestif kalp yetmezliğine veya pulmoner hipertansiyona neden olan konjenital kalp hastalığı gibi) önerilmektedir (42).

3.2. Adenovirüs

3.2.1. Tarihçe

İlk kez 1953'de insan adenoid dokusundan izole edilmiş zarfsız, çift zincirli bir DNA virüsüdür. İzolasyonlarından kısa bir süre sonra adenovirüslerin çocuklar ve askere alınan bireyler arasında daha sık olmakla birlikte, tüm bireylerde çeşitli enfeksiyonlara yol açtığı saptanmıştır (43). Adenovirüsler; epiteloid hücrelerde akut litik enfeksiyon oluşturmalarının yanı sıra lenfoid hücrelerde latent olarak kalma, hayvanlarda tümör oluşturabilme, hücre kültürlerinde transformasyon meydana getirme kapasitesine sahip olmaları nedeniyle moleküler biyolojinin de araştırma konusu olmuşlardır. 1960'ların ortalarında bazı adenovirüslerin hayvanlarda tümör gelişimine neden oldukları saptanmış ve sonrasında bu alanda birçok çalışma yapılmıştır. Ancak virüsün insanda kanserle bağlantısı ikna edici bulunmamıştır (43). Bölünmekte olan ve bölünemeyen hücreleri kapsayan geniş konak hücre spektrumuna sahip olmaları, hazırlanmaları ve saflaştırılmaları görece kolay olması nedeniyle günümüzde gen tedavilerinde vektör olarak kullanımları da oldukça yaygındır (44).

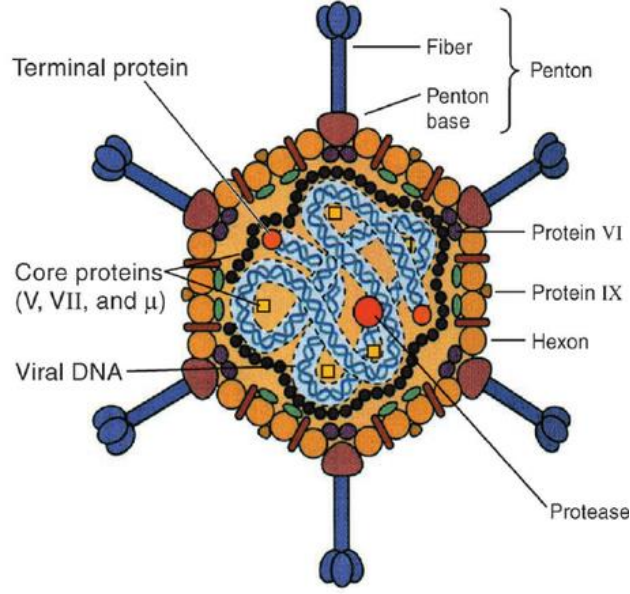
3.2.2. Sınıflandırma

İnsan adenovirüsleri, Adenoviridae ailesinde Mastadenovirüs cinsinde yer alan zarfsız, çift zincirli DNA virüsleridir. Virionda yer alan yapısal proteinlerin büyüklüklerine ve viral genomun DNA homologisine göre bilinen tüm insan adenovirüsleri A'dan G'ye kadar 7 alt cinse ayrılmıştır (45).

- Alt cins A'da, tip 12, 18 ve 31 yer alır. Tümü sağlıklı kişilerin dışkılarından izole edilebilir. Tip 31 bağışıklık yetersizliği olan kişilerden ve diyareli çocuklardan izole edilebilir.
- Alt cins B1'de, tip 3, 7, 16, 21 ve 51 yer alır. Bu gruptakiler özellikle solunum yolu enfeksiyonu salgınlarından sorumludur. Bu tipler diyare de dahil sistemik enfeksiyona yol açabilirler.
- Alt cins B2'de, tip 11, 14, 34 ve 35'den oluşur. Üriner sistemin persistan enfeksiyonlarına yol açarlar. Tip 14 ve 11 solunum yolu enfeksiyonu salgınlarına yol açabilir.
- Alt cins C'de, tip 5 ve 6 yer alır. Lenfoid dokuda yıllarca kalıp intermitan olarak dışkıyla atılırlar.
- Alt cins D, göze tropizmi ile karakterizedir ve bu alt cinsde 30 serotip yer alır. Serotip 8, 19 ve 37 akciğer enfeksiyonları ve sporadik keratokonjunktivit etkenidirler
- Alt cins F'de, tip 40 ve 41 yer almaktadır ve enterik adenovirüslerdir, uzun süren infantil diyareden sorumludur (46, 47).

3.2.3. Virüsün mikrobiyolojik özellikleri

Adenovirüsler orta büyüklükte, 70-90 nm çapında, zarfsız, ikozahedral yapıda çift zincirli DNA içeren virüslardır. Virion 252 kapsomerden oluşur ve bu kapsomerlerden 240'ı hekzon adı verilen eşkenar üçgen yüzleri, 12'si ise penton adı verilen köşeleri oluşturur. Penton kapsomeri köşede bulunan kapsomer alt yapısı "penton baz" ve bunlardan çıkan uzantı "fiber" olarak adlandırılan 2 yapısal kısımdan oluşur. Virüsün hücreye bağlanmasını fiber yapısı sağlar. Adenovirüslerin dış yüzeyinde bulunan yapısal elemanlar antijenik yapı olarak da farklıdır. Hekzon antijenleri gruba özgüdür, penton antijenleri ise tüm adenovirüsler için ortaktır. Fiber antijenleri ise serotipe özgüdürler ve hemagglütinasyondan sorumludurlar (48).



Şekil 2: Bir adenovirüs partikülünün, polipeptit bileşenleri ve genomunun mevcut anlayışına dayanarak şematik gösterimi(49).

3.2.4. Virüsün dirençliliği

İnsandan-insana başlıca solunum yoluyla ve fekal-oral kontaminasyonla bulaşan virüsün hayvan rezervuarı yoktur. Virionlar ;

- Kuruluğa dayanıklıdır
- Deterjanlara dayanıklıdır
- Gastrointestinal sekresyonlara (asit, proteaz ve safra) dayanıklıdır
- Oda ısısında 3 haftaya kadar enfeksiyöz kalabilirler
- 56°C’de 30 dakikada inaktive olur
- 0.5 µg/ml konsantrasyondaki serbest klor varlığında 1 dakikada inaktive olur
- ultraviyole ışınlaması ile 1 dakikada inaktive olur
- %70 etanolla 1 dakikalık muamele ile inaktive olur (50, 51, 52).

3.2.5. Epidemiyoloji

Tüm dünyada adenovirüs enfeksiyonları endemik, epidemik veya sporadik olarak tüm yıl boyunca (kış ve bahar aylarında daha sık) ve her yaşta görülebilmektedir. Tüm akut ishalleri enfeksiyonların %5-15’i, akut solunum yolu enfeksiyonlarının %2-3’ü

adenovirüslara bağlıdır (53). Adenovirüslerle ilişkili üst solunum yolu enfeksiyonları soğuk algınlığı, farenjit ve tonsillit şeklinde görülmekte olup, özellikle 1'den 7'ye kadar olan serotiplerle ilişkilidir. Adenovirüs enfeksiyonuna bağlı sık olarak bronşit, bronşiolit ve pnömoni gibi alt solunum yolu enfeksiyonları komplikasyon olarak görülebilmektedir. Özellikle toplu yaşam koşullarında (yenidoğan üniteleri, kreş, okul, yurt, askeri birlik gibi) salgınlara neden olabileceği bilinmektedir. Bu salgınlardan sık olarak özellikle 3, 4, 7 ve 21 serotipleriyle ilişkili bulunmuştur (43).

Özellikle 6 ay-5 yaş arasındaki çocuklarda enfeksiyon görülme sıklığı artmıştır. 6 - 12 ay arası çocukların %33'ü ve 5 yaşındaki çocukların %75'i virüsle en az bir kez karşılaşmıştır (48, 53, 54).

3.2.6. Patogenez

Genellikle damlacık yoluyla bulaşan ve orofarinks epitel hücrelerini enfekte eden virüsler burada replike olarak enfeksiyona yol açarlar. Ardından da lokal yayılımla tüm solunum yolu hücrelerini enfekte edebilirler. Diğer bir bulaş yolu da kontamine olmuş olan el veya aletlerle solunum, göz, sindirim ve idrar yolları muköz membranları enfekte olabilir (55).

İnkübasyon periyodu 2-15 gün arasında değişmekle beraber ortalama 10 gündür (48). Adenovirüsler hücrelerde litik (mukoepitelyal hücrelerde), latent (lenfoid ve adenoid hücrelerde) ve transformasyona neden olan (farelerde, insanda yok) enfeksiyonlar oluşturabilirler.

Adenovirüs enfeksiyonlarında bölgesel lenf nodu tutulumu sıktır ve buna bağlı olarak lenfadenopati görülmektedir (55). Akciğerlerde histopatolojik olarak yaygın interstisyel pnömoni; bronş epitellerinde nekroz, mononükleer hücre infiltrasyonları; mukoz glandlarda fokal nekroz ve hyalen membran oluşumu gözlenir (48, 54).

3.2.7. Klinik tanı

Klinik olarak diğer viral ve bakteriyel enfeksiyonlardan ayırımı zor olduğu için tanıda laboratuvar testlerine ihtiyaç vardır.

3.2.8. Laboratuvar tanısı

Tanıda altın standart yöntem hücre kültürü olarak kabul edilmektedir. Serotip 40-41 hariç tüm adenovirüs serotipleri hücre kültürlerinde kolayca ürer ve sitopatik etki

oluşturur. Diğer tanı yöntemleri arasında adenovirüs antijeninin immüno floresan antikor (IFA) ve enzim immünoassay (EIA) yöntemleri ile gösterilmesi sayılabilir. PCR yöntemi kullanılarak duyarlılık bir viral DNA kopyasına kadar indirilebilmektedir (56).

Solunum ve gastrointestinal enfeksiyonların tanısında direkt antijen saptanması yaygın şekilde kullanılmaktadır. Adenoviral solunum yolu enfeksiyonlarının tanısında da antijen tespiti yapılabilmesine karşın bu yöntemlerin duyarlılığı diğer solunum yolu virüslerine göre daha düşüktür (%40-60) (57). Ancak örneğin değerlendirilmesini kolaylaştıran ve hücre yeterliliğini arttıran sitosantrifügasyon yöntemi kullanılarak daha yüksek (%70-75) duyarlılık elde edilebilir (58, 59). En iyi duyarlılık için hastalığın başlangıcından itibaren 4-5 gün içinde örnek alınmalıdır

Enterik adenovirüsler kültürde iyi üremediğinden tanıda antijen saptanması daha geniş yer bulmuştur. Bunun için genellikle lateks, immünokromatografi veya enzim immünoassay yöntemlerinden yararlanılır. İmmünokromatografi yönteminde, örnek membran strip boyunca lateral olarak göç eder, antijen virüs spesifik antikorlara bağlanır ve dakikalar içinde renkli çizgi gelişir. Az sayıda örnek için uygundur ve 5-10 dakikada sonuç verir. Enterik adenovirüslerin tanısında kullanımı yaygın olup duyarlılığı ve özgüllüğü oldukça yüksektir (%93-%100) (60). İmmünokromatografi yönteminin solunum yolu örneklerinde adenovirüslerin tanısında kullanımıyla ilgili yapılan çalışmalarda duyarlılığı ve özgüllüğü %72-90 ve %100 bulunmuştur (61, 62).

3.2.9. Klinik

Adenovirüslerle ilişkili hastalıklar değişen geniş bir spektruma sahiptir. Bunun temel belirleyicisi ise serotiplere ve doku tropizminin değişmesidir. İnsanlarda genellikle solunum yollarını, gastrointestinal sistemi ve gözü etkilerler. Fakat diğer organları da (idrar yolları, kalp, merkezi sinir sistemi, karaciğer, pankreas ve genital sistem) tutabilirler. Oluşturduğu başlıca klinik tablolar arasında;

- Akut Febril Farenjit

Bebek veya küçük çocuklarda sık gözlenen farenjit yada tonsillit şeklinde karşımıza klinik tablodur. Genellikle adenovirüs tip 1, 2, 3, 5, 6 ve 7 sorumludur (46, 63).

- Faringokonjunktival ateş

Akut febril farenjit tablosuna konjonktivit de eklenmesiyle gelişir. Çocuklar arasında zaman zaman epidemiler halinde görülür. Adenovirüs tip 3 ve 7 (tip 4, 14 daha az) faringokonjunktival ateşe sebep olmaktadır (46).

- Akut solunum yolu hastalığı

Akut trakeobronşit ve pnömoni ile karakterizedir. Kalabalık ve yoğun yaşamın olduğu yerler dışında erişkin yaş grubunda pek sık enfeksiyon etkeni değildir (3). Pnömoni genellikle enfeksiyonun komplikasyonu olarak karşımıza çıkar. Akut solunum yolları hastalığına tip 3, 4, 7, 14 ve 21 neden olabilir (64).

- Göz enfeksiyonları

Adenovirüsler akut konjunktival enfeksiyonların en yaygın sebebidir. Dört adet sendroma yol açar: Akut folliküler konjonktivit, epidemik keratokonjonktivit, faringokonjunktival ateş ve respiratuvar hastalıklarla ilişkili olarak ortaya çıkan konjonktivit.

- Gastrointestinal system hastalıkları

Çocuklardaki gastroenteritlerin rotavirüslardan sonra ikinci sıklıkla viral etkeni adenovirüslardır. Sıklıkla tip 40 ve 41 (nadiren 31) etken olarak karşımıza çıkar (48, 53).

3.2.10. Tedavi

Tedavide spesifik bir antiviral ilaç yoktur. Genellikle kendiliğinden iyileşmesi sebebiyle semptomatik tedavi yeterlidir. İmmünyetmezlikli hastalarda adenovirüs enfeksiyonu çok çeşitli klinik tablolarla prezente olabilir (65). Bu hasta grubunda hastalık tablosundan virüsün endojenöze reaktivasyonu sorumludur. Persistan adenovirüs enfeksiyonu ve viral persistansın mekanizması bilinmemektedir, ancak tonsillerde bulunan CD4 lenfositlerinde adnovirüsler uzun süre saptanabilmektedir (66).

