



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA DR. SAMİ ULUS KADIN DOĞUM ÇOCUK SAĞLIĞI
VE HASTALIKLARI
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**3. BASAMAK ÇOCUK HASTANESİNDE SOLUNUM
POLİMERAZ ZİNCİR REAKSİYONU TETKİKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Sema ÇETİN

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. İlknur BOSTANCI**

UZMANLIK TEZİ

ANKARA-2018

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince eğitimime olan katkılarından dolayı hastane yöneticisi Sayın Uzm. Dr. Eyüp SARI'ya teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık tezimin tasarlanması ve yürütülmesinde bana destek olan, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, donanımı ve duruşuyla her zaman örnek aldığım tez hocam sayın Prof. Dr. İlknur BOSTANCI'ya sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Bilgi birikimi ve tecrübelerini paylaşarak yetişmemde emeği geçen hocalarıma, başasistan ve uzmanlarıma, ihtisasım süresince birlikte olduğum asistan arkadaşlarıma ve bütün hastanemiz çalışanlarına teşekkür ederim.

Beni yetiştiren ve her zaman destekleyen annem ve babama, sürekli yanımda olan ve tez hazırlanması esnasında sonsuz sabır gösteren ve yardımlarını esirgemeyen sevgili eşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Sema ÇETİN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	vi
KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER.....	x
TABLolar	xii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. SOLUNUM YOLU VİRÜSLERİ	2
2.2. RESPIRATUAR SİNSİTYAL VİRÜS	3
2.3. HUMAN METAPNEUMOVİRÜS.....	5
2.4. ADENOVİRÜS	6
2.5. RİNOVİRÜS	7
2.6. İNFLUENZA VİRÜS.....	8
2.7. PARAINFLUENZA VİRÜS	10
2.8. BOKAVİRÜS.....	11
2.9. ENTEROVİRÜS	12
2.10. KORONAVİRÜSLER	12
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	14
3.1. HASTA SEÇİMİ VE VERİLERİN TOPLANMASI.....	14
3.2. VİROLOJİK TANI.....	14
3.3. İSTATİKSEL ANALİZ	15
4. BULGULAR	16
4.1. DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER	16
4.2. PCR SONUÇLARI.....	19
4.3. MEVSİMSEL DAĞILIM.....	35
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇLAR	49
7. KAYNAKLAR	50

ÖZET

Amaç: Solunum yolu enfeksiyonları çocuklar arasında enfeksiyon ile ilişkili morbidite ve mortalitenin dünyadaki ilk dört nedeni arasında yer almaktadır. Yıl boyunca tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları hastane enfeksiyonlarına neden olmakla birlikte halk sağlığı açısından da risk oluşturmaktadır. Solunum yolu enfeksiyonlarının yaklaşık %20-60'ından virüslerin sorumlu olduğu bildirilmiştir. Viral enfeksiyonların hızlı tayin edilmesi hastalara gereksiz antibiyotik kullanımını önlemek açısından önem teşkil eder.

Ülkemizde çocukluk yaş grubu solunum yolu enfeksiyonlarında çok sayıda virüsün görülme sıklığının araştırıldığı epidemiyolojik çalışmalar oldukça azdır.

Çalışmamızın amacı bir yıl boyunca solunum yolu enfeksiyonu semptomlarıyla hastanemize başvuran çocuklarda solunum PCR tetkikinin sonuçlarını değerlendirmek idi.

Metod: Kasım 2015 ve Ekim 2016 tarihleri arasında T.C. Sağlık Bakanlığı İl Sağlık Müdürlüğü Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi polikliniklerinden ve yataklı servislerinden solunum yolu enfeksiyonu semptomları olan çocuklarda tanı amaçlı istenen solunum PCR tetkikinin sonuçları retrospektif olarak araştırıldı.

Çalışmaya 0-18 yaş arası 639 vaka dâhil edildi. Verilere hastanemizin elektronik kayıt programı Nucleus'tan ulaşıldı. Elde edilen veriler SPSS 22 (Statistical Package for Social Sciences) kullanılarak analiz edildi.

Bulgular: Vakaların (n=639) **%56.8'inin (n=363) erkek, %43.2'sinin (n=276) kız** olduğu, kızlarda ortalama yaş 3,1 yıl ortanca yaş 1.3 yıl, erkeklerde ortalama yaş 3 yıl, ortanca yaş 0.9 yıl olduğu ve cinsiyetler arasında yaş ortalamaları yönünden bir fark olmadığı görülmüştür. Vakaların 318'inin (%50) 0-1 yaş grubu, 58'inin (%9) 1-2 yaş, 50'sinin (%8) 2-3 yaş, 68'inin (%11) 3-5 yaş, 90'ının (%14) 5-10 yaş, 55'inin (%8) 10-18 yaş grubu içerisinde yer aldığı görülmüştür. **Örneklerin 376'sı (%59) pozitif** olarak sonuçlanıp 341'i (%91) tek virüs ile enfekte olduğu saptanmıştır. Koenfeksiyonlar dâhil örneklerde en sık saptanan etkenler RSV (n=127, %31), İnfluenza (tüm tipler toplamında n=110 %26, H1N1 n=45 %11) ve RV (n=67, %16) olmuştur. HBoV 27 (%7), CoV 25 (%6), PIV 21 (%5), AdV 20 (%5), hMPV 14 (%3), EV beş kez (%1) pozitif bulunmuştur. Koenfeksiyonlar içerisinde en sık

saptanan virüsler RSV (n=19), RV (n=15), HBoV (n=10) olduğu görülmüştür. Koenfeksiyonlarda sırasıyla en fazla İnf+RSV (n=5), EV+RV (n=4), AdV+RV (n=3), CoV+RSV A/B (n=3) ve RV+RSV A/B (n=3) görülmüştür. Solunum PCR tetkiki pozitif bulunan 357 vakanın %61'i kış (n=218), %23'ü ilkbahar (n=83), %7'si yaz (n=23) ve %9'u (n=33) sonbahar aylarında izole edilmiştir. Kış mevsiminde en fazla saptanan etkenler RSV (n=101) ve İnf (n=93) idi. İlkbaharda en fazla izole edilen etkenler RV (n=24) ve RSV (n=20) idi. Yaz aylarında RV (n=12), AdV (n=4), CoV (n=4), HBoV (n=2), sonbaharda ise RV (n=19), RSV (n=5), EV (n=4), AdV (n=3) tespit edilmiştir.

Tartışma: Tüm dünyada yaygın olan solunum yolu enfeksiyonlarının %20-60'ından virüsler sorumludur. Viral etiolojinin araştırılması gereksiz antibiyotik tedavisi kullanılmasının önlenmesi, bazı virüsler ve seçilmiş hastalar için antiviral tedavi ve olası salgınlar karşısında önlem alınması açısından önemlidir.

Çalışmamızda solunum PCR tetkikinde en sık saptanan etken RSV olup bunu İnfluenza 'nın izlediği görülmüştür.

RSV'nin yüksek oranda izole edilesinin sebebi çalışmamızda hastalarımızın yarısının bir yaşın altındaki bebekler olmasına bağlanmıştır.

Koenfeksiyonlarda sırasıyla en fazla İnf + RSV (n=5), EV + RV (n=4) arasında izlenmiştir. Acil biriminde İnf (n=41) ve 2-18 yaş arası vakaların izlendiği Büyük Çocuk Servisinde İnf'in (n=9) en fazla görülmesi İnfluenza'nın daha ziyade büyük çocukları enfekte ettiğini göstermektedir.

1 ay 2 yaş arası hastaların izlendiği Bebek Servisinde, RSV (n=14) ve Yenidoğan Yoğun Bakım ve Prematüre Servisinde RSV (n=52) ile en fazla saptanan etken olması RSV'nin en çok 0-1 yaş infantlarda etkili olduğunu göstermektedir.

Virüslerin pozitif görülme oranları en fazla kış (%61) ve ilkbahar (%23) sezonundadır.

Kış mevsiminde koenfeksiyonlar da dâhil edildiğinde en fazla saptanan etkenler RSV (n=101) ve İnf'dir (n=93). İlkbaharda koenfeksiyonlar da dâhil edildiğinde en fazla saptanan etkenlerin RV (n=24) ve RSV (n=20) olduğu tespit edilmiştir

hMPV sadece kışın ve ilkbaharda; EV sadece yaz ve sonbaharda; AdV, CoV, PIV, RV her sezonda pozitif izlenmiştir.

Solunum yolu enfeksiyonlarının ana nedeni olan virüsler multiplex PCR yöntemi ile kolaylıkla ve kısa sürede tespit edilebilir. Böylece gereksiz antibiyotik kullanımından kaçınılarak hasta gereksiz tedavi ve yan etkilerinden korunmuş olur, etkene karşı spesifik antiviral ajan var ise erken tedavi olanağı verir, ayrıca ülke bütçesine katkı sağlanmış olur.

Anahtar kelimeler: Çocuk, alt solunum yolu enfeksiyonu, solunum PCR, solunum yolu virüsleri.



ABSTRACT

Objective: Respiratory infections are among the top four causes of infection-related morbidity and mortality among children in the world. Repeated respiratory infections throughout the year cause hospital infections and also pose a risk to public health. It has been reported that viruses account for approximately 20-60% of respiratory tract infections. Rapid detection of viral infections is important to prevent unnecessary antibiotic use in the illness.

The epidemiological studies investigating the frequency of multiple viruses in childhood age group respiratory tract infections in our country are very few.

The aim of our study was to evaluate the outcome of respiratory PCR testing in children who were hospitalized with symptoms of respiratory tract infection for one year.

Method: From November 2015 to October 2016, the results of the respiratory PCR tests required for diagnostic purposes in children with symptoms of respiratory tract infections from polyclinics and inpatient services of Sami Ulus Obstetrics and Gynecology Training and Research Hospital (member of Republic of Turkey Ministry of Health Provincial Health Directorate Health Sciences University Ankara) were retrospectively investigated.

639 patients aged 0-18 years were included in the study. The data was obtained from your hospital's electronic registration program Nucleus. The obtained data were analyzed using SPSS 22 (Statistical Package for Social Sciences).

Findings: It was found that 56.8% of 639 cases were male, 43.2% were female. Mean age was 3.1 years; median age was 1.3 years in females. Mean age was 3 years and median age was 0.9 years in males. There was no significant difference in the mean age for the two genders. 318 of the patients (50%) were in the 0-1 age group, 58 (9%) were in the 1-2 age group, 50 (8%) were in the 2-3 age group, 68 (11%) 3-5 age group, 90 (14%) were in the 5-10 years age group and 55 (8%) were in the 10-18 age group. 376 of the samples (59%) resulted in positive; 341 (91%) were infected with a single virus. The most common etiologic factors were RSV (n=127, 31%), Influenza (all types n=110, 26%, type H1N1 n=45 11%) and RV (n=67, 16%) in coinfections. HBoV 27 (7%), CoV 25 (6%), PIV 21 (5%), AdV 20

(5%), hMPV 14 (3%) and EV five times (1%) were positive. Among the coinfections, RSV was found in 19 samples, RV in 15 samples and HBoV in 10 samples. In coinfections; Inf+RSV (n=5), EV+RV (n=4), AdV+RV (n=3), CoV+RSV A/B (n=3) and RV+RSV A/B (n=3) were found. Of the 357 positive cases, 61% were isolated in winter (n=218), 23% in spring (n=83), 7% in summer (n=23) and 9% in autumn. The most proliferative factors in winter were RSV (n=101) and Inf (n=93). The most proliferative agents in the spring were RV (n=24) and RSV (n=20). In summer, RV (n= 12), AdV (n=4), CoV (n=4), HBoV (n=2) and in autumn RV (n=19), RSV (n=5), EV (n=4), AdV (n=3) were found.

Discussion: Viruses account for 20-60% of respiratory infections that are common all over the world. Investigation of viral etiology is important to prevent the use of unnecessary antibiotic therapy, to prevent antiviral treatment and vaccination for selected viruses and selected patients, and to take precautions against possible outbreaks.

The most frequent determinant of respiratory PCR in our study was RSV, which Influenza followed.

The high isolation of RSV is due to the fact that half of our patients are infants under 1 year of age.

In coinfections; Inf+RSV (n=5) and EV+RV pair (n=4) were the most common. Influenza n=41 in the Emergency Unit and n=9 in The Infantile Care Unit, in which patients between 2-18 years of age were present, suggest that Influenza infects older children.

RSV was most effective in 0-1 age infants. RSV (n=14) in Newborn Intensive Care and Prematurity Service factors in the Baby Service and RSV (n=52) were the most proliferative.

Viral positive rates were highest in winter (61%) and spring (23%).

When coinfections are included in the winter season, the most proliferative factors are RSV (n=101) and Influenza (n=93). When coinfections were included in the spring, it was found that the most proliferative agents were RV (n=24) and RSV (n=20).

hMPV only in winter and early spring and EV was only observed in summer and autumn, while AdV, CoV, PIV, RV were positive at all times.