Gerek solid organ gerekse de kemik iliği nakli olan hastalarda adenovirüs enfeksiyonların spektrumu, asemptomatik yayılımıdan fatal dissemine hastalığa kadar değişebilmektedir (67). Hastalık transplant alıcısı hastadaki latent enfeksiyonun reaktivasyonu şeklinde gelişebileceği gibi, donör organa bulaşmış enfeksiyonun reaktivasyonu şeklinde olabilir (68).

Adenovirüs enfeksiyonlarında antiviral tedavi genellikle immüno Kompromize hastalarda ve ciddi hastalık tablosunda düşünülmektedir. Antiviral tedavinin gerçek faydasını gösteren kontrollü çalışmalar yoktur. Adenoviral ajanlar içerisinde en sık kullanılan ajan cidofovir'dir. Cidofovir'in gansiklovir'e göre adenovirüse daha etkin olduğu görülmektedir (69). Gansiklovir ve ribavirin'in de sınırlı da olsa adenovirüse etkili olduğu görülmektedir ancak doğrulayan çalışmalar vaka sunumları ile sınırlıdır (70, 71).

3.2.11. Korunma

Adenovirüs enfeksiyonlarından ve daha da önemlisi salgınlardan korunmanın en güzel yolu kalabalık yaşam alanları, ortak kullanılan tıbbi aletler veya eşyalar ve havuzların hijyenik koşullara uygun olmasının sağlanmasıdır.

3.3. Influenza

3.3.1. Tarihçe

Hipokrat tarafından ilk kez M.Ö. 412 yılında grip benzeri hastalık tanımlanmıştır. İlk bilinen grip pandemisi ise 1580 yılında yaşanmıştır ve kaydedilen 31 influenza pandemisi vardır. Büyük olan pandemiler arasında;

- İnfluenza A virüsünün H₁N₁ alttipinin 1918'de yol açtığı "İspanyol gribi" denilen ve milyonlarca ölüme sebep olan pandemi
- A/H₂N₂ alttipinin sebep olduğu 1957'deki "Asya gribi" denilen pandemi
- H₃N₂ alttipinin sebep olduğu 1968'de "Hong Kong gribi" denilen pandemi
- H₁N₁ alttipinin sebep olduğu 1977'de "Rus gribi" denilen pandemi
- A/H₁N₁ alttipi yirmibirinci yüzyılın ilk pandemisine 2009'da sebep olmuştur ve domuz orijinlidir (72, 73).

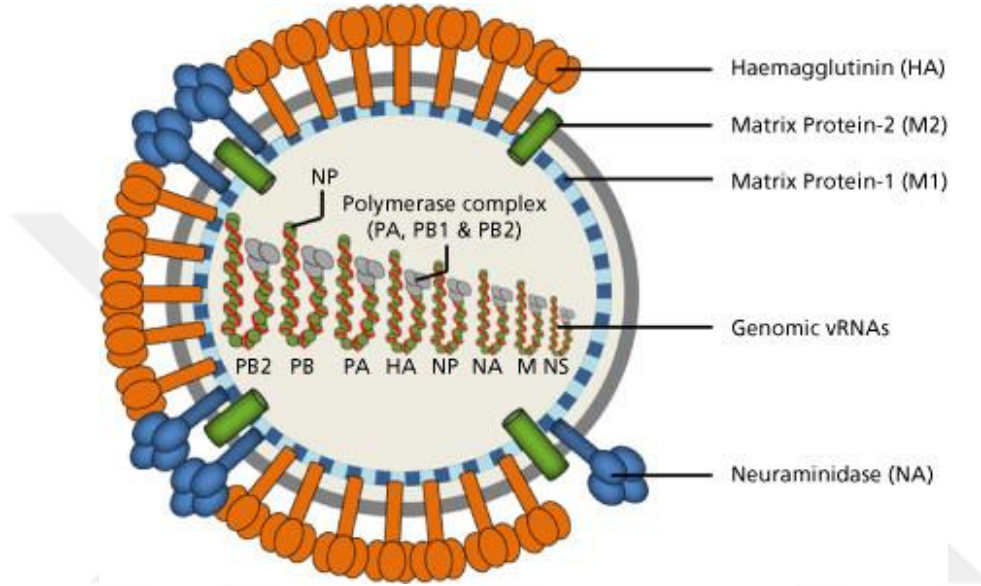
3.3.2. Sınıflandırma

İnfluenza Orthomyxoviridae ailesinde İnfluenzavirüs A, B, C olarak İsavirüs, Quaranjavirüs ve Thogotovirüs ile birlikte yer almaktadır (74).

3.3.3. Virüsün mikrobiyolojik özellikleri

İnfluenza virüsleri; zarflı, negatif polariteli ve tek sarmallı bir genomu olan RNA virüsüdür. Virüsün 8 RNA segmenti 11 adet protein kodlamaktadır. Be proteinler

içinde Hemaglütinin(HA) ve nöraminidaza(NA) major antijenik determinanti oluştururlar. İnfluenza A virüsünün 16 HA ve 9 NA alttipi vardır ve sınıflama temel olarak bunlara göre yapılır. Tutunma, viral HA konak hücre yüzeyindeki sialik aside bağlanmasıyla olur. NA ise virüsün konak hücresine bağlanmasını kolaylaştırır ve olgun virüsün hücreden tomurcuklanmasında rol alırlar (75).



Şekil 3: İnfluenza viral parçacık şematik diyagramı (76).

İnfluenza virüsünün antijenik farklılıkları, HA ve NA yüzey glikoproteinlerdeki aminoasit dizilimindeki değişime bağlıdır. HA ve NA'a karşı gelişen antikorlar spesifik influenza suşuna karşı bağışıklık sağlar. HA ve NA genlerinde nokta mutasyonla alt tipte değişiklik olmadan antijende minör değişiklikler oluşması antijenik drift olarak isimlendirilir. Hem İnfluenza A ve hem de İnfluenza B virüste oluşur. Bu nedenle kişiler influenza virüs ile bir çok kez enfekte olabilmektedir. Antijenik shift ise insan ve hayvan influenza virüsleri arasında gen segmentlerinin yeniden yapılandırılması (reassortment) veya nokta mutasyonu sonucu yeni bir alt tipin oluşmasıdır. Antijenik shift sadece influenza A virüsünde gözlenir. Meydana gelen değişim yüzünden toplumda virüse karşı immun yanıt olmaması nedeniyle pandemiler meydana gelir (77, 78, 79).

3.3.4. Virüsün dirençliliği

Virüsün dış koşullara direncine bakacak olursak;

- Plastikte, çelikte : >24-48s
- Kumaş, kağıtta : 8-12s
- Ellerde : 5dk canlı kalabilmektedir.

3.3.5. Epidemiyoloji

İnfluenza genellikle kış aylarında salgınlara yol açsa da yıllık kış salgınları dışında da influenza enfeksiyonları görülebilir. Tek bir pandemide popülasyonun %50'si enfekte olabilir ve influenza nedeniyle gerçekleşen ölümler beklenen sayının üstünde olabilir.

Dünya'da görülen önemli pandemiler; 1889, 1918, 1957 ve 1968'de gerçekleşmiştir. Amerika'da 1957 pandemisi 66.000 ölüme sebep olmuştur. En kötü geçen pandemi 1918 pandemisi olarak tarihe kaydedilmiş olup Amerika'da 675.000 ölüme neden olmuştur. Dünya genelinde ise 40 milyon insan ölmüştür (80).

İnfluenza B virüsü ise peryodik olarak büyük epidemilere neden olmakta, fakat pandemi gerçekleştirilememektedir.

İnfluenza C virüsleri ise endemik ve sporadik orta şiddette hastalığa neden olmaktadır.

İnfluenza ılıman iklimlerde her yıl özellikle kış aylarında salgınlara neden olmaktadır. Epidemiyolojik patern Hemagglutinin ve nörominidaz yüzey proteinlerindeki değişimleri yansıtmaktadır. Yayılımı, süreyi ve salgının ciddiyetini ise popülasyonun duyarlılığı belirler.

Dünya Sağlık Örgütü influenza aktivitesini tüm dünyada monitorize etmektedir.

Hastalık insandan insana solunum sekresyonları veya kontamine objelerle bulaşmaktadır (81, 82). İnkübasyon periodu genellikle 1-4 gündür (ortalama 2 gün) (83). İnfluenza A yayılımı hastalığın ilk 24-48 saatinde pik yapar ve sonrasında azalmaya başlar, genellikle 5-10 gün sonra solunum sekresyonlarında çok az tespit edilebilir ya da edilemez (84, 85, 86, 87). İnfluenza B yayılımı ise bimodal patern gösterir; semptomların başlangıcından önceki 48 saat ile 24-48 saat sonrası pik yapar (87). Bu da kişilerin semptomlarının başlamadan da bulaştırıcı olabileceğini

göstermektedir. Altta yatan immünyetmezliği olanlarda bulaştırıcılık süreleri uzayabilmektedir.

Onsekiz yaş altı çocuklarda influenza atak hızı yıldan yıla değişmekle beraber tipik influenza sezonunda %10-40 arasında seyreder (83). Çocuklarda influenza virüs enfeksiyonları artmış hastane başvurularına, hastane yatışlarına, antibiyotik tüketimine neden olmaktadır. Ayrıca çocuğun ve ebeveyninin sırasıyla okul ve iş günü kaybına yol açmaktadır (88, 89, 90).

Hastalık yükünün çok fazla olması, 6 aydan büyük çocuklarda aşılama ile, 2 yaşın altındaki çocuklarda, hastabeye yatırılan ciddi hastalık tablosu olanlarda ve altta yatan hastalığı olanlarda erken antiviral tedavinin gerekliliğini göstermektedir.

ABD’de her yıl değişmekle birlikte influenza ilişkili hastane başvuruları 6-29/100 oranında gözlenmektedir (89, 97). Beş yaş altı çocuklarda influenzaya bağlı hastane yatış oranları 5-17 yaş arası çocuklara göre daha fazladır (98). 2004-2012 yılları arasında, ABD’de 19 yaş altı çocuklarda influenzaya bağlı ölüm oranı 100.000’de 0.05-0.38 olarak saptanmıştır (102).

İnfluenzaya bağlı ölüm için artmış risk faktörleri arasında şunlar bulunmaktadır ;

- Hastalığın daha ağır geçirilmesine neden olan altta yatan tıbbi sorunlar,
- Beş yaşın altında olmak (özellikle 6 ayın altında olmak),
- *Staphylococcus aureus* veya *Streptococcus pneumoniae* ile ko-enfeksiyon durumu, sayılabilir. (91, 92, 93, 94, 95, 96).

Unutmamak gerekir ki, altta yatan sorunu olan hastalarda artmış mortalite riskinden bahsedilse de, hastaların %40’ında risk faktörlerinin olmadığı da görülmüştür (102).

3.3.6. Patogenezi

Üst solunum yolunda epitelyumda influenza virüsünün neden olduğu erken yapısal değişiklikler değişkendir, başlangıçta vakuolizasyon ile karakterize sitonekroz, takibinde ise luminal boşluğa bu hücrelerin deskuamasyonu izler, nekrotik hücrelerin makrofajlar tarafından fagosite edilmesi söz konusudur.

İnfluenza virüsünün sebep olduğu primer viral pnömonideki yaygın patolojik değişiklikler,

- kapiller ve küçük ven trombozu,
- interstisyel ödem, inflamatuvar infiltratlar,
- alveol ve alveolar kanallarda hiyalin membran formasyonu,
- değişen derecelerde intraalveolar ödem ve/veya hemoraji,
- nekrotizan bronşit ve bronşiolit,
- alveolar hasar,
- ilerleyen evrelerde alveolar yıkılım, fibrozis, epitelyum rejenerasyonu ve skuamoz metaplazi ile karakterizedir (103, 104, 105).

Koenfeksiyon şeklinde veya sekonder bakteriyel pnömoninin gerçekleşmesi influenza enfeksiyonu ile birlikte mümkündür Bu tip vakalarda, alveollere nötrofillerin masif infiltrasyonu gözlenir, alveolar hemoraji ve ödem primer influenza virüs pnömonisine nazaran daha az mevcuttur (106, 107).

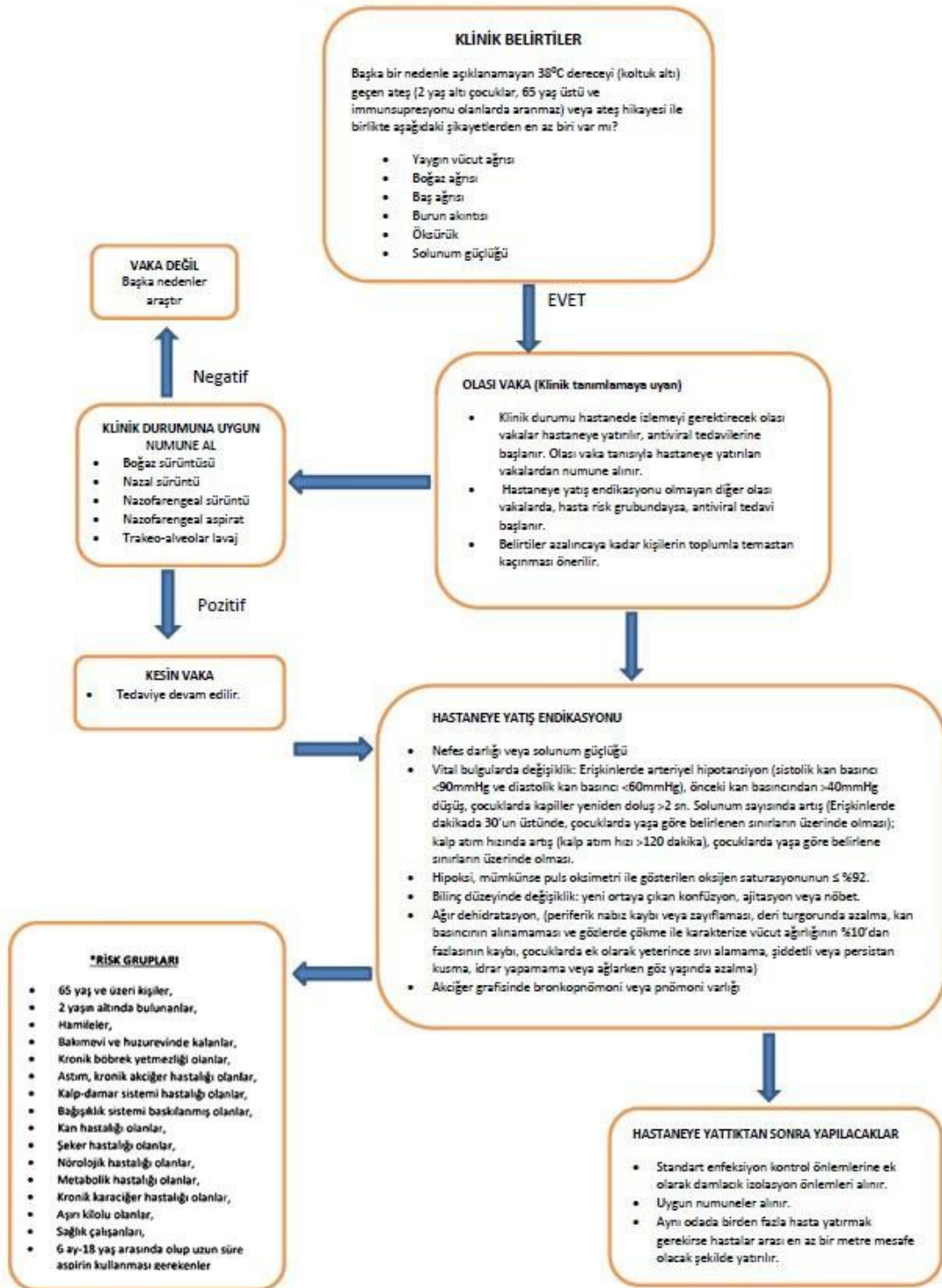
3.3.7. Bağışıklık

Influenza hastalığını önlemede en etkili yöntem aşılamadır.

3.3.8. Klinik tanı

İnfluenza ülkemizde bildirimi zorunlu bir hastalıktır. Ani başlayan ateş, kırgınlık, kas ağrıları, baş ağrısı gibi şikayetlerinin en az birinin yanında öksürük, boğaz ağrısı, solunum sıkıntısı semptomlarından en az birinin olması klinik tanımlamasıdır. İnsandan insana bulaş öyküsü (olası veya kesin bir vakadan bulaş) epidemiyolojik kriter olarak olarak belirlenmiştir. Klinik ve epidemiyolojik kriterleri karşılayan hasta olası vaka, klinik olarak uyumlu ve en az bir laboratuvar kriterini sağlayan vaka kesin vaka olarak bildirilir (108).

İNFLUENZA VAKA YÖNETİM ŞEMASI



Şekil 4: T.C. Sağlık Bakanlığı İnfluenza vaka yönetim algoritması (109)

3.3.9. Laboratuvar tanısı

Viral yayılımın yüksek olduğu ilk 3 günlük akut dönemde solunum yolundan alınan nazofaringeal sürüntü, nazofaringeal aspirat, boğaz sürüntüsü, burun sürüntüsü, burun veya boğaz çalkantı suyu örneklerinde virüsün izolasyonu veya antijenlerinin saptanması yoluyla konulabilir. Laboratuvar yöntemleri olarak;

- Geleneksel hücre kültürü
- Hızlı hücre kültürü
- Hızlı antijen testleri
- Immunflorosan test
- Nükleik asit testleri kullanılmaktadır.

Mevsimsel influenza için klinik örneklerde Direk floresan antikor (DFA) testi ile influenza virüs antijeninin gösterilmesi veya influenza özgül antikor yanıtının gösterilmesi de “kesin tanı” koydurur (110).

3.3.10. Klinik

İnfluenza virüsünün kuluçka süresi 1 - 3 gündür. Influenza virüsünde insandan insana bulaş, hastalığın başlangıç döneminde solunum yollarındaki salgılar ve buradan öksürme, hapşırma sırasında çevreye yayılan aerosoller yolu ile olur. Solunum yolu ile etkeni alan kişinin trakeobronşial epitel hücrelerinde hızla virüs replikasyonu gerçekleşir. Solunum yollarındaki çok sayıda hücre kısa sürede infekte olur ve bulaştırıcılık dönemi başlar. Hastalık belirtilerinden ortalama 24 saat öncesinden başlayan virüsü yayma özelliği, zaman içinde azalarak 15 gün kadar sürer (111). İnfluenza enfeksiyonunda yüksek ateş, öksürük, burun akıntısı, baş ağrısı, boğaz ağrısı, halsizlik, ve bitkinlik ile yaygın olarak gözlenir. Hastalık genellikle 7-10 gün sürer.

Krup (laringotrakeit) küçük çocuklarda ciddi bir komplikasyondur. İnfluenza A ve B virüsleri influenza benzeri hastalıkların yaygın sebebidir, ancak parainfluenza virüs (PIV) ve respiratory syncytial virüs (RSV) gibi diğer patojenler de influenza benzeri hastalıklara neden olabilmektedir.

İnfluenza virüsü büyük çocuk ve adölesanlarda klasik influenza enfeksiyonuna yol açarken küçük çocuklarda klasik influenzaya ek olarak laringotrakeit, bronşit, bronşiolit ve fatal pnömoniye neden olabilir (112). İnfluenza virüsü ile enfekte

çocukların %5-10'unda pulmoner tutulum gelişirken bu oran hospitalize edilen hastalarda %50'ye kadar yükselir.

Altta yatan kronik pulmoner, kardiyak hastalığı olan veya diabetes mellitus olan hastalarda influenza A enfeksiyonu sonrası ciddi komplikasyonlar görülmektedir. Bu komplikasyonlar; hemorajik bronşit, primer viral pnömoni veya sekonder bakteriyel pnömoni ve ölüm olarak sayılabilir. Hemorajik bronşit ve pnömoni saatler içerisinde görülebilir. Fulminan fatal influenza pnömonisi nadiren meydana gelir ve dispne, siyanoz, hemoptizi, pulmoner ödem eşlik eder ve ölüm semptomların görülmesinden sonra 48 saat içerisinde olabilir (113).

3.3.11. Tedavi

Nöraminidaz inhibitörleri (Oseltamivir ve zanamivir) ve adamantenler (Amantadine ve Rimantadine) influenza tedavisinde ve kemoprofilaksiste kullanılabilecek ilaçlardır. Adamantenler influenza A virusuna karşı aktiftir, nöraminidaz inhibitörleri ise influenza A ve B'nin her ikisine karşı aktiftir.

İnfluenza viruslarına karşı aktivitesi olan antiviral ilaçlar influenzanın kontrolünde influenza aşısına önemli yardımcıdır. Antiviral tedavi influenza komplikasyonlarının riskini azaltabilir ve hastaneye kaldırılmış ciddi komplikasyonlar veya progressif hastalığı olan veya influenza komplikasyonu için yüksek riskte olan doğrulanmış veya şüpheli influenzası olan herhangi bir hastada mümkün olduğu kadar erken kullanımı önerilir.

Antiviral tedavinin faydaları tedavi hastalığın başlangıcında ne kadar erken verilirse o kadar fazladır. Hastalığın başlangıcından 48 saat içinde tedavi uygulanmalıdır. Antiviral tedavi ciddi komplike veya progressif hastalığı olan ve hospitalize hastalarda hastalığın başlangıcında 48 saat veya sonrasında verildiğinde de hala faydalıdır. Oseltamivir 1 yaş ve üstü kişilerde tedavi ve kemoprofilaksi için kabul edilir (114, 115). Oseltamivir yüksek oral biyoyararlanımı, etkililiği ve güvenilirliği nedeniyle günümüzde pandemik influenza infeksiyonlarının tedavisi veya profilaksisinde ilk tercih edilecek ilaçtır (116).

3.3.12. Korunma

İnfluenza aşıları 60 yıldan daha uzun bir zamandır kullanılan son derece güvenli aşılardır. Ülkemizde ve dünyada yaygın olarak kullanılan aşı inaktive influenza aşısıdır.

İnfluenzaya karşı aşılama yanısıra, enfeksiyonun kontrolü için salgın zamanında risk gruplarına antiviral ilaçların verilmesi, hastalığa yakalananlara ilk 48 saat içinde ilaç başlanması ve sık el yıkanmasına özen gösterilmesi gerekir. Bunların dışında hastalığa yakalananlara solunum izolasyonu uygulanması (evde veya hastanede), hapşırma ve öksürükle etrafa virus saçmalarına engel olunması etkili önlemlerdir.



GEREÇ VE YÖNTEM

Retrospektif olarak planlanan bu çalışmada; 1 Eylül 2015 – 31 Ağustos 2016 tarihleri arasında hastanemiz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinde yatışı yapılmış olan çocuk hastaların kayıtları incelendi. Bu kayıtlardaki bilgilere göre, başvuru tarihinde iki yaş altında olup alt solunum yolu enfeksiyonu tanısı ile yatırılmış olan hastaların dosyaları ayrıldı. Bu dosyaların ayrıntılı incelenmesi sonucu nazofarengeal aspiratta RSV, adenovirüs, influenza virüs antijen taraması yapılmış olan hastalar saptanarak çalışma grubumuz oluşturuldu.

Çalışmamızda alt solunum yolu enfeksiyonu vaka tanımlaması; öksürük, hırıltı, ateş ve nefes darlığı şikayetlerinin bir veya birkaçı ile birlikte, akciğer parankim tutulumunun fizik muayene bulgularının olması şeklinde yapılmıştır.

Çalışmaya alınma kriterlerine uyan çocukların hastanemiz bilgisayar ve dosya üzerinden kayıtlı bilgilerine başvuruldu. Çalışma grubundaki hastaların anamnezleri ayrıntılı olarak incelendi. Anamnez bilgileri olarak yaş, cinsiyet, başvuru anındaki şikayetleri belirlendi. Yine hastaların klinik seyirleri incelenerek olguların fizik muayene bulguları çalışma formuna işlendi.

Hastaların tedavi öncesinde gönderilmiş olan laboratuvar sonuçlarından Beyaz Kan Hücresi (BK), Mutlak Nötrofil Sayısı (MNS), Mutlak Lenfosit Sayısı (MLS), CRP değerleri tez çalışma formuna kaydedildi.

Çalışmanın temel dayanağı olan nazofarenks sürüntü örneklemeleri; örnek alımı sırasında bebek yatırılarak elleri ve başı bir yardımcı tarafından sabitleştirildikten sonra, her iki burun deliğinden sokulan eküvyonla nazofarenksin arka bölgelerinden, çubuğa 2-3 tur yaptırmak suretiyle alındı. Alınan örnekler en geç yarım saat içinde mikrobiyoloji laboratuvarında olacak şekilde gönderildi.

Olguların hastaneye yatışının ilk 48 saati içerisinde alınmış olan nazofarengeal aspirat örneklerinin mikrobiyoloji laboratuvarında SD BIOLINE İnfluenza Antigen Rapid Test ve CERTEST RSV+Adenovirus Resp. Kitleri ile çalışılan viral antijen sonuçları tez çalışma formuna kaydedildi.

Hastaların klinik seyri ayrıntılı olarak incelenerek yatışı esnasında antibiyotik tedavisi alıp almadığı ve aldıysa hangi antibiyotik tedavisini aldığı, nebül tedavisi alıp

almadığı ve aldıysa hangi nebul tedavisini aldığı araştırıldı ve tez çalışma formuna kaydedildi.

Yatışında alınıp uygun besi yerine ekilerek Bact-Alert (BACTEC) cihazında 5 gün inkübasyon sonrası sonuçlanan kan kültürleri sonuçları değerlendirildi ve çalışma formuna işlendi.

İstatistiksel Değerlendirme:

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) paket programı ile yapılmıştır.

Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra normal dağılım gösteren değişkenlerin ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t testi , normal dağılım göstermeyen değişkenlerin ikili grupların karşılaştırmasında Mann Whitney U testi , nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanılmıştır. Hastalıklar üzerinde etkili faktörleri belirlemek için Logistik Regresyon analizi yapılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

BULGULAR

1. Çalışma grubumuzun genel epidemiyolojik bulguları

Çalışma grubumuzu hastanemiz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinde iki yaş altında alt solunum yolu enfeksiyonu tanısıyla enterne edilen 2312 çocuk hasta içerisinde etken saptamak amacıyla alınan nazofarengeal aspiratta RSV, adenovirüs, influenza virüs antijen taraması yapılmış olan 295 olgu oluşturmıştır. Olgularımızın 187'si (%63,38) erkek, 108'i (%36,62) kız çocuklardan oluşmaktadır. Erkek/kız oranı 1,73:1 olarak bulunmuştur (Tablo 1).

Tablo 1: Olguların cinsiyet dağılımı

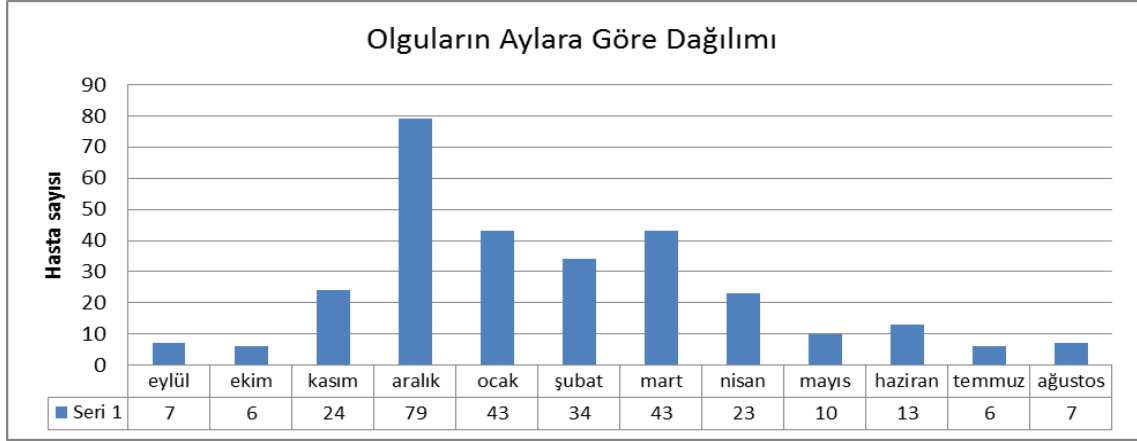
		n	%
Cinsiyeti	Erkek	187	63,38
	Kız	108	36,62

Erkek çocukların yaş ortalaması $5,92 \pm 5,50$ ay (aralık 0-23 ay), kız çocukların yaş ortalaması $5,48 \pm 5,49$ ay (1-23 ay), tüm grubun yaş ortalaması $5,76 \pm 5,49$ ay (0-23 ay) olarak bulunmuştur.