Viruses, which are the main cause of respiratory tract infections, can be detected easily and in a short time by Multiplex PCR method. By avoiding unnecessary antibiotic use, the patient is protected from unnecessary treatment and side effects. If there is a specific antiviral agent against the virus, it gives early treatment advantage and contributes to the country's budget.

Key words: Child, lower respiratory tract infection, respiratory PCR, respiratory tract viruses.



KISALTMALAR

AdV	Adenovirüs
AOM	Akut otitis media
ASYE	Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu
BoV	Bokavirüs
CDC	Center for Disease Control and Prevention (Amerika Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi)
CoV	Koronavirüs
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EV	Enterovirüs
HMPV	İnsan metapnömovirüsü
IFA	Immunofluorescence Assay
IVIG	İntravenöz İmmunoglobulin
İnf	İnfluenza virüs
M.Pneu	Mycoplasma pneumoniae
m-PCR	Multipleks polimeraz zincir reaksiyonu
PCR(PZR)	Polimeraz zincir reaksiyonu
PIV	Parainfluenza virüs
RSV	Respiratuvar Sinsityal virüs
RV	Rinovirüs
SARS	Ciddi akut respiratuvar sendrom
SYE	Solunum yolu enfeksiyonu
ÜSYE	Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu

ŞEKİLLER

Şekil 4.1. Çalışma grubunun cinsiyet dağılımı.	16
Şekil 4.2. Çalışma grubunun yaş gruplarına göre dağılımı.....	17
Şekil 4.3. Çalışma grubunun illere göre dağılımı.	18
Şekil 4.4. Çalışma grubunun nazofaringeal sürüntü örneklerinin hastane birimlerine dağılımı.	18
Şekil 4.5. Çalışma grubunda nazofaringeal sürüntü örneklerinde PCR ile saptanan viral etkenlerin dağılımı	20
Şekil 4.6. Yaş gruplarına göre tespit edilen etkenler	21
Şekil 4.7. Koenfeksiyonların (Toplam 35 [20 farklı tip] koenfeksiyon) tüm birimlerde istenen tetkiklerde bulunma oranları	22
Şekil 4.8. Viral etkenlerin tekli ve miks (iki, üç ve beş virüs içeren örneklerde) bulunma durumları	23
Şekil 4.9. Hastane birimlerinde PCR testi pozitif sonuçlanma oranları	25
Şekil 4.10. Acil Birimi tarafından istenen nazofarengeal sürüntü örneklerinde PCR sonucunda saptanan etkenler.....	26
Şekil 4.11. Alerji Birimi tarafından istenen nazofarengeal sürüntü örneklerinde PCR sonucunda saptanan etkenler.....	27
Şekil 4.12. Bebek Servisi tarafından istenen nazofarengeal sürüntü örneklerinde PCR sonucunda saptanan etkenler.....	28
Şekil 4.13. Büyük Çocuk Servisi tarafından istenen nazofarengeal sürüntü örneklerinde PCR sonucunda saptanan etkenler.	29
Şekil 4.14. Diğer Servisler tarafından istenen nazofarengeal sürüntü örneklerinde PCR sonucunda saptanan etkenler	30
Şekil 4.15. Enfeksiyon Hastalıkları Servisinde tarafından istenen nazofarengeal sürüntü örneklerinde PCR sonucunda saptanan etkenler	31
Şekil 4.16. Onkoloji Servisin tarafından istenen nazofarengeal sürüntü örneklerinde PCR sonucunda saptanan etkenler	32
Şekil 4.17. Pediatri Yoğun Bakım Servisi tarafından istenen nazofarengeal sürüntü örneklerinde PCR sonucunda saptanan etkenler	33
Şekil 4.18. Yenidoğan Yoğun Bakım ve Prematüre Servisi tarafından istenen nazofarengeal sürüntü örneklerinde PCR sonucunda saptanan etkenler.....	34

Şekil 4.19. Çalışma grubunda nazofaringeal sürüntü örneklerinde pozitif saptanan olguların mevsimlere göre dağılımı	35
Şekil 4.20. Mevsimsel olarak virüslerin pozitif bulunma oranları.....	35
Şekil 4.21. Kış aylarında tespit edilen tekli virüsler ve koenfeksiyonlar.....	36
Şekil 4.22. Kış aylarında nazofaringeal sürüntü örneklerinde virüs pozitif bulunma oranı.....	37
Şekil 4.23. İlkbahar aylarında tespit edilen tekli virüsler ve koenfeksiyonlar.....	38
Şekil 4.24. İlkbahar aylarında nazofaringeal sürüntü örneklerinde virüs pozitif bulunma oranı.....	39
Şekil 4.25. Yaz aylarında tespit edilen tekli virüsler ve koenfeksiyonlar.....	40
Şekil 4.26. Yaz aylarında nazofaringeal sürüntü örneklerinde virüs pozitif bulunma oranı.....	41
Şekil 4.27. Sonbahar aylarında tespit edilen tekli virüsler ve koenfeksiyonlar.	42
Şekil 4.28. Sonbahar aylarında nazofaringeal sürüntü örneklerinde virüs pozitif bulunma oranı.....	43
Şekil 4.29. Mevsimsel olarak tüm birimlerde viral etkenlerin pozitif bulunma sayıları.....	43

TABLÖLAR

Tablo 4.1. PCR sonuçlarında yer alan bulguların düzenlenmesi 19

Tablo 4.2. Viral etkenlerin (tekli ve miks) farklı birimlerde bulunma durumları 24



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Solunum yolu enfeksiyonları tüm dünyada çocuklar arasında enfeksiyon ile ilişkili morbidite ve mortalitenin ilk dört nedeni arasında yer almaktadır. Yıl içinde tekrarlamaları hastane enfeksiyonlarına neden olmakta ve halk sağlığı açısından da risk oluşturmaktadır.

Solunum yolu enfeksiyonlarına (SYE) bakteri, virüs ve parazitler neden olabilmekle birlikte yaklaşık %20-60'ında virüslerin etken olduğu bildirilmiştir (1) (2) (3).

Solunum yolu enfeksiyonlarının büyük çoğunluğu Respiratuar Sinsityal Virüs (RSV), İnfluenzavirüs (İnf), Parainfluenza virüs (PIV), Rinovirüs (RV), Human Metapneumovirüs (hMPV) gibi virüsler tarafından oluşturulmaktadır. Etkenlerin oluşturduğu klinik semptomlar birbirine oldukça benzer olduğundan tanı konulması oldukça güçtür (4).

Hızlı virolojik tanı testleri hekimin tedavi kararını erken dönemde yönlendirmekle birlikte salgınların uyarısını da verebilmektedir. Günümüzde geliştirilen moleküler tekniklerle hem hızlı ve hem duyarlılık ve özgüllük açısından etkin sonuçlar elde edilebilmektedir. Multipleks polimeraz zincir reaksiyonu (m-PCR) testleri ile çeşitli virüslerin çoğaltılması aynı anda yapılabilmesi sayesinde çok sayıda virüs hızlı bir şekilde ve düşük maliyetle tespit edilebilmektedir (5).

Ülkemizde çocukluk yaş grubu solunum yolu enfeksiyonlarında solunum sistemi virüslerinin görülme sıklığı ile ilgili çok sayıda virüsün araştırıldığı epidemiyolojik çalışmalar oldukça azdır.

Çalışmamızın amacı bir yıl boyunca solunum yolu enfeksiyonu semptomlarıyla hastanemize başvuran çocuklarda istenen solunum PCR tetkikinin sonuçlarını değerlendirmek idi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. SOLUNUM YOLU VİRÜSLERİ

Alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE) gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde özellikle beş yaşın altındaki çocuklarda her yıl en az dört milyon çocuğun ölümünden sorumlu tutulmaktadır. Bu rakam çocukluk çağı ölüm oranının yaklaşık %30'unu oluşturmaktadır (6).

Türkiye'de Sağlık Bakanlığı'nın 1998 yılı verilerine göre bir yaşından küçük bebek ölümlerinin %48,4'ünden, 1-4 yaş grubu çocuk ölümlerinin %42,1'inden pnömoninin sorumlu olduğu görülmektedir (7). T.C. Sağlık Bakanlığı'nın 2002-2004 yılları arasında yürüttüğü "Türkiye Hastalık Yüğü Çalışması'nda" solunum yolu enfeksiyonlarının 0-4 yaş grubunda %13,4, 5-14 yaş grubunda % 6,5 ile en sık ikinci ölüm nedeni olduğu ve 0-14 yaş grubundaki tüm ölümlerin %14'ünden sorumlu olduğu görülmüştür (8).

Alt solunum yolu enfeksiyonlarında bakteriler ya da karma enfeksiyonlar viral etkenlere oranla, mortalitede daha yüksek oranlarda rol oynamaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde bakteriyel pnömonilere bağılı ölüm oranı %10-14, karma enfeksiyonlarda %16-18, viral pnömonilerde ise %1-7,3 olarak bildirilmektedir (6) (9).

Yapılan araştırmalarda, özellikle yaşamın erken dönemlerinde kişilerin yılda 5-6 kez viral solunum yolu enfeksiyonu geçirdikleri bildirilmiştir (2).

Akut solunum yolu enfeksiyonlarında en sık rastlanılan viral etken RSV (%24-29) olup, onu RV (%24), PIV (%10), Adenovirüs (AdV) (%7) ve İnfl (%4-5) izlemektedir (2), (10), (11), (12).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda, solunum yolu enfeksiyonu bulguları olan vakalarda solunum virüslerinin pozitiflik oranları %41,8-67,8 arasında bildirilmektedir (6), (13), (14).

2.2. RESPIRATUAR SİNSİTYAL VİRÜS

Respiratuar Sinsityal Virüs 1 yaşın altındaki çocuklarda SYE'nin en sık nedenidir (15). Tüm dünyada yaygın olup kuzey yarımkürede Kasım'dan Nisan'a kadar salgınlara neden olur ve Ocak, Şubat aylarında pik yapar (15), (16).

RSV insanları etkileyen en bulaşıcı virüslerden biridir ve 2 yaşına gelene kadar neredeyse bütün bebekler enfeksiyona maruz kalır (17).

Enfeksiyon genelde üst solunum yolu semptomları ile seyreder ve sıklıkla ilk bulgusu burun akıntısıdır. Bunu öksürük ve subfebril ateş izler. Takipte bronşiyolit tablosu ile sınırlı kalabilir veya hayatı tehdit eden ağır pnömoniye kadar ilerleyebilir. ASYE (bronşiyolit, pnömoni) %20-30 oranında gelişir. Bronşiyolit belirtileri tipik olarak öksürük, rint, takipte, hırıltılı solunum, oskültasyon ile akciğerde ral, ronküs duyulması, interkostal ve/veya subkostal retraksiyonlar ile başlar. RSV enfeksiyonu yeni doğanlarda özellikle preterm bebeklerde uykuya meyil, huzursuzluk, apne atakları, beslenme azlığı gibi genel semptomlar ile seyredebilir. Daha önce sağlıklı olan ve risk faktörü olmayan bebeklerin çoğu ayaktan destek tedavisi ile iyileşirler veya hastaneye yatırılrsa dahi iki veya üç gün sonra taburcu edilirler. Bir yaş altı tüm çocukların yaklaşık %1 ila %3'ü hastaneye yatırılarak tedavi gerektirir. Yaşamın ilk üç ayında bu oran en fazladır (18). RSV bronşiyolit nedeniyle hastaneye yatan olguların %40-75'inin, çocukluk pnömonilerinin %15-40'ının, larenjitin %6-15'inin nedenidir (19).

Şiddetli RSV hastalığı için prematüre bebekler (29. gestasyonel haftadan önce doğanlar), prematüre kronik akciğer hastalığı veya hemodinamik açıdan önemli konjenital kalp hastalığı olan bebekler ile bağışıklık yetersizliği olan hastaları risk teşkil etmektedir.

Ayrıca yoksulluk, malnütrisyon, sigara dumanı gibi çevresel kirleticilere maruz kalma, gebelik sırasında annenin sigara içmesi, solunum yollarının doğuştan malformasyonu, nöromüsküler hastalıklar, Down sendromu, D vitamini eksikliği kistik fibroz, kalabalık evde yaşamak, anne eğitiminin düşük seviyede olması, anne sütü ile beslenmemek gibi etkenlerin hastalığın daha ağır geçmesine neden olduğu düşünülmektedir.

Bununla birlikte, bu risk faktörlerinin çoğu hakkında çalışmadan çalışmaya farklı ve tutarsızdır sonuçlar elde edilmiştir (20).

RSV'nin inkübasyon süresi 2-8 gün arasındadır. Viral yayılım süresi 3-8 gündür, ancak küçük bebekler ve immün sistemi baskılanmış kişilerde 3-4 haftaya kadar uzayabilir (21).

Enfeksiyon damlacık yolu, el ile direkt temas ile olur (22).