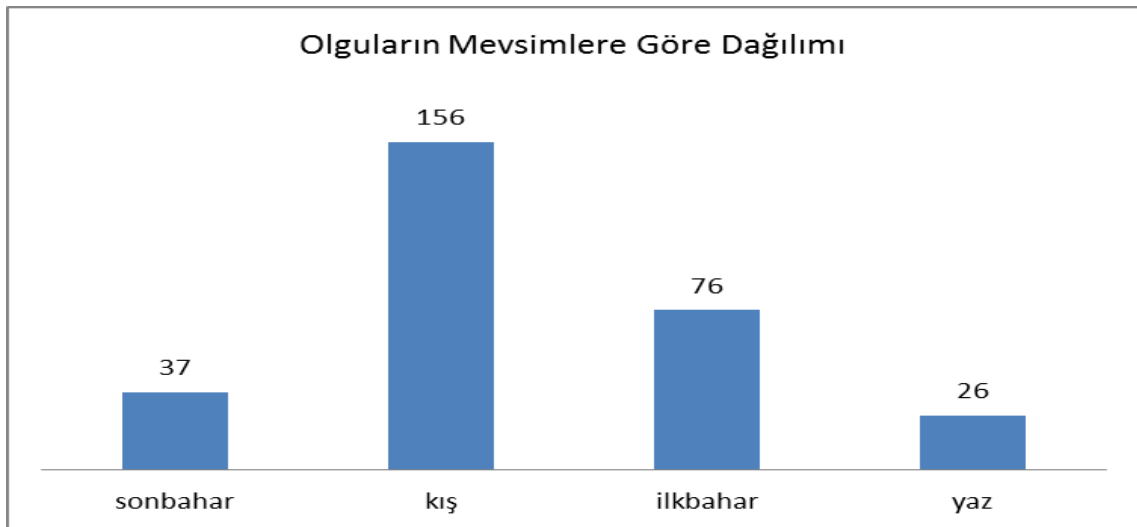
Şekil 5: Olguların cinsiyet dağılımı

Çalışma grubumuzun aylara göre dağılım sıklığına bakacak olursak; sıklık sırasına göre Aralık ayında 79 (%26,78), Mart ve Ocak aylarında 43'er (%14,58), Şubat ayında 34 (%11,53), Kasım ayında 24 (%8,14), Nisan ayında 23 (%7,80), Haziran ayında 13 (%4,41), Mayıs ayında 10 (%3,39), Eylül ve Ağustos aylarında 7'şer (%2,37), Ekim ve Temmuz aylarında ise 6'şar (%2,03) olgu dağılımı olduğu görülmüştür (Şekil 6).



Şekil 6: Olguların aylara göre dağılımı

Çalışma grubumuzun mevsimlere göre dağılım sıklığına bakacak olursak; sıklık sırasına göre kış mevsiminde 156 (%52,88), ilkbahar mevsiminde 76 (%25,76), sonbahar mevsiminde 37 (%12,54), yaz mevsiminde 26 (%8,81) olgu dağılımı olduğu görülmüştür (Şekil 7).



Şekil 7: Olguların mevsimlere göre dağılımı

Çalışma grubumuz yatış şikayetleri açısından incelendiğinde; sıklık sırasına göre 222 (%75,25) öksürük şikayeti ile, 95 (%32,20) hırıltı şikayeti ile, 67 ateş şikayeti ile (%22,71), 66 nefes darlığı şikayeti ile (%22,37) olgunun başvurduğu görülmüştür (Tablo 2).

Tablo 2: Olguların yatış şikayetleri

Yatış şikayeti	n	%
Öksürük	222	75,25
Hırıltı	95	32,20
Ateş	67	22,71
Nefes darlığı	66	22,37

Çalışma grubumuz yatış esnasındaki fizik muayene bulguları açısından incelendiğinde; 180 (%61,01) ekspiryum uzunluğu, 161 (%54,57) krepitan ral, 88 (%29,83) solunum sesi kabalığı olan olgu tespit edilmiştir (Tablo 3).

Tablo 3: Olguların yatış fizik muayeneleri

Muayene bulgusu	n	%
Eskpiryum uzunluğu	180	61,01
Krepitan raller	161	54,57
Kaba solunum sesleri	88	29,83

2. Belirlenen üç viral etkenden (RSV, Adenovirüs, İnfluenza virüs) en az biri saptanan ve etken saptanmayan olguların karşılaştırılması

Tablo 4: Grupların demografik özellikleri

		ÜVE (-)		ÜVE (+)		
		n:254		n:41		p
Yaş (Ay) †		5,69±5,30		6,22±6,58		0,564
Yatış Gün Sayısı†		8,19±5,98		8,24±4,75		0,955
Cinsiyet	Erkek	163	64,17%	24	58,54%	0,487
	Kız	91	35,83%	17	41,46%	

†Bağımsız t testi Ki Kare Testi ÜVE (Üç Viral Etken)

ÜVE (-) ve ÜVE (+) grupların **cinsiyet** dağılımları ve **yaş (ay)** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (sırasıyla p=0,487 p=0,564).

ÜVE (-) ve ÜVE (+) gruplarının **yatış gün sayısı** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,955) (Tablo 4).

Tablo 5: Grupların geliş şikayeti

		ÜVE (-)		ÜVE (+)		
		n:254		n:41		p
Öksürük	Yok	60	23,62%	13	31,71%	0,266
	Var	194	76,38%	28	68,29%	
Ates	Yok	202	79,53%	26	63,41%	0,022
	Var	52	20,47%	15	36,59%	
Hırıltı	Yok	170	66,93%	30	73,17%	0,427
	Var	84	33,07%	11	26,83%	
Nefes Darlığı	Yok	199	78,35%	30	73,17%	0,461
	Var	55	21,65%	11	26,83%	

Ki Kare Testi

ÜVE (-) ve ÜVE (+) grupların **öksürük, hırıltı ve nefes darlığı** şikayetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (sırasıyla $p=0,266$ $p=0,427$ $p=0,461$).

ÜVE (+) grupta **ateş** varlığı ÜVE (-) gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,022$) (Tablo 5).

Tablo 6: Grupların fizik muayene bulguları

		ÜVE (-)		ÜVE (+)		
		n:254		n:41		p
Krepitan Raller	Yok	116	45,67%	18	43,90%	0,833
	Var	138	54,33%	23	56,10%	
Ekspiryum	Yok	100	39,37%	15	36,59%	0,734
Uzunluğu	Var	154	60,63%	26	63,41%	
Kaba solunum	Yok	173	68,11%	34	82,93%	0,054
sesleri	Var	81	31,89%	7	17,07%	

Ki Kare Testi ÜVE (Üç Viral Etken)

ÜVE (-) ve ÜVE (+) grupların **krepitan ral, ekspiryum uzunluğu ve solunum sesi kabalığı** dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (sırasıyla $p=0,833$ $p=0,734$ $p=0,054$) (Tablo 6).

Tablo 7: Grupların Laboratuvar Özellikleri

	ÜVE (-)	ÜVE (+)	p
	n:254	n:41	
CRP*	11,17±21,5	15,27±23,75	0,429
BK†	12139,76±5198,49	12441,46±5703,64	0,734
MNS*	5586,81±4248,2	6089,51±4451,47	0,436
MLS*	5328,58±3229,64	4975,12±2631,17	0,429

†Bağımsız t testi *Mann Whitney U Testi +Ki Kare Testi

ÜVE (-) ve ÜVE (+) grupların **CRP**, **BK**, **MNS** ve **MLS** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (sırasıyla p=0,429 p=0,734 p=0,436 p=0,429) (Tablo 7).

Tablo 8: Grupların Antibiyotik Kullanımı

		ÜVE (-)		ÜVE (+)		p
		n:254		n:41		
Antibiyotik kullanımı	Yok	19	7,48%	4	9,76%	0,614
	Var	235	92,52%	37	90,24%	

Ki Kare Testi ÜVE (Üç Viral Etken)

ÜVE (-) ve ÜVE (+) grupların **Antibiyotik kullanımı** varlığı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,614) (Tablo 8).

Üç viral hastalık saptanan 41 olgunun kullandığı antibiyotikler sıklık sırasında göre şu şekildeydi; ampisilin sülbaktam 13 (%31,71), ampisilin 12 (%29,27), klaritromisin 11 (%26,83), sefotaksim 8 (%12,20), seftriakson 5 (%12,20), gentamisin 4 (%9,76) ve piperasilin tazobaktam 3 (%7,32) kullandığı saptanmıştır.

Tablo 9: Grupların Nebul Kullanımı

		ÜVE (-)		ÜVE (+)		
		n:254		n:41		p
Salbutamol	Kullanılmamış	108	42,52%	19	46,34%	0,647
	Kullanılmış	146	57,48%	22	53,66%	
Ipratropium bromür + salbutamol	Kullanılmamış	194	76,38%	35	85,37%	0,200
	Kullanılmış	60	23,62%	6	14,63%	
Adrenalin	Kullanılmamış	180	70,87%	28	68,29%	0,737
	Kullanılmış	74	29,13%	13	31,71%	
%3 Sodyum Klorur	Kullanılmamış	191	75,20%	27	65,85%	0,206
	Kullanılmış	63	24,80%	14	34,15%	

Ki Kare Testi

ÜVE (-) ve ÜVE (+) grupların **salbutamol, ipratropium bromür + salbutamol, adrenalin ve %3 sodyum klörür** dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (sırasıyla p=0,647 p=0,200 p=0,737 p=0,206) (Tablo 9).

Tablo 10: Grupların logistik regresyon analizi

	B	S.E.	p	OR	OR %95 GA	
					Alt Sınır	Üst Sınır
Ateş	-0,81	0,36	0,025	0,45	0,22	0,90

Üç viral enfeksiyon varlığını etkileyen faktörleri bulmak için **ateş** varlığı ile logistik regresyon analizi yapılmış, Ateş (p=0,025) etkili faktör olarak belirlenmiştir (Tablo 10).

3. RSV saptanan ve ÜVE saptanmayan hastaların karşılaştırılması

Hastaların RSV enfeksiyonu olup olmasına göre yaş, yatış gün sayısı ve cinsiyet dağılımı incelendiğinde;

Tablo 11: RSV gruplarının demografik özellikleri

		ÜVE (-)		RSV (+)		
		n:254		n:28		p
Yaş (Ay) †		5,69±5,30		4,96±5,97		0,195
Yatış Gün Sayısı†		8,19±5,98		8,00±5,10		0,822
Cinsiyet	Erkek	163	64,17%	14	50,00%	0,141
	Kız	91	35,83%	14	50,00%	

†Bağımsız t testi Ki Kare Testi ÜVE (Üç Viral Etken)

ÜVE (-) ve RSV (+) grupların **cinsiyet** dağılımları ve **yaş** (ay) ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (sırasıyla p=0,141 p=0,195).

ÜVE (-) ve RSV (+) grupların **yatış gün sayısı** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,822) (Tablo 11).

Tablo 12: RSV gruplarının geliş şikayeti

		ÜVE (-)		RSV (+)		
		n:254		n:28		p
Öksürük	Yok	60	23,62%	7	25,00%	0,871
	Var	194	76,38%	21	75,00%	
Ates	Yok	202	79,53%	20	71,43%	0,320
	Var	52	20,47%	8	28,57%	
Hırıltı	Yok	170	66,93%	19	67,86%	0,921
	Var	84	33,07%	9	32,14%	
Nefes Darlığı	Yok	199	78,35%	19	67,86%	0,209
	Var	55	21,65%	9	32,14%	

Ki Kare Testi ÜVE (Üç Viral Etken)

ÜVE (-) ve RSV (+) grupların **öksürük, ateş, hırıltı ve nefes darlığı** şikayetleri dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (sırasıyla p=0,871 p=0,320 p=0,921 p=0,209) (Tablo 12).

Tablo 13: RSV gruplarının fizik muayene bulguları

		ÜVE (-)		RSV (+)		
		n:254		n:28		p
Krepitan Raller	Yok	116	45,67%	9	32,14%	0,171
	Var	138	54,33%	19	67,86%	
Ekspiryum	Yok	100	39,37%	8	28,57%	0,265
Uzunluğu	Var	154	60,63%	20	71,43%	
Kaba solunum	Yok	173	68,11%	23	82,14%	0,126
sesleri	Var	81	31,89%	5	17,86%	

Ki Kare Testi

ÜVE (-) ve RSV (+) grupların **krepitan ral, ekspiryum uzunluğu ve solunum seslerinin kabalığı** bulgularının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (sırasıyla p=0,171 p=0,265 p=0,126) (Tablo 13).

Tablo 14: RSV gruplarının laboratuvar özellikleri

	ÜVE (-) n:254	RSV (+) n:28	p
CRP*	11,27±21,49	10,74±11,20	0,720
BK†	12139,61±5198,49	11685,71±5255,1	0,562
MNS*	5586,81±4248,20	5123,93±3399,8	0,815
MLS*	5328,58±3229,64	5320,71±2826,65	0,915

†Bağımsız t testi *Mann Whitney U Testi +Ki Kare Testi ÜVE (Üç Viral Etken)

ÜVE (-) ve RSV (+) grupların **CRP, BK, MNS ve MLS** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (sırasıyla p=0,720 p=0,562 p=0,815 p=0,915) (Tablo 14).

Tablo 15: RSV gruplarının antibiyotik kullanımı

		ÜVE (-) n:254	RSV (+) n:28	p
Antibiyotik kullanımı	Yok	19 7,48%	2 7,14%	0,940
	Var	235 92,52%	26 92,86%	

Ki Kare Testi

ÜVE (-) ve RSV (+) grupların **antibiyotik kullanımı** dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,940) (Tablo 15).

RSV saptanan 28 olgunun kullandığı antibiyotikler sıklık sırasında göre şu şekildeydi; ampisilin sülbaktam 12 (%42,86), ampisilin 9 (%32,14), klaritromisin 8 (%28,57), sefotaksim 6 (%21,43), seftriakson 3 (%10,71), gentamisin 3 (%10,71) ve piperasilin tazobaktam 3 (%10,71) kullandığı saptanmıştır.