RSV enfeksiyonlarından korunmak için el hijyeni, kontamine yüzeylerin ve oyuncakların temizlenmesi, kalabalık ve sigara içilen ortamlardan uzak durulması önemlidir (23).

Tedavi komplike olmayan RSV enfeksiyonu için semptomatiktir. Hastaneye yatırılarak izlenmesi gereken vakalarda ise solunum desteği, hidrasyon ve oksijen desteği önerilmektedir. Tedavide bronkodilatatörler, inhale epinefrin ve inhale veya sistemik kortikosteroidlerin kullanımı konusunda farklı görüşler ve sonuçlar mevcuttur (24).

Yapılan araştırmalarda bronkodilatatörlerin oksijen satürasyonu üzerinde hiç bir etkisi olmadığını, hastaneye yatırılma gereksinimini azaltmadığını, hastanede kalış sürelerini kısaltmadığı bildirilmiştir. Bronkodilatatörlerin yan etkileri ve masraflar da dikkate alındığında, ayrıca kullanılması durumunda virüsü yayma süresini arttırdığı yönündeki kanıtlar nedeniyle kullanılması önerilmez (25).

Sadece yineleyen atakları olan, bronkodilatatör tedaviye yanıt vermeyen ve ağır bronşiyolit tablosunda olan hastalarda sistemik prednizolon tedavisi 1–2 mg/kg/gün dozunda iki–üç gün boyunca uygulanabilir (24).

Antibiyotiklerin antiviral etkinliği olmadığı için kullanımı önerilmemektedir; ancak, sekonder bakteriyel enfeksiyonların varlığında tercih edilebilir (26).

Palivizumab yüksek riskli vakalarda profilaksi amacıyla uygulanmaktadır. Fakat, enfeksiyon geçiren hastalarda kullanımının yapılan çalışmalarda yararı saptanmamıştır.

Astım tanısı olan birçok hastanın süt çocukluğu dönemine bronşiyolit geçirme öyküsü vardır. RSV bronşiyoliti olan hastaların yaklaşık %30-50'sinde tekrarlayan hışıltı atakları olduğu izlenmektedir ve bu atakların tekrar etme ihtimali hastada egzama, alerjik rinit olması ve ailede astım hikâyesi olması ile artar.

Yüksek riskli çocukları RSV enfeksiyonundan korumak için RSV sezonunda (Ekim, Aralık, Mart, Mayıs) Palivizumab (15 mg/kg/doz im ayda bir kez) uygulanması önerilmektedir (19).

Gebelik yaşı 29 haftadan küçük preterm bebekler veya gebelik yaşına bakılmaksızın doğum ağırlığı 1000g altında olan ve RSV sezonu başlangıcında 12 aydan küçük tüm preterm bebeklere, kronik akciğer hastalığı olan preterm bebeklere, gebelik yaşı 32 haftadan küçük olup, en az 28 gün veya daha fazla %21'den daha

fazla oksijen tedavisi almış olan preterm bebeklere, RSV sezonu başlangıcında kronolojik yaşları 12 ayın altında ise Türk Neonatoloji Derneği Palivizumab profilaksisi yapılmasını önermektedir. Ayrıca RSV sezonu başlangıcından 6 ay öncesine kadar steroid, bronkodilatör veya oksijen tedavisi alan preterm bebeklere, hayatın ikinci yılında da profilaksi verilir. Konjestif kalp yetmezliği için tıbbi tedavi alan, kardiyak cerrahi gereken asiyanotik konjenital kalp hastalıkları olan bebekler ile orta veya ağır derecede pulmoner hipertansiyonu olan 1 yaştan küçük bebeklere RSV sezonunda palivizumab profilaksisi önerilir. Palivizumab profilaksisi endikasyonu varken kardiyopulmoner bypass ile opere edilen (açık kalp ameliyatı olan) olgularda postoperatif bir doz (15 mg/kg) PZV verilmesi uygundur. Siyanotik konjenital kalp hastalığı olan bebeklere verilecek profilaksi kararı pediatrik kardiyologlar ile tartışılarak alınır (27).

RSV ye karşı lisanslı aşı bulunmamaktadır. Bu konuda çalışmalar devam etmektedir (20).

2.3. HUMAN METAPNEUMOVİRÜS

Human Metapneumovirüs 2001 yılında tanımlanmıştır. Tüm dünyada solunum yolu enfeksiyonlarının en önemli nedenlerinden olmakla birlikte ılıman iklimlerde geç kış erken ilkbahar sezonlarında enfeksiyon yapar ve epidemisi RSV'nin 2. yarısına denk gelir. Yıl boyu enfeksiyonlara neden olur. Birçok çalışma hMPV'nin bebeklerde ve çocuklarda ASYE'den sorumlu olduğunu ve erken çocukluk döneminde bronşiolit nedeni olarak RSV'den sonra ikinci sırada olduğunu göstermiştir (28), (29).

hMPV soğuk algınlığı, bronşiyolit, larenjit, pnömoni, astım atağına sebep olur (19).

Çocuklarda hMPV bronşiyolit (%47-84), astım (%11-25) ve pnömoni (%11-17) nedeniyle hastaneye yatışa neden olur (30).

İnsanlar virüsün tek kaynağıdır. Kuluçka süresi 3-5 gün olan virüsün bulaşması aerosoller, damlacık yolu ile veya doğrudan temas ile olur (31), (32).

İmmüsuprese hastalar ve reaktif hava yolu olan vakalarda daha ağır seyreder. Reaktif hava yolu hastalığından mustarip hastalarda reenfeksiyonlar sırasında ciddi hışıltıya yol açar. hMPV duyarlı kişilerde düz kas hiperreaktivitesine, enflamasyona ve mukus artışına neden olur (19).

Hastaneye yatış prematürite, astım, immün yetmezlik ve kardiyak hastalık öyküsü olanlarda daha sık olmasına rağmen, sağlıklı çocuklarda da gerekli olabilir (33).

hMPV için spesifik bir tedavi yoktur. Semptomatik tedavi uygulanır (hidrasyon, oksijen, gerekirse mekanik ventilasyon). Antibiyotik endikasyonu yoktur.

Korunmak için teması azaltmak, hastayı izole etmek veya hMPV ile enfekte hastalarla aynı odada tutmak, el hijyenine dikkat etmek esastır (19).

2.4. ADENOVİRUS

Adenovirüs tüm dünyada yıl boyunca enfeksiyonlara neden olabilir. AdV bebeklerde ve küçük çocuklarda ateşli hastalıkların % 5 ila 10'undan sorumludur (34).

Solunum yolu enfeksiyonları, konjunktivit, gastroenterit gibi bir dizi enfeksiyona neden olur (35). En sık hastalığa neden olan AdV serotipleri 1, 2, 3, 5'tir (19).

Yaz kampları ve yüzme havuzlarında faringokonjonktival ateş salgınlarına, hastane servislerinde keratokonjonktivite neden olduğu bildirilmiştir (36), (37). Askeri kışlalarda ciddi solunum yolu enfeksiyonları salgınlarına sebep olmuştur (38). Özellikle yenidoğan ve çocukluk çağında ciddi ve bazen ölümcül pnömoniler görülebilmektedir. Bu durumun 3, 4, 7 ve 21 serotipleriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (39).

Bulaşma solunum yolu, fekal oral yol veya virüs ile kontamine yüzey alanlarına temas ile olur. Organ transplantı ile de geçiş de bildirilmiştir. İnkubasyon süresi 2-14 gündür (40).

Adenovirüs çok çeşitli semptomlar ile karşımıza çıkar ve RSV, hMPV, Rinovirüs, GAS ve diğer viral nedenler ile ayırt edilmesi zordur.

Adenoviral pnömoninin bakteriyal pnömoni ile çok benzer semptomları vardır (lober infiltrasyon, yüksek ateş, parapnömonik efüzyon), ayrıca boğaz ağrısı farenjit, nezle gibi üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) semptomlarına neden olmaktadır. Otitis media, özellikle 1 yaşın altındaki çocuklarda sık karşılaşılan bir komplikasyondur (41).

Nadiren Adenovirüsler immunsuprese olmayan kişilerde miyokardit, hepatit, meningoensefalite neden olabilir. Adenovirüs enfeksiyonları kök hücre veya solid organ transplantasyonu olmuş hastalarda fatal seyredebilir (mortalite %60-80'e kadar çıkabilir) (19).

Tedavi semptomatiktir. Adenovirüs'e bağlı klinik fayda sağlayan antiviral ajan bulunmamaktadır.

Topikal steroidler de enflamasyon azaltıcı etkilerinden dolayı tercih edilebilir. Serotip 4 ve 7 için etkili aşı ise sadece askeriyede kullanılmaktadır. Hastaların intravenöz immunglobulin (İVİG) ve lenfosit infüzyonunun da yarar gördüğü rapor edilmektedir (19).

2.5. RİNOVİRÜS

Çocuklarda ve erişkinlerde en sık ÜSYE etkeni Rinovirüs'tür (42), (43). Rinovirüs tüm yıl boyunca görülmekle birlikte ılıman iklimlerde sonbahar ve ilkbaharda pik yapar ve tüm dünyada enfeksiyona sebep olabilir (19).

Küçük çocuklarda astım ataklarının majör tetikleyicisi olup, okulların açıldığı sonbahar aylarında RV pik dönemi ile eş zamanlı atak sayısında belirgin artış gözlenmiştir (19).

Burun sekresyonunda ve alt solunum yollarında bulunan Rinovirus ellerde, telefonda, stetoskoplarda, kapı kollarında uzun süre kalabilir. Ellere bulaşan enfekte sekresyonlar ile burun ve konjonktiva mukozasına taşınarak veya öksürük ve hapşırıkla direkt damlacık yolu ile bulaşabilir (19).

Bu virüs için en önemli taşıyıcı çocuklardır (44), (45). Bir-dört gün olan inkubasyon periyodu sonrası burun tıkanıklığı, burun akıntısı, hapşırık, öksürük, seste kalınlaşma, boğaz ağrısı gibi ÜSYE semptomları gelişir. Enfeksiyonların %15 asemptomatik seyredebilir (19).

Ateş diğer ÜSYE etkenlerine (RSV, hMPV, İnfluenza) göre daha nadirdir. Enfeksiyon çocuklarda daha şiddetli ve uzun süren semptomlara yol açar; çocukların %70 inde 10. gün hala semptomlar devam edebilir. RV akut hışıltı, akut otitis media (AOM) ve hastane yatışları için önemli bir etkindir. Hastaneye yatış küçük çocuklarda astım ve hışıltısı olanlarda daha sıktır. İmmunsuprese vakalarda hayatı tehdit edici enfeksiyonlara neden olabilir (19).

Komplikasyonlar otitis media, sinüzit, astım atak, bronşiyolit, pnömoni ve nadiren ölümdür (19).

Astım ataklarının %50'sinin viral enfeksiyonlarla ilişkili olduğu tahmin edilmektedir (46). Bu alevlenmelerinin yarısından fazlası RV enfeksiyonuyla ilişkili olduğu bilinmektedir (47).

RV tedavisinde semptomlara yönelik analjezik, antihistaminik, dekonjestan, antitusif ajanlar kullanılır. Antibiyotiklerin sadece bakteriyel superenfeksiyon saptandığında kullanılması önerilmektedir (19).

2.6. İNFLUENZA VİRÜS

İnfluenza, her yıl dünya nüfusunun %5-20'sinde solunum yolu hastalığına sebep olan ve özellikle risk grubundaki olgularda ciddi morbidite ve mortaliteye sebep olan bir etkidir (18). Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık olarak 250,000-500,000 mevsimsel İnfluenza olgusu bildirilmekte, bunların 20,000'i hastaneye yatış gerektiren hastalar oluşturmaktadır (48). Çocuklarda ve kronik hastalığı olanlarda salgınlar sırasında atak hızı %40'lara ulaşabilmektedir (49).

Virüs genomunun segmentli olması koenfeksiyon olduğu zaman tekrar yapılanmasına izin verir ve bu da yeni suşların ortaya çıkmasına yol açar. İnfluenza virüsleri majör antijenik özelliklerine göre İnfluenza A, B ve C olmak üzere üç ayrı tipte sınıflandırılır. İnsanlarda en sık hastalık yapan tipler İnfluenza A ve B'dir (50), (51).

İnfluenza geçen 20. yüzyılda üç önemli pandemiye neden olmuştur. 1918 yılında (H1N1, İspanyol gribi), 1957 de (H2N2, Asya gribi) ve 1968 de (H3N2, Hong Kong gribi) .Bunlardan en dramatik olan 1918 yılında meydana gelen ve dünya genelinde tahmini olarak 50-100 milyon insanın ölümüne sebep olduğu düşünülen 1918 yılındaki İspanyol H1N1 pandemisidir (52).