Tablo 16: RSV gruplarının Nebul Kullanımı

		ÜVE (-)		RSV (+)		
		n:254		n:28		p
Salbutamol	Kullanılmamış	108	42,52%	12	42,86%	0,973
	Kullanılmış	146	57,48%	16	57,14%	
Ipratropium bromür + salbutamol	Kullanılmamış	194	76,38%	24	85,71%	0,263
	Kullanılmış	60	23,62%	4	14,29%	
Adrenalin	Kullanılmamış	180	70,87%	16	57,14%	0,134
	Kullanılmış	74	29,13%	12	42,86%	
%3 Sodyum	Kullanılmamış	191	75,20%	16	57,14%	0,040
Klorur	Kullanılmış	63	24,80%	12	42,86%	

Ki Kare Testi ÜVE (Üç Viral Etken)

ÜVE (-) ve RSV (+) grupların **salbutamol**, **ipratropium bromür + salbutamol** ve **adrenalin** nebul kullanımı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,973). (p=0,263). (p=0,134).

RSV (+) grubunun **%3 sodyum klorür** nebul kullanımı ÜVE (-) grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,040) (Tablo 16).

4. Adenovirüs saptanan ve üç viral hastalık saptanmayan hastaların karşılaştırılması

Olguların adenovirüs enfeksiyonu olup olmamasına göre yaş, yatış gün sayısı ve cinsiyet dağılımı incelendiğinde;

Tablo 17: Adenovirus gruplarının Demografik Özellikleri

		ÜVE (-)		Adenovirus (+)		
		n:254		n:5		p
Yaş (Ay) †		5,69±5,30		10,00±7,18		0,090
Yatış Gün Sayısı†		8,19±5,98		11,20±8,47		0,335
Cinsiyet	Erkek	163	64,17%	3	60,00%	0,847
	Kız	91	35,83%	2	40,00%	

†Bağımsız t testi Ki Kare Testi

ÜVE (-) ve Adenovirus (+) grupların **cinsiyet** dağılımları ve **yaş** (ay) ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (sırasıyla $p=0,847$ $p=0,090$).

ÜVE (-) ve Adenovirus (+) grupların **yatış gün sayısı** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,335$) (Tablo 17).

Tablo 18: Adenovirus gruplarının Geliş Şikayeti

		ÜVE (-)		Adenovirus (+)		
		n:254		n:5		p
Öksürük	Yok	60	23,62%	1	20,00%	0,850
	Var	194	76,38%	4	80,00%	
Ateş	Yok	202	79,53%	2	40,00%	0,032
	Var	52	20,47%	3	60,00%	
Hırıltı	Yok	170	66,93%	5	100,00%	0,118
	Var	84	33,07%	0	0,00%	
Nefes Darlığı	Yok	199	78,35%	1	20,00%	0,002
	Var	55	21,65%	4	80,00%	

Ki Kare Testi ÜVE (Üç Viral Etken)

ÜVE (-) ve Adenovirus (+) grupların **öksürük** ve **hırıltı** şikayet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (sırasıyla $p=0,850$ $p=0,118$).

Adenovirus (+) grubunun **ateş** varlığı ÜVE (-) grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,032$).

Adenovirus (+) grubunun **nefes darlığı** varlığı ÜVE (-) grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,002$) (Tablo 18).

Tablo 19: Adenovirus gruplarının Fizik Muayene Bulguları

		ÜVE (-)		Adenovirus (+)		
		n:254		n:5		p
Krepitan Raller	Yok	116	45,67%	1	20,00%	0,253
	Var	138	54,33%	4	80,00%	
Ekspiryum	Yok	100	39,37%	3	60,00%	0,351
Uzunluğu	Var	154	60,63%	2	40,00%	
Kaba solunum	Yok	173	68,11%	5	100,00%	0,128
sesleri	Var	81	31,89%	0	0,00%	

Ki Kare Testi ÜVE (Üç Viral Etken)

ÜVE (-) ve Adenovirus (+) grupların **krepitan raller, ekspiryum uzunluğu ve solunum sesi kabalığı** bulgularının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (sırasıyla p=0,253 p=0,351 p=0,128) (Tablo 19).

Tablo 20: Adenovirus gruplarının Laboratuvar Özellikleri

	ÜVE (-)	Adenovirus (+)	
	n:254	n:5	p
CRP*	11,17±21,49	36,54±47,92	0,040
BK†	12139,76±5198,49	13600±6097,95	0,557
MNS*	5586,81±4253,7	8706±4770,45	0,089
MLS*	5328,58±3166,8	3660±1470,71	0,165

†Bağımsız t testi *Mann Whitney U Testi +Ki Kare Testi

Adenovirus (+) grubunun **CRP** ortalamaları ÜVE (-) grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,040).

ÜVE (-) ve Adenovirus (+) gruplarının **WBC, MNS ve MLS** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (sırasıyla p=0,557 p=0,089 p=0,165) (Tablo 20).

Tablo 21: Adenovirus gruplarının Antibiyotik Kullanımı

		ÜVE (-)		Adenovirus (+)		p
		n:254		n:5		
Antibiyotik	Yok	19	7,48%	2	40,00%	0,008
Kullanımı	Var	235	92,52%	3	60,00%	

Ki Kare Testi ÜVE (Üç Viral Etken)

Adenovirus (+) grubun **antibiyotik kullanımı** varlığı ÜVE (-) grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p=0,008) (Tablo 21).

RSV saptanan 5 olgunun kullandığı antibiyotikler sıklık sırasında göre şu şekildeydi; ampisilin sülbaktam 2 (%40,00), klaritromisin 1 (%20,00), seftriakson 1 (%20,00), piperasilin tazobaktam 1 (%20,00) kullandığı saptanmıştır.

Tablo 22: Adenovirus gruplarının Nebul Kullanımı

		ÜVE (-)		Adenovirus (+)		
		n:254		n:5		p
Salbutamol	Kullanılmamış	108	42,52%	1	20,00%	0,215
	Kullanılmış	146	57,48%	4	80,00%	
Ipratropium bromür + salbutamol	Kullanılmamış	194	76,38%	5	100,00%	0,153
	Kullanılmış	60	23,62%	0	0,00%	
Adrenalin	Kullanılmamış	180	70,87%	5	100,00%	0,200
	Kullanılmış	74	29,13%	0	0,00%	
%3 Sodyum	Kullanılmamış	191	75,20%	5	100,00%	0,491
Klorur	Kullanılmış	63	24,80%	0	0,00%	

Ki Kare Testi

ÜVE (-) ve Adenovirus (+) grupların **salbutamol, ipratropium bromür + salbutamol, adrenalin** ve **%3 sodyum klorür** nebul kullanımı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (sırasıyla p=0,215 p=0,153 p=0,200 p=0,491) (Tablo 22).

Tablo 23: Adenovirus grubunun Logistik Regresyon Analizi

	B	S.E.	p	OR	OR %95 GA	
					Alt Sınır	Üst Sınır
CRP	0,05	0,017	0,014	1,044	1,00	1,07
Ateş	-3,55	1,35	0,008	0,029	0,002	0,402
Nefes Darlığı	-6,68	2,52	0,008	0,001	0,00	0,176

Adenovirus varlığını etkileyen faktörleri bulmak için **CRP**, **Ateş** ve **Nefes darlığı** ile logistik regresyon analizi yapılmış, CRP (p=0,014), Ateş (p=0,008), Nefes Darlığı (p=0,008) etkili faktörler olarak belirlenmiştir (Tablo 23).

5. İnfluenza virus saptanan ve üç viral hastalık saptanmayan hastaların karşılaştırılması

Hastaların RSV enfeksiyonu olup olmamasına göre yaş, yatış gün sayısı ve cinsiyet dağılımı incelendiğinde;

Tablo 24: İnfluenza gruplarının Demografik Özellikleri

		ÜVE (-)		İnfluenza (+)		
		n:254		n:12		p
Yaş (Ay) †		5,69±5,30		8,08±6,87		0,303
Yatış Gün Sayısı†		8,19±5,98		9,08±4,03		0,206
Cinsiyet	Erkek	163	64,17%	9	75,00%	0,443
	Kız	91	35,83%	3	25,00%	

†Bağımsız t testi Ki Kare Testi ÜVE (Üç Viral Etken)

ÜVE (-) ve İnfluenza (+) grupların **cinsiyet** dağılımları ve **yaş** (ay) ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (sırasıyla p=0,443 p=0,303).

ÜVE (-) ve İnfluenza (+) gruplarının **yatış gün sayısı** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,5206) (Tablo 24).

Tablo 25: İnfluenza gruplarının Geliş Şikayeti

		ÜVE (-)		İnfluenza (+)		
		n:254		n:12		p
Öksürük	Yok	60	23,62%	5	41,67%	0,155
	Var	194	76,38%	7	58,33%	
Ates	Yok	202	79,53%	6	50,00%	0,015
	Var	52	20,47%	6	50,00%	
Hırıltı	Yok	170	66,93%	10	83,33%	0,235
	Var	84	33,07%	2	16,67%	
Nefes Darlığı	Yok	199	78,35%	10	83,33%	0,681
	Var	55	21,65%	2	16,67%	

Ki Kare Testi ÜVE (Üç Viral Etken)

ÜVE (-) ve İnfluenza (+) grupların **öksürük**, **hırıltı** ve **nefes darlığı** şikayet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (sırasıyla p=0,155 p=0,235 p=0,681)

İnfluenza (+) grupta **ates** varlığı ÜVE (-) gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,015). (Tablo 25).

Tablo 26: İnfluenza gruplarının Fizik Muayene Bulguları

		ÜVE (-)		İnfluenza (+)		
		n:254		n:12		p
Krepitan Raller	Yok	116	45,67%	8	66,67%	0,154
	Var	138	54,33%	4	33,33%	
Ekspiryum	Yok	100	39,37%	6	50,00%	0,462
Uzunluğu	Var	154	60,63%	6	50,00%	
Kaba solunum	Yok	173	68,11%	10	83,33%	0,266
sesleri	Var	81	31,89%	2	16,67%	

Ki Kare Testi

ÜVE (-) ve İnfluenza (+) grupların **krepitan raller, ekspiryum uzunluğu ve solunum sesi kabalığı** bulgu dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (sırasıyla p=0,154 p=0,462 p=0,266) (Tablo 26).

Tablo 27: İnfluenza gruplarının Laboratuvar Özellikleri

	ÜVE (-) n:254	İnfluenza (+) n:12	p
CRP*	11,17±21,49	17,2±26,61	0,652
BK†	12139,76±5211,28	13533,33±6469,42	0,151
MNS*	5586,81±4248,20	7625±5656,87	0,148
MLS*	5328,58±3229,64	4300±2129,87	0,245

†Bağımsız t testi *Mann Whitney U Testi +Ki Kare Testi ÜVE (Üç Viral Etken)

ÜVE (-) ve İnfluenza (+) grupların **CRP, BK, MNS VE MLS** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (sırasıyla p=0,652 p=0,151 p=0,148 p=0,245) (Tablo 27).

Tablo 28: İnfluenza gruplarının Antibiyotik Kullanımı

		ÜVE (-) n:254	İnfluenza (+) n:12	p
Antibiyotik	Yok	19 7,48%	0 0,00%	
Kullanımı	Var	235 92,52%	12 100,00%	0,326

Ki Kare Testi

ÜVE (-) ve İnfluenza (+) grupların **antibiyotik kullanımı** dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,326) (Tablo 28).

İnfluenza virüs saptanan 12 olgunun kullandığı antibiyotikler sıklık sırasında göre şu şekildeydi; ampicilin 3 (%25,00), klaritromisin 3 (%25,00), seftriakson 2 (%16,67), sefotaksim 2 (%16,67), ampicilin sulbaktam 1 (%8,33), gentamisin 1

(%8,33), piperasilin tazobaktam 1 (%8,33) kullandığı saptanmıştır. Ayrıca influenza virusu saptanan bütün hastalarda oseltamivir oral tedavisi 5 gün süreyle kullanıldığı saptanmıştır.

Tablo 29: İnfluenza gruplarının Nebul Kullanımı

		ÜVE (-)		İnfluenza (+)		
		n:254		n:12		p
Salbutamol	Kullanılmamış	108	42,52%	6	50,00%	0,609
	Kullanılmış	146	57,48%	6	50,00%	
İpratropium bromür + salbutamol	Kullanılmamış	194	76,38%	10	83,33%	0,578
	Kullanılmış	60	23,62%	2	16,67%	
Adrenalin	Kullanılmamış	180	70,87%	11	91,67%	0,118
	Kullanılmış	74	29,13%	1	8,33%	
%3 Sodyum Klorür	Kullanılmamış	191	75,20%	10	83,33%	0,522
	Kullanılmış	63	24,80%	2	16,67%	

Ki Kare Testi ÜVE (Üç Viral Etken)

ÜVE (-) ve İnfluenza (+) grupların **salbutamol**, **ipratropium bromür + salbutamol**, **adrenalin** ve **%3 sodyum klörür** nebul kullanımı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (sırasıyla p=0,609 p=0,578 p=0,118 p=0,522) (Tablo 29).

Tablo 30: İnfluenza grubunun Logistik Regresyon Analizi

	B	S.E.	p	OR	OR %95 GA	
					Alt Sınır	Üst Sınır
Ateş	-1,36	0,61	0,023	0,257	0,08	0,832

İnfluenza varlığını etkileyen faktörleri bulmak için **ateş** varlığı ile logistik regresyon analizi yapılmış, Ateş (p=0,023) etkili faktör olarak belirlenmiştir (Tablo 30).

TARTIŞMA

Çocukluk çağında hastane başvurularının önde gelen nedenleri arasında akut solunum yolu enfeksiyonları gelmektedir. Çocuklarda ASYE'nin okul devamsızlığına, sosyal ve ekonomik kayıplara neden olabileceği bildirilmiştir (6-7). ASYE'nin en sık karşılaşılan sebepleri arasında ise viral enfeksiyonlar başta gelmektedir. Bu yüzden de viral enfeksiyonların doğru olarak değerlendirilmesi gerekmektedir.