En son İnfluenza pandemisi 2009 yılında H1N1 suşu ile görülmüştür. Domuzlardan kaynaklandığı için domuz gribi olarak isimlendirilmiştir. Hastalık kontrol ve önleme merkezi (CDC) verilerine göre Nisan 2009 ile Nisan 2010 tarihleri arasında pandemik H1N1'in ortalama 61 milyon insanı etkilendiği, 274.000 hastane yatışı gerektirdiği ve 12.470 hastanın ölümüne sebep olduğu tahmin ediliyor (53).

İnfluenza genel olarak damlacık yoluyla, enfekte sekresyonların teması veya küçük aerosoller ile bulaşmaktadır. Kuluçka süresi 48-72 saat arasında değişir. Ilıman iklimlerde insidansı kış aylarında pik yapar. Hastalığın toplumda yayılımı hızlıdır. İnfluenza virüs kuş ve memeli ve insanları konak olarak kullanır (54).

İnfluenza genelde basit ateşli bir solunum yolu enfeksiyonuna neden olur. En sık komplikasyonları otitis media ve pnömonidir. İnfluenzanın daha nadir komplilasyonu ise genellikle influenza tip B'nin sebep olduğu miyozittir (54).

Türkiye'den yapılan çok merkezli bir çalışmada H1N1 nedeniyle hastaneye yatırılan çocukların %15,6'sının yoğun bakım ihtiyacı saptanırken bu hastaların %30,1'i kaybedildiği rapor edilmiştir (55), (56).

Ağır İnfluenza vakalarında destekleyici tedaviler yanı sıra mümkün olan en erken dönemde antiviral tedaviye başlamak gerekmektedir. Tedavide İnfluenza virüs replikasyonunu inhibe etme özelliği olan Amantadin, Rimantadin, Oseltamivir, Zanamivir kullanılır. Bunlardan ilk ikisi M2 inhibitörleri olup sadece İnfluenzaA'ya etki gösterirken, Zanamivir ve Oseltamivir nöraminidaz inhibitörleri olup hem İnfluenza A hem de İnfluenza B'ye etki ederler. Ağız yoluyla uygulanan Oseltamivir ve inhaler olarak kullanılan Zanamivir günümüzde İnfluenza tedavisinde ve önlenmesinde kullanılan ve önerilen temel ilaçlardır (54).

İnfluenza, öncesinde sağlıklı çocuklarda sıklıkla akut, kendini sınırlayan bir hastalıktır fakat özellikle risk grubundaki hastalarda yüksek mortalite ve morbiditeye neden olabilmektedir. Hastalık Korunma ve Kontrol Merkezi (CDC), iki yaşın altında ve 65 yaşın üstündeki hastaların, altta yatan kronik pulmoner, kardiyovasküler, metabolik ve nörolojik rahatsızlığı olanların, primer ya da sekonder immün yetmezliği olan, uzun dönem aspirin kullanımı gereken hastaların, gebe ve erken postpartum dönemde olan kadınların, morbid obez ve bakım evleri, kışla gibi salgın olasılığının yüksek olan yerlerde yaşayan kişilerin İnfluenza komplikasyonları açısından yüksek riskli olarak belirlemiş ve bu gruptaki hastaların aşılmasını önermektedir (57).

2.7. PARAINFLUENZA VİRÜS

Parainfluenza virüs çocukluk çağının viral ASYE etkenlerinden RSV den sonra ikinci önemli nedendir (58), (59), (60), (61).

Bu virüsler üst solunum yollarını etkileyerek laringotrakeit, laringotrakeobronşite ve alt solunum yolları tutulumu ile bronşiyolit ve pnömoniye sebep olurlar.

Parainfluenza virüsün 4 alt grubu vardır (62).

5 yaşına kadar olan tüm çocuklar tip 1,2 ve 3 ile enfekte olurlar. PIV tip 3 genelde ilk 6 aydan küçük bebekleri etkilerken, tip 1 ve 2 daha geç çocukluktaki enfeksiyonlara neden olmaktadır (19).

PIV-3, en sık görülen serotiptir ve çocukların %90-100'ünü beş yaşına kadar enfekte eder (63). Buna karşılık, PIV-1 ve PIV-2 enfeksiyonları daha az görülür, beş yaşındakilerin sadece %50-74'ü seropozitiflik gösterir. Altı yaşındaki çocukların %50'si, genç erişkinlerin %70 ila 90'ı, enfeksiyonun nadiren tanınmasına rağmen PIV-4'e karşı antikorlara sahiptir (64), (65).

PIV-1 ve PIV-2 çocuklarda krup ile ilişkili iken, PIV-3 genelde pnömoni ve bronşiyolit ile ilişkilidir. PIV-4 tipik olarak erişkinlerde ve çocuklarda hafif ÜSYE'ye neden olur, ancak bebeklerde ve risk faktörleri olan hastalarda pnömoni ve bronşiyolit gelişebilir (65), (66), (67), (68).

PIV damlacık yolu ile ve enfekte sekresyonlar ile temas sonrası bulaşır ve hastane servisleri, çocuk yuvaları gibi toplu yaşam alanlarında ciddi solunum yolu enfeksiyonlarına neden olurlar. Virüsün kuluçka süresi 2-6 gündür. Hastanın orofarinksindeki etken 2-3 hafta boyunca bulaşmaya devam eder (18) (19).

PIV enfeksiyonunda en sık görülen subfebril ateş, burun akıntısı, farenjit, öksürük semptomlarına kusma ishal eşlik edebilir. Nadiren parotit gelişebilir.

Parainfluenza virüsler hastaneye yatış gerektiren ağır larenjit vakalarının %50'sinde, pnömonilerin yaklaşık %15'inden sorumludur (69).

Tanı virüsün dokudaki kültüründe izole edilmesi, respiratuar sekresyonlarındaki virüs antijenlerinin immunfloresan boyama ile tespiti veya en hızlı ve pratik yol olan solunum PCR multiplex ile konulur. Kültür ve immunfloresan boyama için nasal yılama veya aspirat gerekli iken Polimeraz Zincir Reaksiyonu için nasal sürüntü yeterlidir.

Parainfluenza virüs enfeksiyonunun krup dışında önerilen tedavisi yoktur. Tek doz oral, im veya iv dexametazon (0.6 mg/kg) önerilir. Nebulize epinefrin ya da rasemik epinefrin semptomatik düzelme sağlayabilir. Hipoksiyi önlemek için oksijen kullanılır. Huzursuzluk ve ateş gibi semptomların varlığında da antianaljezik, antipiretik kullanılması önerilir. Ribavirinin in vitro ve hayvan deneylerinde antiviral etkinliği gösterilmiştir. Yeni bir siyalidaz füzyon protein inhibitörü olan DAS181'in solid organ veya kök hücre nakli olan çocuklarda kullanılmasından sonra pnömoni belirtilerini azalttığı gösterilmiştir (70), (71), (72).

PIV enfeksiyonlarının %30 -50 sinde üstaki tüpü tıkanıklığına bağlı otitis media gelişebilir, ayrıca sinüzit, trakeit, bakteriyal pnömoniye yatkınlığı arttırabilir.

Aseptik menenjit, menenjit, akut dissemine ensefalomyelit, miyokardit, perikardit gibi solunum yolu dışı komplikasyonlar çok nadir görülür.

Otitismedia ve sinüzit, birincil viraj enfeksiyonlardan veya sekonder bakteri süper enfeksiyonundan kaynaklanabilir. PIV'in solunum yolu dışı komplikasyonları nadir gelişir, bunlar arasında menenjit, miyokardit, perikardit Guillain-Barre sendromu ve akut dissemine ensefalomyelit sayılabilir (73), (74), (75), (76).

Normal çocuklarda PIV enfeksiyonu akciğer sekeli bırakmadan iyileşir (19) .

2.8. BOKAVİRÜS

Human Bokavirüs, 2005 yılından beri bir solunum yolu patojeni olarak tanınmaktadır. Çoğunlukla diğer solunum yolu virüsleriyle birlikte bulunmasına rağmen, tek başına patojenik olduğuna ve özellikle küçük çocuklarda hışıltı ve solunum sistemi hastalığına neden olduğu ile ilişkili bilgiler artmaktadır. Özellikle akut respiratuvar hastalığı olan çocuklarda yapılan sıklık çalışmalarında %5-33 oranında HBoV saptanmıştır (18).

Seroepidemiyolojik çalışmalarda HBoV enfeksiyonun özellikle ilk beş yaş içinde erken çocukluk çağında edinildiği belirlenmiştir (18).

HBoV sadece insanlarda hastalığa neden olur ve bulaşma solunum yolu sekresyonları ile olur. Yıl boyunca enfeksiyona sebep olabilir (18).

2.9. ENTEROVİRÜS

Enterovirüs cinsi, Poliovirüs, Cocksackievirus, EV A71, EV-D68 ve Rinovirüs gibi çok sayıda önemli insan patojeni içerir.

Enterovirüsler özellikle beş yaşından küçük çocuklarda el-ayak-ağız hastalığı, herpanjina gibi kendini sınırlayan hastalıkların etkeni olmakla birlikte; ensefalit, menenjit, myokardit, akut flask paralizi ve neonatal sepsis gibi hayatı tehdit eden hastalıklara da sebep olabilmektedirler (77).

EV'ler akut febril hastalıkların %33-65'inden ve ABD'de sepsis şüphesi ile yaz ve sonbaharda hastaneye yatırılan bebeklerin %55-65'inden sorumludur. Nonpolio EV'ler yaz sezonu boğaz ağrısı, öksürük ve koriza ile kendini gösteren ÜSVE'lerin büyük çoğunluğundan sorumludur (18).

Enküasyon süresi 3-6 gündür, fekal saçılım ise 7-11 hafta devam edebilir. Enfeksiyon yayılımını önlemek için hijyen önemlidir. Toplu yaşanan yerlerde, okullar ve havuzlarda fekooral bulaşı önlemek için kontamine yüzeyleri dezenfekte etmek gerekmektedir (78).

Spesifik tedavisi olmayan EV enfeksiyonlarında semptomatik tedavi yapılır ancak ağır vakalarda İVİG kullanılması önerilmektedir (78).

2.10. KORONAVİRÜSLER

İnsan Koronavirüsleri 229E, OC43, NL63 ve HKU1, en sık rinore, burun tıkanıklığı, boğaz ağrısı, hapşırtma, ateş ve öksürük ile karakterize ÜSVE ile prezente olurlar. Belirtiler kendiliğinden sınırlanır ve genellikle hastalığın 3. veya 4. günlerinde pik yapar. CoV enfeksiyonlarının akut otitis media veya astım alevlenmeleri ile de ilişkili olduğu düşünülmektedir. Daha seyrek olarak, özellikle bebeklerde ve bağışıklığı baskılanmış çocuklarda bronşiyolit, krup ve pnömoni de dâhil olmak üzere alt solunum yolu enfeksiyonlarına sebep olurlar (18).

2002-2003 Şiddetli Akut Respiratuar Sendrom (SARS) salgınından sorumlu SARS-CoV hastaların ateş, miyalji, baş ağrısı, halsizlik ve titreme ve izleyen 5-7. gün sonra öksürük ve nefes darlığı ile prezente olmuştur. Enfekte erişkinlerin yaklaşık %25'inde ishal, %20 hastada da entübasyon gerektiren solunum sıkıntısı gelişmiştir. Genel olarak %10 mortalite oranı olan bu hastalıkta ölümlerin enfeksiyonun üçüncü haftasında gerçekleştiği görülmüştür (18).

Tedavide steroidler, interferonlar kullanılmış olsa da etkinliği ispat edilememiştir. Semptomatik tedavi esastır (18).



3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. HASTA SEÇİMİ VE VERİLERİN TOPLANMASI

Kasım 2015 ve Ekim 2016 yılları arasında T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara 2. Bölge Kamu Hastaneleri Birliği Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi polikliniklerinden ve yataklı servislerden SYE semptomları olan çocuklarda tanı amaçlı istenen solunum PCR tetkikinin sonuçları retrospektif olarak araştırıldı. Hasta kayıt sisteminde (Nucleus) ta toplam 654 kişinin verisine ulaşıldı. Alınan veriler arasında “Sonuç” hanesinde herhangi bir bilgi olmayan kişiler (toplam 11 vaka) çalışmaya dâhil edilmedi. Dolayısıyla, çalışma “Sonuç” bilgileri işlenmiş olan toplam 643 vaka üzerinde yürütüldü.

Çalışma Hastanemiz Tıpta Uzmanlık Eğitimi Kurulu tarafından 07.02.2017 tarih, 73799008 sayı ile onaylandı (EK-1).

3.2. VİROLOJİK TANI

Numune alım yöntemi: Hastalardan alınan nazofaringeal sürüntü örnekleri Virocult MW950 marka viral transport vasat ile Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları Daire Başkanlığı, Ulusal İnfluenza ve diğer Solunum Yolu Virüsleri Ünitesine “Real Time PCR Solunum Yolu Multipleks Sistemi” ile gönderildi.