Literatürlerde alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle hastanede yatan hastalarda viral enfeksiyonları saptamak amacıyla yapılmış çok sayıda çalışma mevcuttur. Çeşitli çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmektedir. Hastanede solunum yolu enfeksiyonu tanısı ile yatan çocuk hastalarda viral etken oranı Janahi ve ark.'nın (117) yaptığı çalışmada %85 olarak bulunmuştur. Ülkemizde Hatipoğlu ve ark.'nın (118) çalışmasında, solunum yolu enfeksiyonu tanısı almış çocuklarda viral etken oranı %37 olarak saptanmıştır. Karadağ ve ark.'ları (119) solunum yolu enfeksiyonu tanısı almış çocuklarda viral etken oranını %52 olarak bulunmuştur. Wang ve ark.'nın (120) hastanede solunum yolu enfeksiyonu tanısı ile yatan çocuk hastalarda viral etken oranını %14.5 olarak bildirilmiştir. Biz çalışmamızda bu üç viral etken oranını %13,89 olarak bulduk. Çalışma grubumuzda hastanemiz olanakları gereği ve bu üç etkenin öneminden dolayı nazofarengeal sürüntü örneklerinde RSV, adenovirüs ve influenza antijenleri bakılmış olup, diğer çalışmalarda olduğu gibi geniş viral mikroorganizma paneli bakılmamıştır. Çalışmamızda koenfeksiyon oranı %9,75 olarak bulunmuştur; 4 hastada RSV antijeni ile adenovirus antijeni birlikteliği saptanmıştır. Bazı çalışmalar koenfeksiyon varlığının kötü prognoz ile ilişkili olduğunu raporlarken, bazı çalışmalar da prognoza etkisinin olmadığını göstermiştir (121, 122). Çalışmamızda RSV ve adenovirüs koenfeksiyonu olan hastaların prognozlarında diğer gruplara göre bir fark gözlenmemiştir.

RSV bir yaşın altında alt solunum yolu enfeksiyonu tanısı alan hastaların çoğunda sorumlu ajandır (123). Alt solunum yolu enfeksiyonu tanısı alan hastalarda yapılan bir sistematik meta-analiz sonucuna göre, RSV her yıl beş yaşın altındaki çocuklarda 30 milyondan fazla ASYE'ye neden olmakta ve bu hastaların da %3.4'ünde ağır hastalık gelişmektedir. Hastalık ilişkili ölümlerin %90'ından fazlası düşük gelirli ülkelerde olmaktadır (124). Ülkemizde yapılan RSV ile ilgili çalışmalarda da farklı

sonuçlar elde edilmiştir. Dereli ve ark.'nın (125) 1994 yılında 2 yaşın altındaki alt solunum yolu enfeksiyonu tanılı 65 çocukta yaptığı bir çalışmada, RSV sıklığı %29 olarak bulunmuştur. Kanra ve ark.'nın (126) 2005 yılında yaptığı bir çalışmada, ASYE tanılı ocuklarda RSV sıklığı %29,5 olarak bulunmuştur. Kayıran ve ark.'nın 2010 yılında yaptığı çalışmada (127) ise, ASYE tanılı ocuklarda RSV sıklığı %20 olarak saptanmıştır. Hacımustafaoğlu ve ark.'nın (128) yaptığı çalışma ise ülkemiz verilerini en güncel olarak yansıtmaktadır ve bu çalışmada da 671 ASYE tanılı ocukda RSV sıklığı %37.9 olarak bulunmuştur. Bizim alışmamızda bu 3 viral enfeksiyon ajanlarından iki yaşın altındaki ASYE tanılı ocuklarda RSV sıklığı %11 olarak saptanmıştır. CDC (Center for Disease Control and Prevention Center = Hastalık Kontrol ve nleme Merkezi) verilerine göre; RSV her yıl beş yaş altı çocuklarda 57.527 hastane yatışına ve 2.1 milyon ayaktan hastane başvurusuna neden olmaktadır (129). Çalışmamızda RSV sıklığı ülkemizde öncesinde yapılan çalışmalara göre daha düşük oranda saptandı. Çalışmamız 2015-2016 döneminde yapılmış olduğundan, bu dönemde bölgemizde yapılmış başka bir çalışmaya rastlanmadığı için karşılaştıramamaktayız. Ayrıca hastanemiz yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatmakta olan küçük prematüre bebekler Sağlık Bakanlığımız politikaları gereğince RSV profilaksisi ile taburcu edilmektedir. Diğer taraftan, çalışmamıza sadece yatan hastalar alınmış olup, ayaktan ASYE tanısı ile takip edilen hastalar dahil edilmemiştir. Bu sebeplerin, RSV sıklığını düşük bulmamız ile ilgili olabileceğini düşünmekteyiz.

Yapılan farklı çalışmalarda bronkodilatör tedavilerinin RSV enfeksiyonunun klinik gidişinde belirgin değişiklik yaratmadığını gösterilmiştir (130, 131). Bizim alışmamızda da benzer şekilde; salbutamol, ipratropium bromür + salbutamol ve adrenalin nebul kullanımları açısından RSV (+) grup ile RSV (-) grup arasında istatistiksel fark gözlenmedi. Ancak alışmamızda, RSV (+) hasta grubunun %3 sodyum klorür kullanımı RSV (-) hasta grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bunun dışındaki gerek laboratuvar, gerek, klinik semptomlar ve nebul tedavisi kullanımı gibi parametreler bakımından karşılaştırıldığında ise RSV pozitif ile RSV negatif gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Çocuklarda birçok patojenik mikroorganizma solunum yolu enfeksiyonlarına neden olabilmektedir, ancak virüslerin en sık sebep olduğu da bilinmektedir (132). Respiratory syncytial virus (RSV), Influenza A and B, human rhinovirus 59 (HRV),

adenovirus, human metapneumovirus (hMPV), human coronavirus en bilinen ve en sık saptanan ajanlardır. Bu mikroorganizmalar içerisinde aşı ile önlenabilir enfeksiyon yapması bakımından influenza virüsünün farklı bir önemi vardır. Özellikle kış aylarında olmak üzere salgınlarla kendini gösterir. Her yıl %15-42 okul öncesi ve okul çağı çocuğunun influenza virüsü ile enfekte olduğunu görmekteyiz (133). Hastalık şiddeti ülkelerin sosyoekonomik düzeyi düştükçe artmaktadır ve ölümlerin %90'ı gelişmekte olan ülkelerde gözlenmektedir (134). Tüm dünyada her yıl influenza nedeniyle 500.000 ölüm gerçekleştiği tahmin edilmektedir (135).

Ülkemizde Süleyman Demirel Üniversitesi'nde Özen ve ark'nın 2009-2010 tarihleri arasında çocuk hastalarda yaptığı bir çalışmada (136), influenza ön tanısı ile 110 çocuktan nazofarengeal/orofarengeal sürüntü örneği alınmış olup, RT-PCR ile %14 hastada H1N1v enfeksiyonu saptanmış. Ege Üniversitesi'nde Gülen ve ark'nın (137) 2002-2012 yılları arasında solunum yolu enfeksiyonu tanısı alan hastalardan alınan nazofarengeal sürüntü örnekleri viral etkenler açısından incelenmiş ve İnfluenza A %20, İnfluenza B %4 oranında saptanmış ve viral etkenler arasında birinci sırayı influenza virüsü almıştır. Biz çalışmamızda İnfluenza sıklığını %4,06 olarak tespit ettik. Gülen ve ark'nın çalışmasında (137), gerek tüm solunum yolu enfeksiyonu tanısı alan hastaların alınmış olması, gerekse de yatan hastalar dışında ayaktan hastaların da alınmış olmasının, bu yüksek oranın bulunmasına neden olabileceğini düşündük. Son zamanlarda influenza aşısının kullanımının yaygınlaşmasının da sonuçlarımıza etki edebileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızda RSV'nin ilk sırada olmasının nedeni olarak, influenza aşısının daha yaygın gruplarda kullanılabilmesi, RSV aşısının ise daha kısıtlı olan seçilmiş hasta gruplarında uygulanabilmesi de düşünülebilir.

Çalışmamızda influenza pozitif hasta grubunda influenza negatif hasta grubuna göre ateş semptomu istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir. Ateş bulgusunun influenza saptanan hastalarda çok sık rastlanan bir semptom olması nedeniyle bu sonuç şaşırtıcı değildir. Bunun dışındaki gerek laboratuvar, gerek, klinik semptomlar ve nebul tedavisi kullanımı gibi parametreler bakımından karşılaştırıldığında ise influenza pozitif ile influenza negatif gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Adenovirüs enfeksiyonları birçok sistemi tutabilen hastalık grubundandır. Özellikle çocuklarda üst solunum yollarını tutmakla birlikte, alt solunum yollarında da ciddi hastalık tablosuna neden olabilmektedir. Çoğunlukla kendini sınırlayan bir

hastalıktır ancak özellikle altta yatan hastalığı olanlarda ve nadiren de sağlıklı bireylerde ölümcül tabloya neden olabilmektedirler. İnfant ve küçük çocuklarda ateşli hastalıkların yaklaşık %5-10'undan sorumludurlar. Ülkemizde yapılan farklı çalışmalarda üst solunum yolu enfeksiyonu ve alt solunum yolu enfeksiyonlarında adenovirüs sıklığı farklı bulunmuştur.

Birçok adenovirüs tipi (1,2,3,4,5,7,14,21 ve 35) çocuklarda alt solunum yolu enfeksiyonuna neden olabilmektedir (138, 139). Subgrup tip 3,7,14 ve 21 daha ciddi ve komplike pnömoni tablosu ile ilişkilidir (140, 141). Alt solunum yolu enfeksiyonu tanısı ile yatmakta olan çocuklarda yapılan bir çalışmada viral sebepler araştırılmış ve beş yaşından küçük çocuklarda adenovirüs saptanma oranı %15 iken, daha büyük çocuklarda %3 olarak bulunmuştur (142). Bizim çalışmamızda adenovirüs antijen testi ile virüs taraması yapılmış olup subtipler araştırılmamıştır ve tanısal amaçlı sadece antijen testi kullanmış olmamızın adenovirüs saptama oranımızı düşük bulmamıza neden olmuştur. Altta yatan hastalığı olan yenidoğanlarda ve infantlarda fatal adenovirüs enfeksiyonları gelişebilmektedir. Ayrıca pnömokok aşılması ile adenovirüs ve diğer viral hastalıklarla gelişen pnömoni sıklığının düşüklüğü arasında bir ilişki mevcuttur (143). Biz çalışmamızda altta yatan risk faktörlerini ve aşılama durumunu araştırmadık ancak çalışmamızda ölen vaka bulunmamaktadır.

Sağlık ve ark.'nın 2011-2012 yılları arasında yaptığı çalışmada (144), ASYE tanısı konan 5 yaş altı 206 çocukda adenovirüs varlığı araştırılmış ve örneklerin %5.8'inde PCR ile, %3.4'ünde hücre kültürü ile adenovirüs pozitifliği saptanmıştır. Ülkemizde yapılan farklı bir çalışmada ise, Beka ve ark.'ları (145) solunum yolu enfeksiyonu tanısı almış 109 çocukda viral patojenler taranmış ve adenovirüs sıklığı %3.6 olarak saptanmıştır. Hatipoğlu ve ark.'nın (146) beş yaş altı solunum yolu enfeksiyonu tanısıyla hastaneye yatan çocuklarda yaptıkları çalışmada ise, 147 çocuk çalışmaya alınmıştır ve adenovirüs sıklığı %5.6 olarak saptanmıştır. Chen ve ark.'nın (147) yaptıkları çalışmada ise; 4130 solunum yolu enfeksiyonu tanısıyla yatan hastada viral etyoloji araştırılmış ve adenovirüs %12 oranında tespit edilmiştir. İtalya'da 2013-2014 yıllarında Esposito ve ark.'nın (148) yaptığı bir çalışmada ise solunum yolları enfeksiyonu tanısı alan ve nasofarengeal aspiratı alınan 307 hastada adenovirüs pozitifliği %19.9 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda adenovirüs pozitifliği %1,75 olarak bulunmuştur. Diğer çalışmalara göre düşük oranda saptamamıza, çalışmamızda

sadece yatan hastaların alınmış olması ve virüs tayinini sadece antijen testi ile bakıyor olmamızın neden olabileceğini düşünmekteyiz.



ÖZET

Giriş ve amaç: ASYE tüm dünyada çocuklarda mortalite nedenleri arasında önemli yer tutmaktadır. Çalışmamızda; ASYE tanısıyla yatırılmış olan iki yaş altındaki çocuklar arasında RSV, Adenovirüs ve İnfluenza virüs enfeksiyon sıklığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntemler: Kliniğimizde 1 Eylül 2015 – 31 Ağustos 2016 tarihleri arasında iki yaş altında alt solunum yolu enfeksiyonu tanısıyla yatan ve nazofarengeal aspiratta RSV, adenovirüs, influenza virüs antijen taraması yapılmış olan hastalar incelenmiştir. Alınan örneklerde Direkt floresan antikor (DFA) testi yöntemiyle etken varlığı araştırılmıştır. Etken tespit edilen olguların yaş gruplarına göre ve mevsimlere göre dağılımı , klinik ve laboratuvar bulguları ile etken arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 295 hastanın 163(%64,17)'ü erkek, 91(%35,83)'i kız olup en sık başvuru şikayetini öksürük (%75,25), fizik muayene bulgusunu ekspiryum uzunluğu (%61) oluşturmaktadır. Bu 3 viral ajan varlığı 41(%13,89) olguda saptanmış olup, dağılımı ise 28/41(%68,29) RSV, 5/41(%12,19) adenovirüs, 12/41(%29,26) influenza şeklindedir. Hastalıkların en çok kış aylarında görüldüğü saptanmıştır. Viral enfeksiyonlar için ateş yüksekliği, ayrıca adenovirüs için ise CRP yüksekliği ve nefes darlığı şikayeti için anlamlı ilişki bulunmuştur.

Sonuçlar: Virüsler ASYE'nin önemli etkenlerindendir. Dağılımı mevsimlere göre değişiklik göstermektedir. Klinik olarak viral veya bakteriyel enfeksiyon ayrımı yapılamadığı için hastaların yatışlarında viral enfeksiyonlar mutlaka akılda bulundurulmalıdır.