Nükleik Asit İzolasyonu: Virocult ile laboratuara gelen numunelere sıvı viral transport vasatı ilave edildikten sonra Qiagen EZ1 Virus Mini Kit v2.0 (Qiagen, Germany) ile RNA izolasyonu internal kontrol eklenerek üreticinin talimatlarına göre yapıldı.

Real Time Multipleks PCR: Numuneler Fast Track Diagnostics / Respiratory Pathogens 21^R (Luxemburg) (FTD) (İnfluenza virus A, H1N1 pdm, İnfluenza virus B, RV, RSV A/B, PIV 1/2/3/4, CoV OC43/ 229E/ NL63/ HKU1, PeV, EV, AdV, HBoV, hMPV, IC) ticari kiti kullanılarak ABI7500 Real Time PCR (Applied Biosystems, USA) cihazında solunum yolu virüsleri tarandı.

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

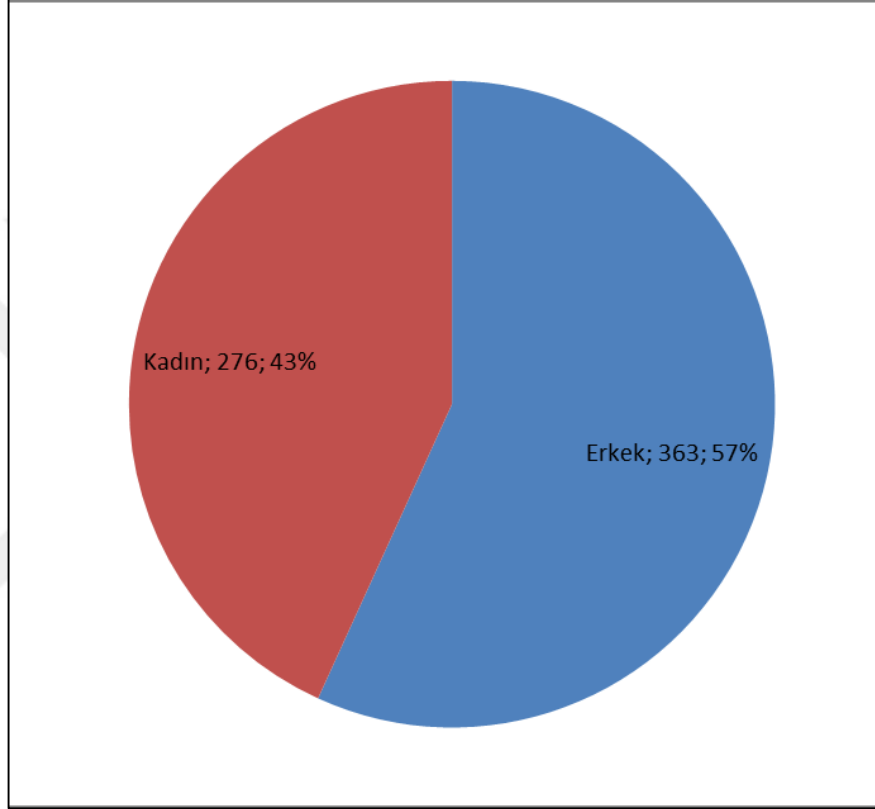
Çalışma verileri, Statistical Package for Social Sciences (Windows 22.0, Chicago, ABD) kullanılarak analiz edildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edildi ve sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma olarak ifade edildi. Gruplar arasındaki parametrik olmayan değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel sonuçlarda $p < 0.05$ olması anlamlı olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

4.1. DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER

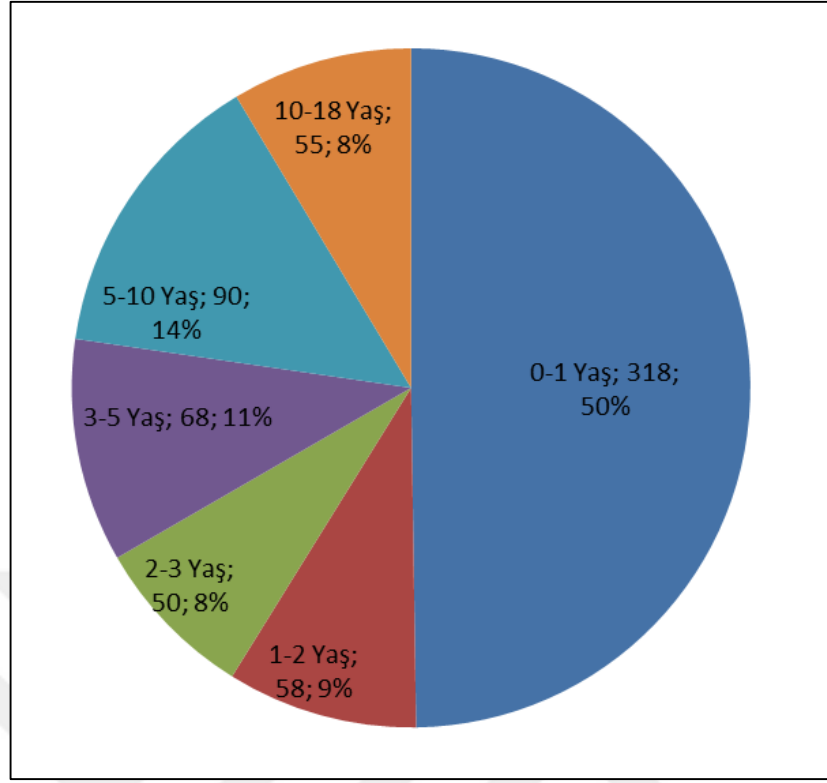
Çalışmaya kabul edilen 639 vakanın, 363'ünün (%57) erkek, 276'sının (%43) kız olduğu saptandı. (Şekil 4.1)



Şekil 4.1. Çalışma grubunun cinsiyet dağılımı.

Erkekler için ortalama yaş 3 yıl, ortanca yaş 0,9 yıl olarak tespit edildi. Kızlar için ortalama yaş 3,1 yıl, ortanca yaş 1,2 yıl olarak tespit edildi. Her iki cinsiyet için yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

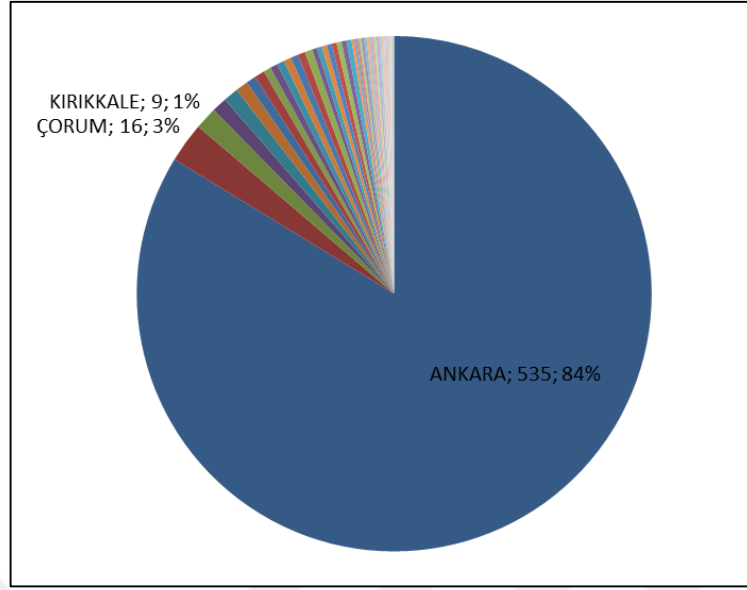
Hastaların 318'inin (%50) 0-1 yaş grubu, 58'inin (%9) 1-2 yaş grubu, 50'sinin (%8) 2-3 yaş grubu, 68'inin (%11) 3-5 yaş grubu, 90'ının (%14) 5-10 yaş grubu, 55'inin (%8) 10-18 yaş grubu içerisinde yer aldığı saptandı. (Şekil 4.2)



Şekil 4.2. Çalışma grubunun yaş gruplarına göre dağılımı.

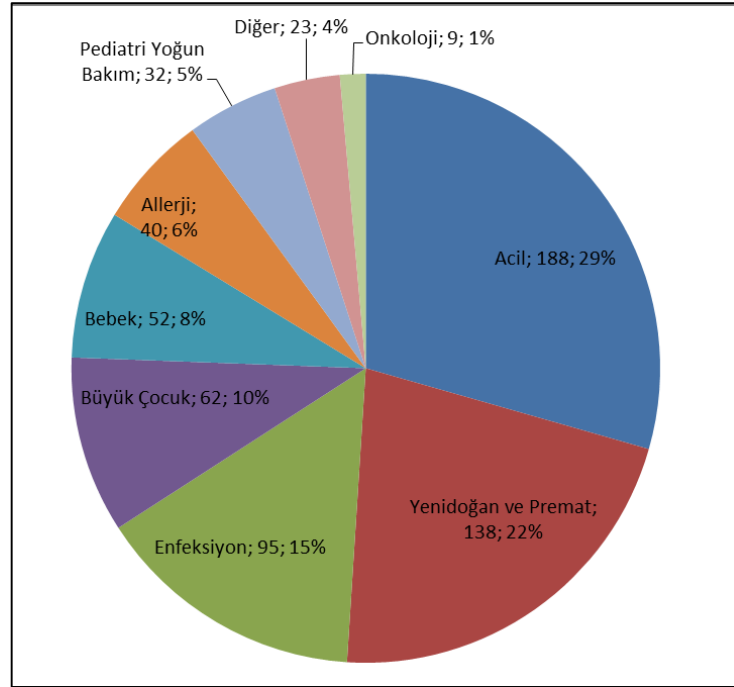
Hastaların 535'inin (%84) Ankara ve çevresinde ikamet ettiği, Çorum (n=16), Kırıkkale (n=9), Çankırı (n=6), Kastamonu (n=6), Yozgat (n=5) ve 40 değişik ilden gelen hasta olduğu görüldü. (Şekil 4.3)

Vakaların dokuzundan iki kez, ikisinden üç kez nazofarengeal sürüntü örneği alındığı görüldü. Aynı kişilerden alınan örneklerin farklı tarihlerde (sadece bir hastada iki gün ara ile, diğerlerinde bir hafta veya daha uzun aralar ile) alınmış olmasından dolayı çalışmaya vaka sayısı üzerinden devam edilmiş, 639 rakamı değiştirilmemiştir.



Şekil 4.3. Çalışma grubunun illere göre dağılımı.

Vakaların nazofaringeal sürüntü örneklerinin en fazla Acil Birimi tarafından (n=188, %29) istendiği, bunu Yenidoğan ve Prematüre (n=138, %22), Enfeksiyon (n=95, %15), Büyük Çocuk (n=62, %10) servislerinin takip ettiği görülmüştür. (Şekil 4.4)



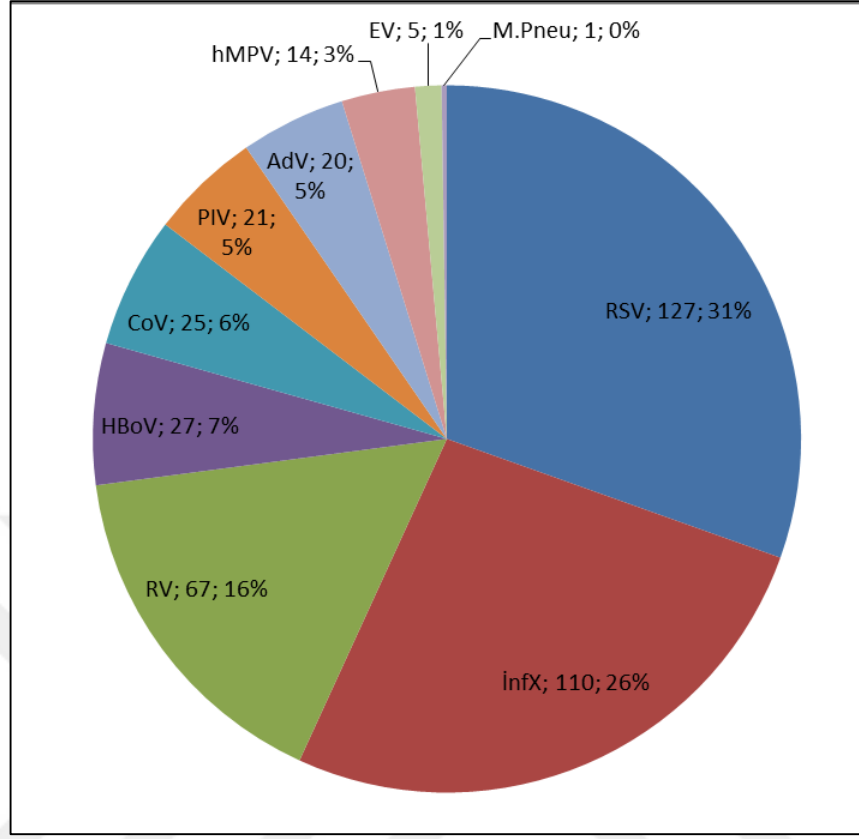
Şekil 4.4. Çalışma grubunun nazofaringeal sürüntü örneklerinin hastane birimlerine dağılımı.