Anahtar kelimeler; alt solunum yolu enfeksiyonu, viral enfeksiyon,

KAYNAKLAR

- 1- Yurdakök M. Yurdakök Pediatri. 1. Baskı, Güneş Tıp Kitapevi, Ankara, 2017
- 2- Güler N, Kılıç G. Alt solunum yolları ve hastalıkları. In: Olcay N , Türkan E (eds). Pediatri 4. Baskı, İstanbul, Nobel Matbaacılık, 2010:1075-96
- 3- Okutan Ö, Çelik C. Alt Solunum Yolu enfeksiyonları, STED 2005;14(1):5-7.
- 4-Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (Respiratuvar Sinsisyal Virus enfeksiyonları ve Akut Bronşiolit); Alt Solunum Yolları enfeksiyonları Çalışma Grubu Raporu. Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Yayınları, Bursa, 2001; 33-43.
- 5- McIntosh K, Harper M. Acute Uncomplicated Pneumonia. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG, (Eds). Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 2nd ed, Philadelphia, Churchill Livingstone, 2003:219-25.
- 6- Williams BG, Gouws E, Boschi-Pinto C, Bryce J, Dye C. Estimates of world-wide distribution of child deaths from acute respiratory infections. Lancet, 2002;2:25-32
- 7- Turner RB, Hayden GF. The common cold. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). Textbook of pediatrics 18 th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2007:1747-49
- 8- T. C. Hükümeti - UNICEF 2001-2005 İşbirliği Programı. Türkiye’de Çocuk ve Kadınların Durumu Raporu. Aralık 2000:103-185.
- 9- Akut Solunum Yolu İnfeksiyonu ve Ateşin Prevalansı ve Tedavisi. In: Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etüdları Enstitüsü, Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması, 2003. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etüdları Enstitüsü, Ankara, Türkiye, 2004:136-9
- 10- TC Sağlık Bakanlığı. Bebek Ve Çocuk Ölümlerinde Türkiye’nin Durumu. (İnternet) Erişim Tarihi: 10.09.2015. www.saglik.gov.tr/TR/dosya/1-70824/h/bebek-ve-cocuk
- 11- Kocabaş E. Türk toraks derneği çocuklarda toplumda gelişen pnömoni tanı ve tedavi uzlaşısı raporu 2009

- 12- Klein JO. Bacterial Pneumonias. In: Feigin RD, Cherry JD (eds). Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 5th ed. Philadelphia, Elsevier, 2004:299-311.
- 13- Akan E. Genel ve Özel Viroloji. 3.Baskı, İzmir:Saray Medikal Yayıncılık San. ve Tic. Ltd. Şti., 1994: 463-471.
- 14- Mandel GL, Bennett JE, Dolin R, Mandell Douglas and Bennet's Principles and Practice of Infectious Diseases. 4th Ed. United States of America, Churchill Livingstone Inc, 1995:1501-19.
- 15- Belshe RB, Mufson MA. Text book of human virology. 2th Ed., St. Luis, Mosby Year Book, 1991:388-407.
- 16- International Committee on Taxonomy of Viruses. Virus Taxonomy: 2015 Release. Erişim Tarihi: 04.02.2017 <http://ictvonline.org/virusTaxonomy.asp>
- 17- Collins PL, Chanock RM, Murphy BR. Respiratory syncytial virus. In: Knipe DM, Howley PM (Eds): Fields Virology. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins 2001: 1443–85.
- 18- Hambling M. Survival of the respiratory syncytial virus during storage under various conditions. Br J Exp Pathol, 1964, 45: 647-655.
- 19- Hall C, McCarthy CA. Respiratory syncytial virus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, (Eds). Principles and Practice of Infectious Disease. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000, 1782-1801
- 20- American Academy of Pediatrics. Respiratory syncytial virus. In: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, Kimberlin D, (Eds). Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases. 28th ed. Elk Gove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2009: 560–569.
- 21- Stensballe LG, Devasundaram JK, Simoes EA. Respiratory syncytial virus epidemics: the ups and downs of a seasonal virus. Pediatr Infect Dis J, 2003;22:21-32
- 22- Glezen WP, Taber LH, Frank AL, et al. Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. Am J Dis Child, 1986; 140: 543-546.
- 23- Hall CB, Walsh EE, Long CE, Schnabel KC. Immunity and frequency of reinfection with respiratory syncytial virus. J Infect Dis, 1991;163(4):693-698

- 24- Respiratory syncytial virus In: Report of the Committee on Infectious Diseases (Red Book) 24 th. Edition 1997; 443-447
- 25- Neilson KA, Yunis EJ. Demonstration of respiratory syncytial virus in an autopsy series. *Pediatr Pathol* 1990; 10: 491–502.
- 26- Friis B, Eiken M, Hornsleth A, et al. Chest X-ray appearances in pneumonia and bronchiolitis. Correlation to virological diagnosis and secretory bacterial findings. *Acta Paediatr Scand*, 1990; 79: 219–225.
- 27- Falsey ARF, Walsh EE. Relationship of serum antibody to risk of respiratory syncytial virus in elderly adults. *J Infect Dis*, 1998; 177, 463-466
- 28- Wright AL, Taussig LM, Ray CG, Harrison HR, Holberg CJ. The Tucson Children's Respiratory Study. II. Lower respiratory tract illness in the first year of life. *Am J Epidemiol*, 1989;129(6):1232-1246
- 29- Johnston SLG, Siegel CS. Evaluation of direct immunofluorescence, enzyme immunoassay, centrifugation culture for the detection of respiratory syncytial virus. *J Clin Microbiol*, 1990;28(11):2394-2397
- 30- Sağlık ve ark. RSV Enfeksiyonu Tanısında Hücre kültürü ve DFA. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*, 45(1):22-29, 2015
- 31- Cruz AT, Cazacu AC, Greer JM, Demmler GJ. Performance of a rapid assay (Binax NOW) for detection of respiratory syncytial virus at a children's hospital over a 3-year period. *J Clin Microbiol*, 2007; 45: 1993-1995
- 32- Collins CL, Pollard AJ. Respiratory Syncytial Virus Infections in children and adults. *Journal of infection*, 2002.10-17
- 33- Collins PL, McIntosh K, Chanock RM. Respiratory Syncytial Virus. In: Fields Virology. Eds: Fields BN, Knipe DM, Howley PM. Third edition, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996;1313-1351.
- 34- Storch GA. Respiratory syncytial virus In: Long SS, Pickering LK, Prober CG. (eds.) Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, 1 st. Edition, Churchill, Livingstone, 1997; 1247-1254

- 35- Gruber WC, Bronchiolitis. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG, (eds) Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, 1 st. Edition, Churchill, Livingstone, 1997; 246-250
- 36- Kellner JD, Ohlsson A, Gadomski AM, Wang EEL. Efficacy of bronchodilator therapy in bronchiolitis. Arch Pediatr Adolesc Med, 1996; 150: 1166-72
- 37- Klassen TP, Sutcliffe T, Watters LS, Wells GA, Allen UD. et al. Dexamethasone in salbutamol-treated inpatients with acute bronchiolitis. A randomized controlled trial. J Pediatr, 1997; 130, 191-196
- 38- American Academy of Pediatrics. Respiratory syncytial virus. In: Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases, 30th ed, Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS (Eds), American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL 2015; 667
- 39- Prober CG. Antiviral agents and Interferons (Ribavirin). In: Long SS, Pickering LK, Prober CG. (eds) Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, 1st. Edition, Churchill, Livingstone, 1997; 1693-1694
- 40- Centers for Diseases Control and Prevention. Guideline for hand hygiene in healthcare settings. Recommendations of the Health Care Infections Control Practises Advisory Committee. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2002;51:1
- 41- Paes BA. Current strategies in the prevention of respiratory syncytial virus disease. Paediatr Respir Rev, 2003;4(1):21-27
- 42- Impact RSV Study Group. Palimizuvab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduced hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. Pediatrics, 1998; 102:531-537.
- 43- Robinson C, Echavarria M. Adenoviruses. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA, editors. Manual of Clinical Microbiology, 9th ed. Washington, ASM Press, 2007; 1589-600.
- 44- Lundstrom K, Bouliskas T. Viral and non-viral vectors in gene therapy: technology development and clinical trials. Technol Cancer Res Treat, 2003;2(5):471-86
- 45- International Committee on Taxonomy of Viruses. Virus Taxonomy: 2015 Release. Erişim Tarihi: 04.02.2017 <http://ictvonline.org/virusTaxonomy.asp>

- 46- Russell WC. Update on adenovirus and its vectors. J Gen Virol, 2000; 81(Pt 11): 2573-604.
- 47- Russell WC. Adenoviruses: update on structure and function, J Gen Virol 2009; 90 (Pt 1): 1-20.
- 48- Ruuskanen O, Meurman O, Akusjärvi G. Adenoviruses. In: Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG, (eds). Clinical Virology, 2th ed. Washington, ASM Press, 2002; 515–35
- 49- Current and future strategies for the treatment of malignant brain tumors - Scientific Figure on ResearchGate. Erişim tarihi: 06.02.2017 https://www.researchgate.net/7722624_fig1_Fig-1-Adenovirus-virion-A-Three-dimensional-image-of-the-intact-adenovirus-particle
- 50- Langley JM. Adenoviruses. Pediatr Rev, 2005; 26: 244-9
- 51- Bozkaya E. Parainfluenza, Adeno, Korona ve Rinoviruslar. ANKEM Derg, 2006; 20 (Ek 2): 248-53.
- 52- Rutala WA, Peacock JE, Gergen MF, Sobsey MD, Weber DJ. Efficacy of hospital germicides against adenovirus 8, a common cause of epidemic keratoconjunctivitis in health care facilities. Antimicrob Agents Chemother, 2006; 50(4): 1419-24.
- 53- Langley JM. Adenoviruses. Pediatr Rev, 2005; 26: 244-9.
- 54- Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Medical Microbiology. 5th ed: Philadelphia, Elsevier Inc, 2005; 533-9.
- 55- Bozkaya E, Us AD. Viral solunum yolu enfeksiyonları. Us DA, Ergünay K. Moleküler Klinik ve Tanısal Viroloji, 1. Basım, Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi 2012; 177-215.
- 56- Durmaz, R. Uygulamalı moleküler Mikrobiyoloji. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2001
- 57- Bozkaya E, Us AD. Viral solunum yolu enfeksiyonları. Us DA, Ergünay K. Moleküler Klinik ve Tanısal Viroloji, 1. Basım, Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi, 2012; 177-215

58- Rocholl C, Gerber K, Daly J, Pavia AT, Byington CL. Adenoviral infections in children: the impact of rapid diagnosis. *Pediatrics*, 2004; 113(1 Pt 1): e51-6.

59- Landry ML, Ferguson D. Simultaneous respiratory screen for rapid detection of multiple respiratory viruses in clinical specimens by immunofluorescence staining. *J Clin Microbiol*, 2000; 38: 708-11.

60- Bicer S, Sahin GT, Koncay B, Gemici H, Siraneci R, Ozturk NY, Sevketoglu E. Incidence assessment of rotavirus and adenovirus associated acute gastroenteritis cases in early childhood. *Infez Med*, 2011; 19(2): 113-9.

61- Fujimoto T, Okafuji T, Okafuji T, Ito M, Nukuzuma S, Chikahira M, Nishio O. Evaluation of a bedside immunochromatographic test for detection of adenovirus in respiratory samples, by comparison to virus isolation, PCR, and real-time PCR. *J Clin Microbiol*, 2004; 42: 5489-92.

62- Tsutsumi H, Ouchi K, Ohsaki M, Yamanaka T, Kuniya Y, Takeuchi Y, et al. Immunochromatography test for rapid diagnosis of adenovirus respiratory tract infections: comparison with virus isolation in tissue culture. *J Clin Microbiol*, 1999; 37(6): 2007-9.

63- Bozkaya E, Us AD. Viral solunum yolu enfeksiyonları. Us DA, Ergünay K. *Moleküler Klinik ve Tanısal Viroloji*, 1. Basım, Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi, 2012; 177-215

64- Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC. *Color atlas and textbook of diagnostic microbiology*, 5th ed, Philadelphia, Lippincott, 1997; 1177-293.

65- Kojaoghlanian T, Flomenberg P, Horwitz MS. The impact of adenovirus infection on the immunocompromised host. *Rev Med Virol*, 2003; 13:155.

66- Garnett CT, Erdman D, Xu W, Gooding LR. Prevalence and quantitation of species C adenovirus DNA in human mucosal lymphocytes. *J Virol*, 2002; 76:10608.

67- Ison MG. Adenovirus infections in transplant recipients. *Clin Infect Dis*, 2006; 43:331.

68- Koneru B, Atchison R, Jaffe R, et al. Serological studies of adenoviral hepatitis following pediatric liver transplantation. *Transplant Proc*, 1990; 22:1547.

- 69- Kodama E, Shigeta S, Suzuki T, De Clercq E. Application of a gastric cancer cell line (MKN-28) for anti-adenovirus screening using the MTT method. *Antiviral Res*, 1996; 31:159.
- 70-Taylor DL, Jeffries DJ, Taylor-Robinson D et al. The susceptibility of adenovirus infection to the anti-cytomegalovirus drug, ganciclovir DHPG. *FEMS Microbiol Lett*, 1988; 49:337.
- 71-Ying B, Tollefson AE, Spencer JF, et al. Ganciclovir inhibits human adenovirus replication and pathogenicity in permissive immunosuppressed Syrian hamsters. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014; 58:7171.
- 72- Clark NM, Lynch JP. Influenza: epidemiology, clinical features, therapy, and prevention. *Semin Respir Crit Care Med*, 2011;32(4):373-92.
- 73- Stephenson I, Zambon M. The epidemiology of influenza. *Occup Med*, Lond, 2002;52(5):2417.
- 74- International Committee on Taxonomy of Viruses. Virus Taxonomy: 2015 Release. Erişim Tarihi: 04.02.2017 <http://ictvonline.org/virusTaxonomy.asp>
- 75- Nayak DP, Balogun RA, Yamada H, Zhou ZH, Barman S. Influenza virus morphogenesis and budding. *Virus Res*, 2009;143(2):147–161.
- 76- Adenoviral vectors as novel vaccines for influenza - Scientific Figure on ResearchGate. Erişim tarihi: 06.02.2017 Available from: https://www.researchgate.net/270516147_fig1_Figure-1-Schematic-diagram-of-influenza-viral-particle-Schematic-diagram-showing-a
- 77- Wright P. Influenza viruses. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB(eds). *Textbook of pediatrics* 18 th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2007: 1384-6.
- 78- Vincent Racaniello. Virology blog. About and viral disease viruses. Structure of influenza viruses. www.virology.ws/influenza erişim tarihi: 01.11.2015
- 79- Peiris M, Yuen KY, Leung CW, et al. Human infection with influenza H9N2. *Lancet*, 1999; 354: 916–917.