4.2. PCR SONUÇLARI

Tablo 4.1.de solunum PCR sonuçları içerisinde yer alan virüslerin çalışma kapsamında yapılan tasnifi gösterilmiştir.

Alınan Verilerde Geçen Hali	Kısaltılmış Hali	Sadeleştirilmiş Hali
İnfluenza =POZİTİF	İnf	İnf
İnfluenza A=POZİTİF	İnfA	İnf
FluA(H1N1)=POZİTİF	H1N1	İnf
İnfluenza A=INF A/H1N1 PANDEMİK	H1N1	İnf
İnfA(İNFA/H3N2)	H3N2	İnf
İnfluenza A=INF AH3N2	H3N2	İnf
İnfluenza A=INF A/H3N2	H3N2	İnf
İnfA(İNF A / H3N2)	H3N2	İnf
İnfA(İNFA/H3)	H3	İnf
İnfluenza B=POZİTİF	İnfB	İnf
Coronavirus (229)=POZİTİF	CoV229	CoV
Coronavirus (63)=POZİTİF	CoV63	CoV
Coronavirus NL 63=POZİTİF	CoVNL63	CoV
Coronavirus 229E=POZİTİF	CoV229E	CoV
Coronavirus(HKU1)=POZİTİF	CoVHKU1	CoV
Coronavirus OC43=POZİTİF	CoVOC43	CoV
Parainfluenza 1=POZİTİF	PIV1	PIV
Parainfluenza 3=POZİTİF	PIV3	PIV
Parainfluenza 4=POZİTİF	PIV4	PIV
Enterovirus (EV)=POZİTİF	EV	EV
Rinovirus=POZİTİF	RV	RV
Humanbocavirus (HBoV)=POZİTİF	HBoV	HBoV
Humanmetapnömovirüs (hMPV)=POZİTİF	hMPV	hMPV
RSV A/B=POZİTİF	RSV	RSV
Adenovirus=POZİTİF	AdV	AdV
Mycoplasma pneumoniae=POZİTİF	M. pneu	M. pneu

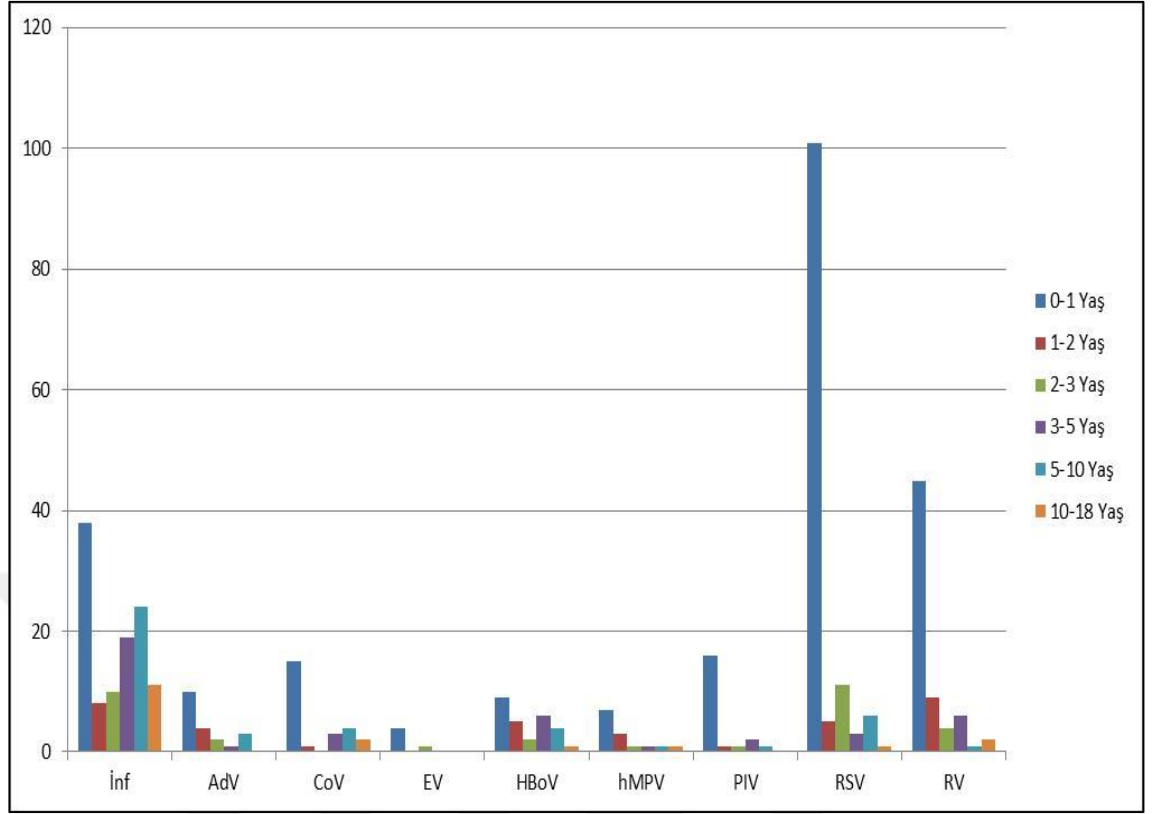
Tablo 4.1. PCR sonuçlarında yer alan bulguların düzenlenmesi.



Şekil 4.5. Çalışma grubunda nazofaringeal sürüntü örneklerinde PCR ile saptanan viral etkenlerin dağılımı.

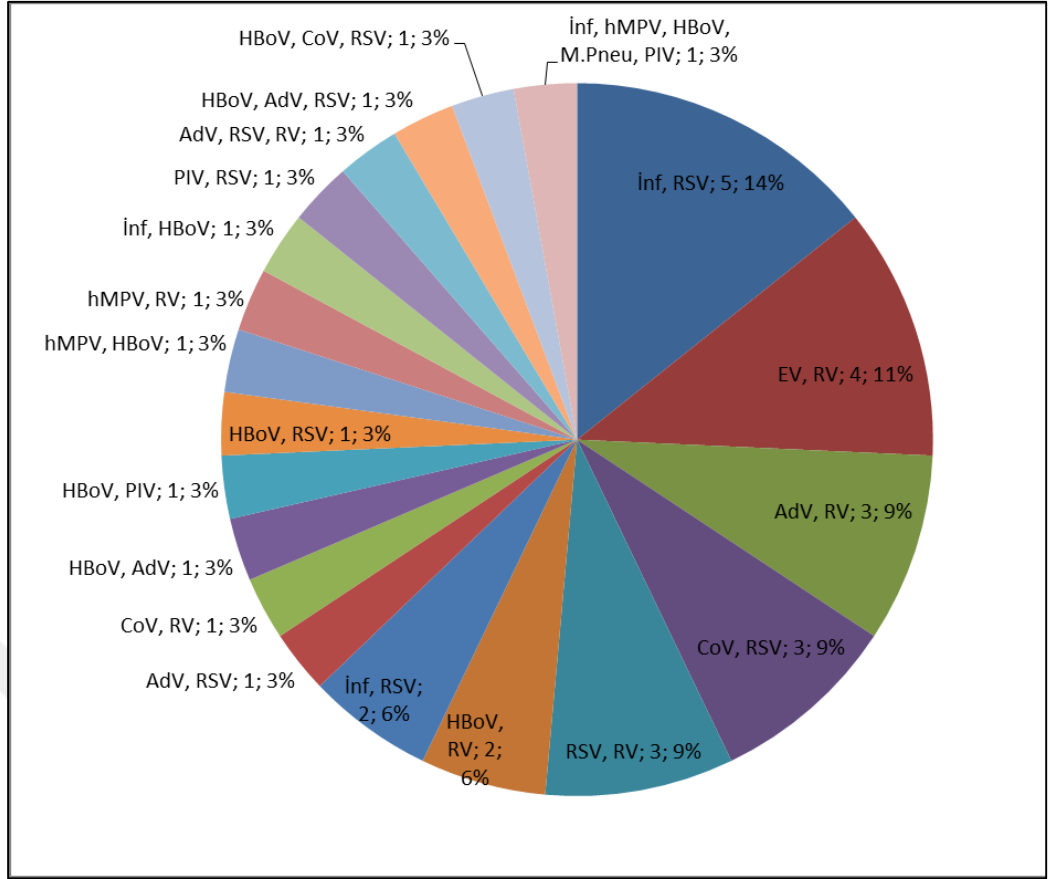
Koenfeksiyonlar dâhil örneklerde en sık saptanan etken RSV olup (n=127, %31), bunu İnfluenza (tüm tipler toplamında n=110, %26, H1N1 n=45 %11) ve RV'nin (n=67, %16) izlediği görüldü. (Şekil 4.5)

HBoV 27 örnekte (%7), CoV 25 örnekte (%6), PIV 21 örnekte (%5), AdV 20 örnekte (%5), hMPV 14 örnekte (%3), EV beş örnekte (%1) pozitif bulundu. Beş etken birden tespit edilen bir vakadaki etkenlerden biri de Mycoplasma pneumoniae olarak tespit edildi.



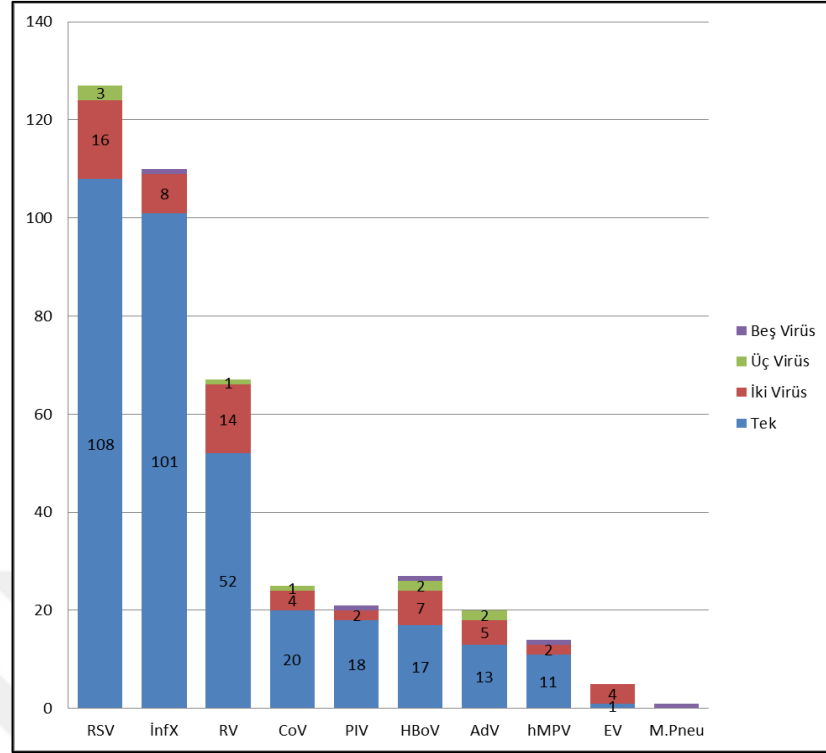
Şekil 4.6. Yaş gruplarına göre tespit edilen etkenler.

Pozitif örneklerin (n=376) **341'i (%91)** tek virüs ile enfekteydi. Toplam 35 (%9) örnek iki veya daha fazla virüs için pozitif. 3 örnek (%8) iki, üç örnek (%0,84) üç, bir örnek (%0,16) ise beş etken için pozitif idi.



Şekil 4.7. Koenfeksiyonların (Toplam 35 [20 farklı tip] koenfeksiyon) tüm birimlerde istenen tetkiklerde bulunma oranları.

Koenfeksiyonlar içerisinde en sık saptanan virüs 19 örnekte RSV A/B, 15 örnekte RV, 10 örnekte HBoV idi. Bunu takiben İnf dokuz örnekte, AdV yedi örnekte, CoV beş örnekte, EV dört örnekte, PIV ve hMPV üç örnekte bulundu. Koenfeksiyonlarda sırasıyla en fazla İnf + RSV (n=5), EV + RV (n=4), AdV + RV (n=3), CoV + RSV (n=3) ve RV + RSV (n=3) saptandı. (Şekil 4.7, 4.8)

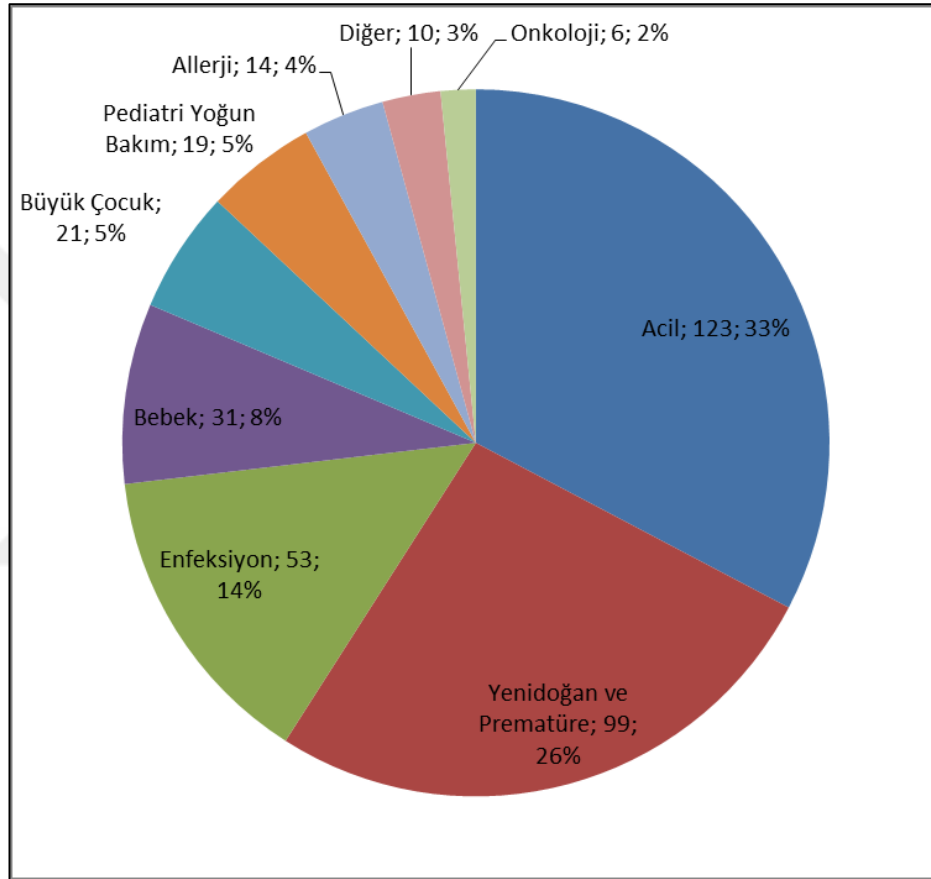


Şekil 4.8. Viral etkenlerin tekli ve miks (iki, üç ve beş virüs içeren örneklerde) bulunma durumları.

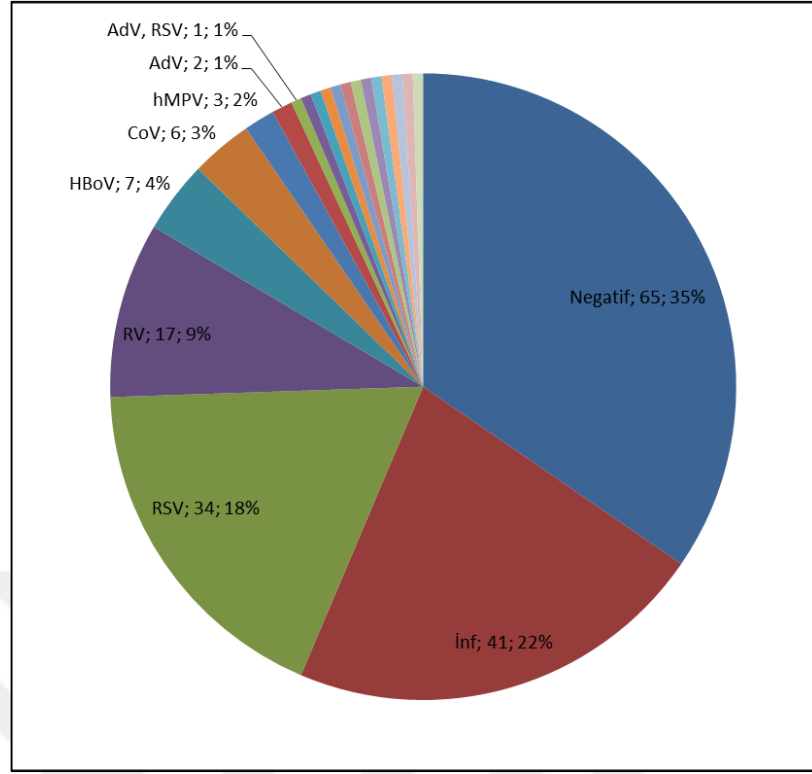
	Hastanın başvurduğu birim:									
	Acil	Allerji	Bebek	Büyük	Çocuk	Diğer	Enfeksiyon	Onkoloji	Pediyatri Yoğun Bakım	Yenidoğan ve Premat
Negatif	65	26	21	41	13	42	3	13	39	
AdV	2	1	0	1	1	6	0	0	2	
AdV, RSV	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
AdV, RSV, RV	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
AdV, RV	1	0	0	0	0	1	0	0	1	
CoV	6	2	0	0	0	2	2	1	7	
CoV, RSV	1	0	0	0	0	0	0	0	2	
CoV, RV	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
EV	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
EV, RV	1	0	0	0	0	2	0	0	1	
HBoV	7	0	3	3	0	3	0	1	0	
HBoV, AdV	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
HBoV, AdV, RSV	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
HBoV, CoV, RSV	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
HBoV, PIV	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
HBoV, RSV	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
HBoV, RV	1	0	0	1	0	0	0	0	0	
hMPV	3	1	3	1	0	0	1	1	1	
hMPV, HBoV	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
hMPV, RV	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
İnf, hMPV, HBoV, M.Pneu, PIV	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
İnf, RSV	1	0	0	0	0	1	0	0	0	
İnf	41	7	1	9	8	21	1	4	9	
İnf, HBoV	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
İnf, RSV	1	0	0	0	0	2	0	0	2	
PIV	1	0	4	0	1	1	1	1	9	
PIV, RSV	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
RSV	34	1	14	0	0	3	0	4	52	
RSV, RV	1	0	0	0	0	0	0	0	2	
RV	17	1	5	5	0	6	1	7	10	

Tablo 4.2. Viral etkenlerin (tekli ve miks) farklı birimlerde bulunma durumları.

Nazofarengeal sürüntü örnekleri tetkik sonucunda elde edilen pozitif bulguların hastane birimlerine göre dağılımı incelendiğinde, en fazla pozitif bulgunun Acil Biriminde (n=123, %33) olduğu görülmüştür. Bunu, Yenidoğan ve Prematüre (n=99, %26), Enfeksiyon (n=53, %14), Bebek (n=31, %8), Büyük Çocuk (n=21, %5), Pediatri Yoğun Bakım (n=19, %5), Alerji (n=14, %4), Onkoloji (n=6, %2) ve diğer birimler (n=10, %3) takip etmiştir. (Tablo 4.3, Şekil 4.9)

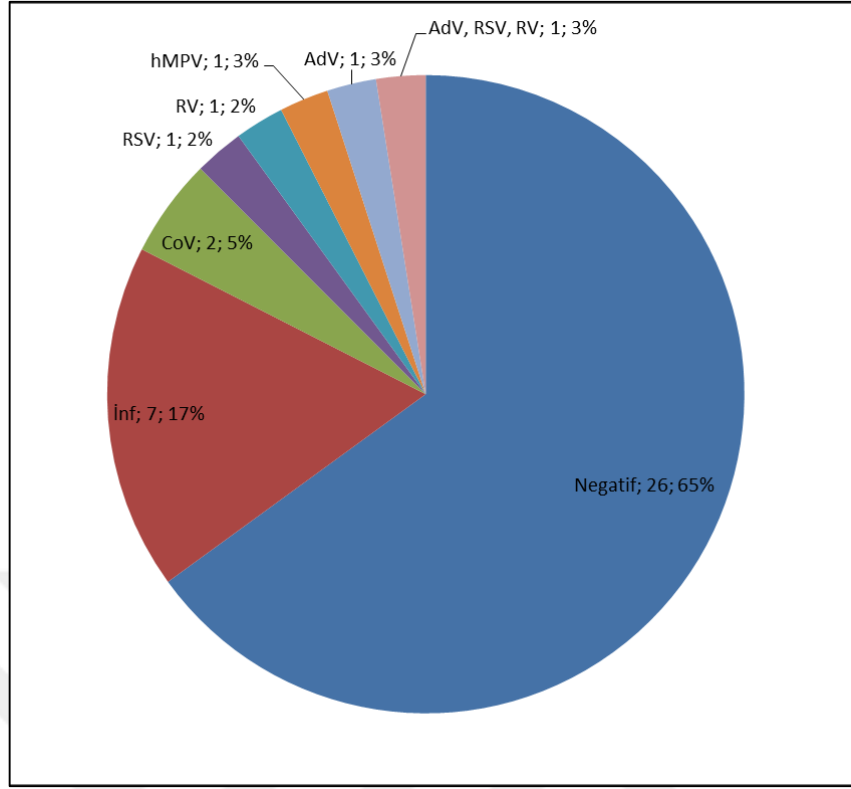


Şekil 4.9. Hastane birimlerinde PCR testi pozitif sonuçlanma oranları.



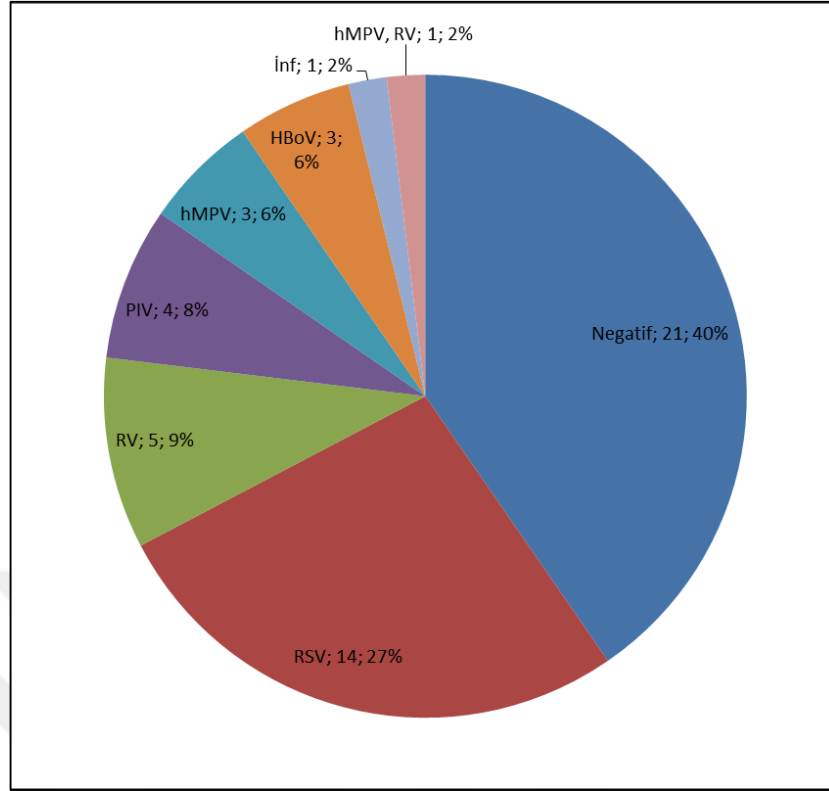
Şekil 4.10. Acil Birimi tarafından istenen nazofarengeal sürüntü örneklerinde PCR sonucunda saptanan etkenler.

Acil biriminde pozitif sonuç %65 olarak görüldü; en fazla İnf (n=41) tespit edilmiştir. Bunu RSV (n=34), RV (n=17), HBoV (n=7) ve CoV (n=6) izlemiştir. (Şekil 4.10)



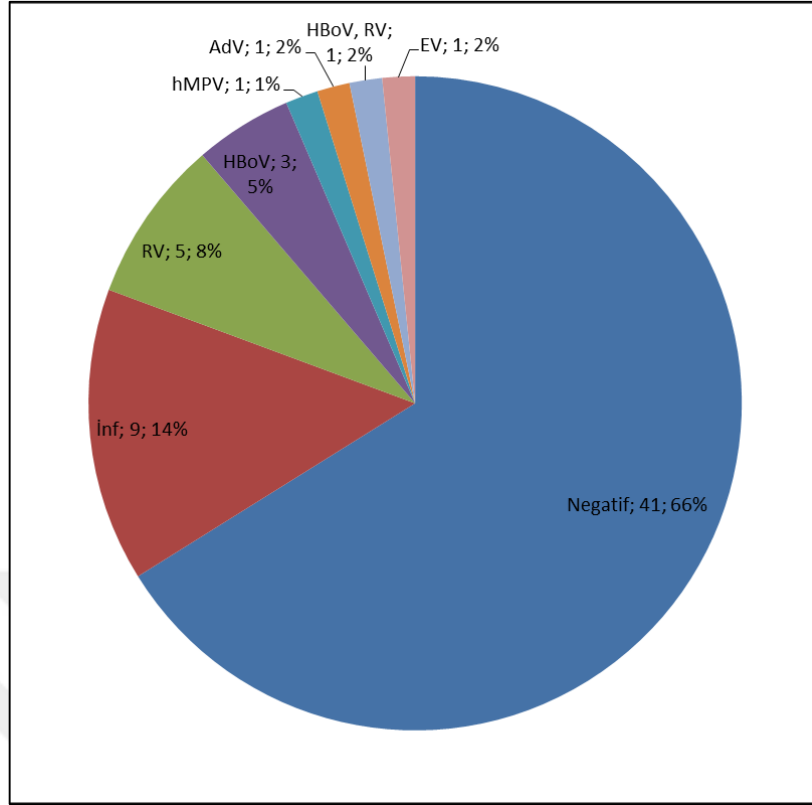
Şekil 4.11. Alerji Birimi tarafından istenen nazofarengeal sürüntü örneklerinde PCR sonucunda saptanan etkenler.