80- Wright PF, Neuzil KM. Influenza viruses. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR (eds). *Infectious Diseases* Philadelphia, WB Saunders Company, 2004: 1987-1997

81- Bischoff WE, Reid T, Russell GB, Peters TR. Transocular entry of seasonal influenza-attenuated virus aerosols and the efficacy of n95 respirators, surgical masks, and eye protection in humans. *J Infect Dis*, 2011; 204:193.

82-IOM (Institute of Medicine). *Preventing Transmission of Pandemic Influenza and Other Viral Respiratory Diseases: Personal Protective Equipment for Healthcare Personnel Update 2010*, National Academies Press, Washington, DC 2011.

83-American Academy of Pediatrics. Influenza. In: *Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 30th ed, Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS (Eds), American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL 2015. p.476.

84-Cowling BJ, Chan KH, Fang VJ, et al. Comparative epidemiology of pandemic and seasonal influenza A in households. *N Engl J Med*, 2010; 362:2175.

85-Lau LL, Cowling BJ, Fang VJ, et al. Viral shedding and clinical illness in naturally acquired influenza virus infections. *J Infect Dis*, 2010; 201:1509.

86-Suess T, Buchholz U, Dupke S, et al. Shedding and transmission of novel influenza virus A/H1N1 infection in household Germany, 2009. *Am J Epidemiol*, 2010; 171:1157.

87-Ip DK, Lau LL, Chan KH, et al. The Dynamic Relationship Between Clinical Symptomatology and Viral Shedding in Naturally Acquired Seasonal and Pandemic Influenza Virus Infections. *Clin Infect Dis*, 2016; 62:431.

88-Heikkinen T, Silvennoinen H, Peltola V, et al. Burden of influenza in children in the community. *J Infect Dis*, 2004; 190:1369.

89-Poehling KA, Edwards KM, Griffin MR, et al. The burden of influenza in young children, 2004-2009. *Pediatrics*, 2013; 131:207.

90-Petrie JG, Cheng C, Malosh RE, et al. Illness Severity and Work Productivity Loss Among Working Adults With Medically Attended Acute Respiratory Illnesses: US Influenza Vaccine Effectiveness Network 2012-2013. *Clin Infect Dis*, 2016; 62:448.

91-Harper SA, Bradley JS, Englund JA, et al. Seasonal influenza in adults and children--diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, 2009; 48:1003.

92-Blanton L, Peacock G, Cox C, et al. Neurologic disorders among pediatric deaths associated with the 2009 pandemic influenza. *Pediatrics*, 2012; 130:390.

93-Burton C, Vaudry W, Moore D, et al. Burden of seasonal influenza in children with neurodevelopmental conditions. *Pediatr Infect Dis J*, 2014; 33:710.

94-Chaves SS, Perez A, Farley MM, et al. The burden of influenza hospitalizations in infants from 2003 to 2012, United States, *Pediatr Infect Dis J*, 2014; 33:912.

95-Gill PJ, Ashdown HF, Wang K, et al. Identification of children at risk of influenza-related complications in primary and ambulatory care: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*, 2015; 3:139.

96-Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, et al. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines. *MMWR Recomm Rep*, 2016; 65:1.

97-Poehling KA, Edwards KM, Weinberg GA, et al. The underrecognized burden of influenza in young children. *N Engl J Med*, 2006; 355:31.

98-Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Influenza activity--United States, 2012-13 season and composition of the 2013-14 influenza vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2013; 62:473.

99-Appiah GD, Blanton L, D'Mello T, et al. Influenza activity - United States, 2014-15 season and composition of the 2015-16 influenza vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2015; 64:583.

100-Epperson S, Blanton L, Kniss K, et al. Influenza activity - United States, 2013-14 season and composition of the 2014-15 influenza vaccines. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2014; 63:483.

101-Bender JM, Ampofo K, Gesteland P, et al. Influenza virus infection in infants less than three months of age. *Pediatr Infect Dis J*, 2010; 29:6.

102-Wong KK, Jain S, Blanton L, et al. Influenza-associated pediatric deaths in the United States, 2004-2012. *Pediatrics*, 2013; 132:796.

103- Taubenberger JK, Morens DM. The pathology of influenza virus infections. *Annu Rev Pathol*, 2008;3:499-522.

104- Kuiken T, Riteau B, Fouchier RA, Rimmelzwaan GF. Pathogenesis of influenza virus infections: the good, the bad and the ugly. *Curr Opin Virol*, 2012;2(3):276-86

105- Zambon MC. The pathogenesis of influenza in humans. *Rev Med Virol*, 2001;11(4):227-41

106- Almond MH, McAuley DF, Wise MP, Griffiths MJ. Influenza-related pneumonia. *Clin Med*, 2012;12(1):67-70.

107- Rello J, Pop-Vicas A. Clinical review: primary influenza viral pneumonia. *Crit Care*, 2009;13(6):235.

108- Bulaşıcı Hastalıkların Laboratuvar Tanısı için Saha Rehberi influenza, Mevsimsel İnfluenza; 2015, Grip ICD-10 J10, J11, Türkiye Sağlık Bakanlığı

109- T. C. Sağlık Bakanlığı İnfluenza vaka yönetim algoritması Ocak/2016 erişim tarihi: 04/02/2017 <http://www.tkhk.gov.tr/Dosyalar/563596b4ac7d4b3babb44b7c0c06890e>

110- Ulusal Mikrobiyoloji Standartları, İnfluenza ve Avian İnfluenzanın Mikrobiyolojik Tanısı, Klinik Viroloji Tanı Standartları Çalışma Grubu , Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, 2015

111- Kamuran ŞA I. İnfluenza Virüsü ve Domuz Gribi. *JOPP Derg*, 2(1):4-12, 2010

112- Gleezen WP. Influenza Viruses. In: Feigin RD, Cherry JD (eds). *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 5th ed, Philadelphia, Elsevier, 2004:2252-2270.

113- Taubenberger JK, Morens DM. The pathology of influenza virus infections. *Annu Rev Pathol*, 2008;3:499-522.

- 114- Smith JR, Rayner CR, Donner B, Wollenhaupt M, Klumpp K, Dutkowski R. Oseltamivir in seasonal, pandemic, and avian influenza: a comprehensive review of 10-years clinical experience. *Adv Ther*, 2011;28(11):927-59.
- 115- Das K. Antivirals targeting influenza A virus. *J Med Chem*, 2012;55(14):6263-77.
- 116- Treanor JJ. Influenza virus In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and practice of Infections Diseases*. New York: Elsevier Churchill Livingstone, eight edition, 2015:2000-24
- 117- Janahi I, Abdulkayoum A, Almeshwesh F, Alkuwari M, Hammadi A, Alameri M. Viral aetiology of bronchiolitis in hospitalised children in Qatar. *BMC Infectious Diseases*, 2017; 17:139
- 118- Hatipoğlu N, Somer A, Badur S, Ünüvar E, Akçay-Ciblak M, Yekeler E, Salman N, Keser 288 M, Hatipoğlu H, Siraneci R. Viral etiology in hospitalized children with acute lower 289 respiratory tract infection. *Turk J Pediatr*, 2011;53:508-16
- 119-Karadag-Oncel E, Ciblak MA, Ozsurekci Y, Badur S, Ceyhan M. Viral etiology of influenza-like illnesses during the influenza season between December 2011 and April 2012. *J Med Virol*, 2014; 86:865-71.
- 120- Wang H, Zheng Y, Deng J, Wang W, Liu P, Yang F, Jiang H Prevalence of respiratory viruses among children hospitalized from respiratory infections in Shenzhen, China. *Virol*, 2016; 8;13:39.
- 121-Semple MG, Cowel A, Dove W, Greensill J, McNamara PS, Halfhide 300 C, Shears P, Smyth RL, Hart CA. Dual infection of infants by human metapneumovirus and human respiratory syncytial virus is strongly associated with severe bronchiolitis. *J Infect Dis*, 2005;191:382–6.
- 122-Nascimento MS, Souza AV, Ferreira AV, Rodrigues JC, Abramovici S, Silva Filho LV. High rate of viral identification and coinfections in infants with acute bronchiolitis. *Clinics, Sao Paulo*, 2010;65:1133–37.
- 123- Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA, Auinger P, Griffin MR, Poehling KA, Erdman D, Grijalva CG, Zhu Y, Szilagyi P.

The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N Engl J Med*, 2009;360:588.

124- Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, Dherani M, Madhi SA, Singleton RJ, O'Brien KL, Roca A, Wright PF, Bruce N, Chandran A, Theodoratou E, Sutanto A, Sedyaningsih ER, Ngama M, Munywoki PK, Kartasasmita C, Simoes EAF, Rudan I, Weber MW, Campbell H. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2010;375:1545.

125- Dereli D, Ertem E, Serter D, Şadiment M, Çoker M, Tanaç R. Detection of respiratory syncytial virus in children in 1993-1994 winter season in İzmir, Turkey, by two diagnostic methods. *APMIS*, 1994;102:877-80.

126- Kanra G, Tezcan S, Yılmaz G and Turkish National Respiratory Syncytial Virus (RSV) Team. Respiratory syncytial virus epidemiology in Turkey. *Turk J Pediatr*, 2005;47(4):303-8.

127- Kayıran SM, Paloğlu E, Gürakan B. The frequency, clinical and laboratory features of RSV in small children with bronchiolitis. *Turk Arch Pediatrics*, 2010;45(3):252-6.

128- Hacımustafaoğlu M, Çelebi S, Bozdemir ŞE, Özgür T, Özcan İ, Güray A, Çakır D. RSV frequency in children below 2 years hospitalized for lower respiratory tract infections. *The Turk J Pediatr*, 2013;55: 130-9.

129- Haynes AK, Prill MM, Iwane MK, Gerber SI & Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Respiratory syncytial virus—United States, July 2012–June 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2014;63: 1133-6.

130-Beck R, Elias N, Shoval S, et al. Computerized acoustic assessment of treatment efficacy of nebulized epinephrine and albuterol in RSV bronchiolitis. *BMC pediatrics*, 2007; 7: 22.

131-Moore PE, Cunningham G, Calder MM, et al. Respiratory syncytial virus infection reduces beta2-adrenergic responses in human airway smooth muscle. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2006; 35(5): 559-64.

132-Tregoning JS, Schwarze J. Respiratory viral infections in infants: causes, clinical symptoms, virology, and immunology. *Clin Microbiol*, 2010;23:74–98.

133- Poehling KA, Edwards KM, Weinberg GA, Szilagyi P, Staat MA, Iwane MK, Bridges CB, Grijalva CG, Zhu Y, Bernstein DI, Herrera G, Erdman D, Hall CB, Seither R, Griffin MR; New Vaccine Surveillance Network. The underrecognized burden of influenza in young children. *N Engl J Med*, 2006;355:31.

134-Van Kerkhove MD, Vandemaele KA, Shinde V, Jaramillo-Gutierrez G, Koukounari A, Donnelly CA. Risk factors for severe outcomes following 2009 influenza A (H1N1) infection: a global pooled analysis. *PLoS Med*, 2011;8

135-World Health Organization. Influenza (Seasonal) Fact Sheet N°211. 2013. 258 Erişim tarihi:15.11.2014. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/>.

136- Özen M, Elmas A, Tepeli H, Akcan B, Boyacı A, Örmeci AR. Epidemiological and clinical characteristics of pandemic influenza A (H1N1)v infection among the children admitted to Süleyman Demirel University. *J Turgut Ozal Med Cent*, 2012; 19(4): 213-9.

137- Gülen F, Yıldızü B, Çiçek C, Demir E, Tanaç R. Çocukluk çağı solunum yolu enfeksiyonlarında etken virüslerin mevsimsel dağılımının 10 yıllık geriye dönük değerlendirmesi. *Türk Ped Arş*, 2014; 49: 42-6.

138-Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Acute respiratory disease associated with adenovirus serotype 14--four states, 2006-2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2007; 56:1181.

139-Louie JK, Kajon AE, Holodniy M, et al. Severe pneumonia due to adenovirus serotype 14: a new respiratory threat? *Clin Infect Dis*, 2008; 46:421.

140-Chuang Yu, Chiu CH, Wong KS, et al. Severe adenovirus infection in children. *J Microbiol Immunol Infect*, 2003; 36:37.

141-Carballal G, Videla C, Misirlian A, et al. Adenovirus type 7 associated with severe and fatal acute lower respiratory infections in Argentine children. *BMC Pediatr*, 2002; 2:6.

142-Jain S, Williams DJ, Arnold SR, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children. *N Engl J Med*, 2015; 372:835.

143-Madhi SA, Klugman KP, Vaccine Trialist Group. A role for Streptococcus pneumoniae in virus-associated pneumonia. Nat Med, 2004; 10:811.

144-Sağlık İ. Çocuklarda görülen alt solunum yolu infeksiyonlarında adenovirusların sıklığının araştırılması. Yan Dal Uzmanlık Tezi, 2012. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Viroloji Bilim Dalı, Antalya.

145-Beka H, Kilic A, Unuvar E, et al. Frequency of common viruses in etiology of acute respiratory tract infections. Indian J Pediatr, 2013; 80(2): 91-6.

146-Hatipoğlu N, Somer A, Badur S, et al. Viral etiology in hospitalized children with acute lower respiratory tract infection. Turk J Pediatr, 2011; 53(5): 508-16

147- Chen Y, Liu F, Wang C, et al. Molecular Identification and Epidemiological Features of Human Adenoviruses Associated with Acute Respiratory Infections in Hospitalized Children in Southern China, 2012-2013. PLoS One, 2016; 12;11(5)

148- Esposito S, Zampiero A, Bianchini S, et al. Epidemiology and Clinical Characteristics of Respiratory Infections Due to Adenovirus in Children Living in Milan, Italy, during 2013 and 2014. PLoS One, 2016; 5;11(4)