Allerji biriminde nazofarengeal sürüntü örneklerinde pozitif sonuç % 35 olarak görüldü; en fazla İnf (n=7) tespit edilmiştir. Bunu CoV (n=2) , RSV (n=1), RV (n=1), hMPV (n=1), AdV (n=1), izlemiştir. (Şekil 4.11)



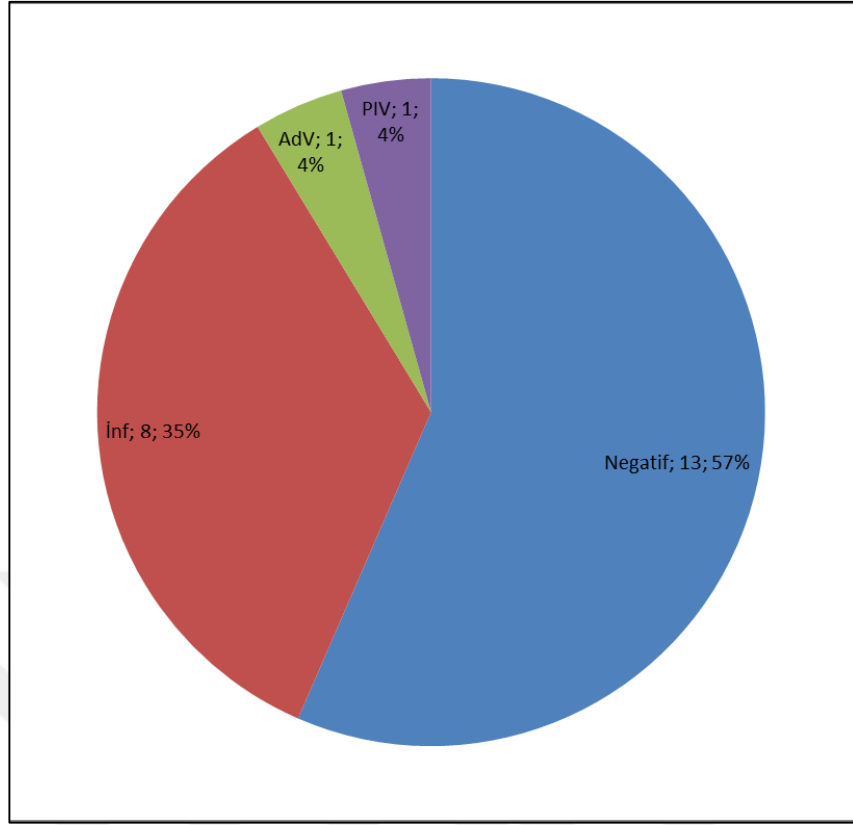
Şekil 4.12. Bebek Servisi tarafından istenen nazofarengeal sürüntü örneklerinde PCR sonucunda saptanan etkenler.

Bebek Servisinde pozitif sonuç %60 olarak görüldü; en fazla RSV (n=14) tespit edilmiştir. Bunu RV (n=5) , PIV (n=4), hMPV (n=3), HBoV (n=3), ĩnf (n=1) izlemiştir. (Şekil 4.12)



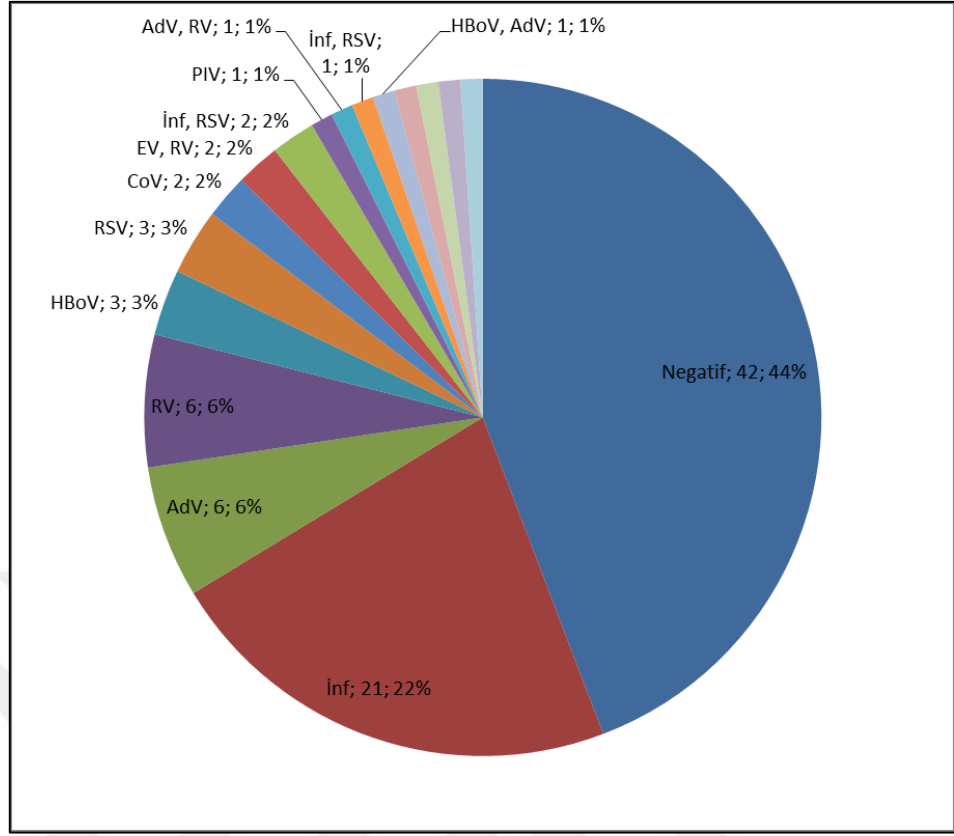
Şekil 4.13. Büyük Çocuk Servisi tarafından istenen nazofarengeal sürüntü örneklerinde PCR sonucunda saptanan etkenler.

Büyük Çocuk Servisinde pozitif sonuç %34 olarak görüldü; en fazla İnf (n=9) tespit edilmiştir. Bunu RV (n=5), HBoV (n=3), hMPV (n=1), AdV (n=1) izlemiştir. (Şekil 4.13)



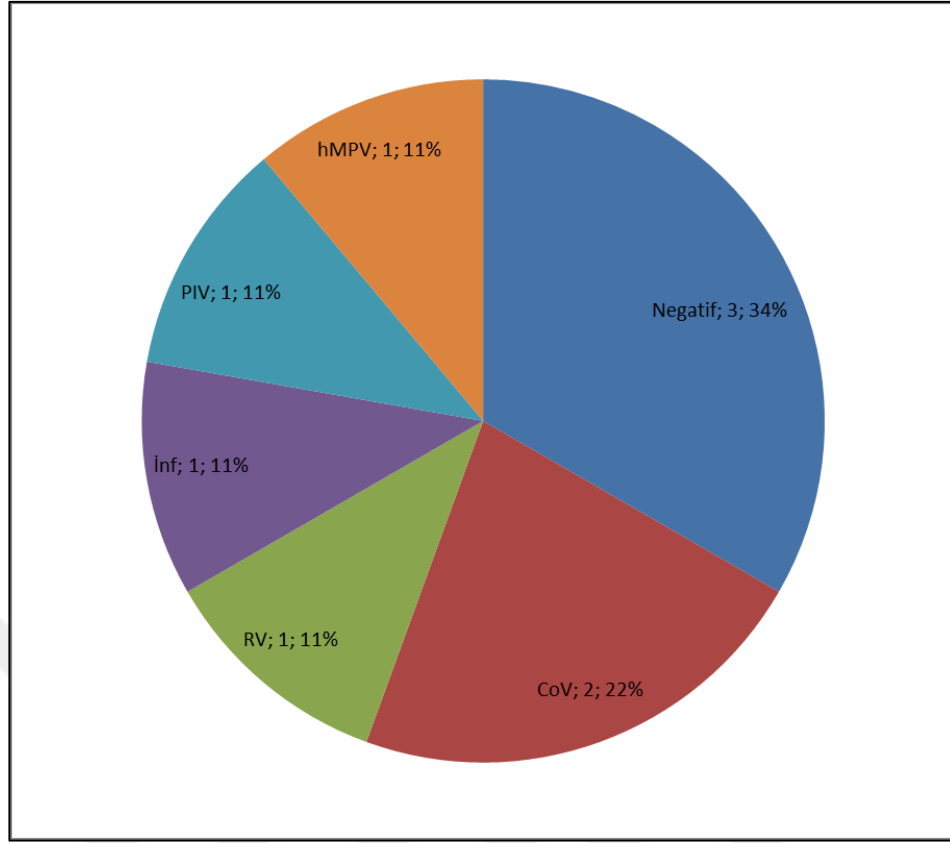
Şekil 4.14. Diğer Servisler tarafından istenen nazofarengeal sürüntü örneklerinde PCR sonucunda saptanan etkenler.

Hastanenin diğer servislerinde (Kardiyoloji, Kardiyovasküler Cerrahi, Kulak Burun Boğaz vs.) pozitif sonuç %43 olarak saptandı. En fazla İnfl (n=8) tespit edilmiştir bunu AdV (n=1) ve PIV (n=1) izlemiştir. (Şekil 4.14)



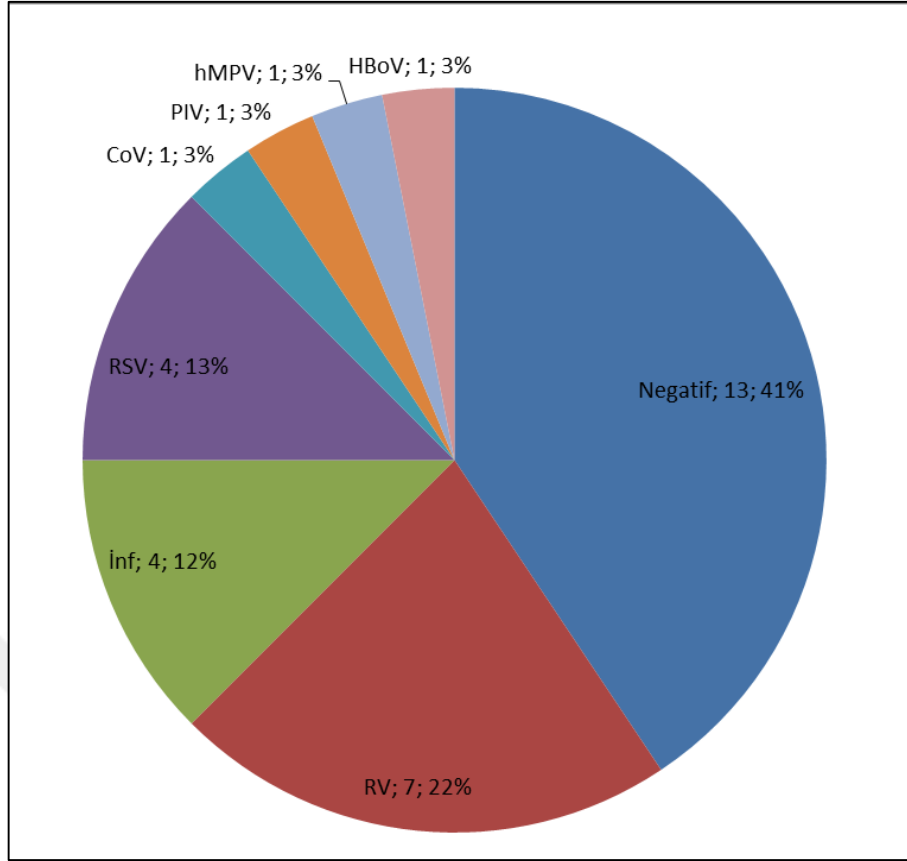
Şekil 4.15. Enfeksiyon Hastalıkları Servisinde tarafından istenen nazofarengeal sürüntü örneklerinde PCR sonucunda saptanan etkenler.

Enfeksiyon bölümünde pozitif sonuç %56 olarak saptandı; en fazla İnf (n=21) tespit edilmiştir. Bunu RV (n=6) , AdV (n=6), HBoV (n=3), RSV (n=3), CoV (n=2) izlemiştir. (Şekil 4.15)



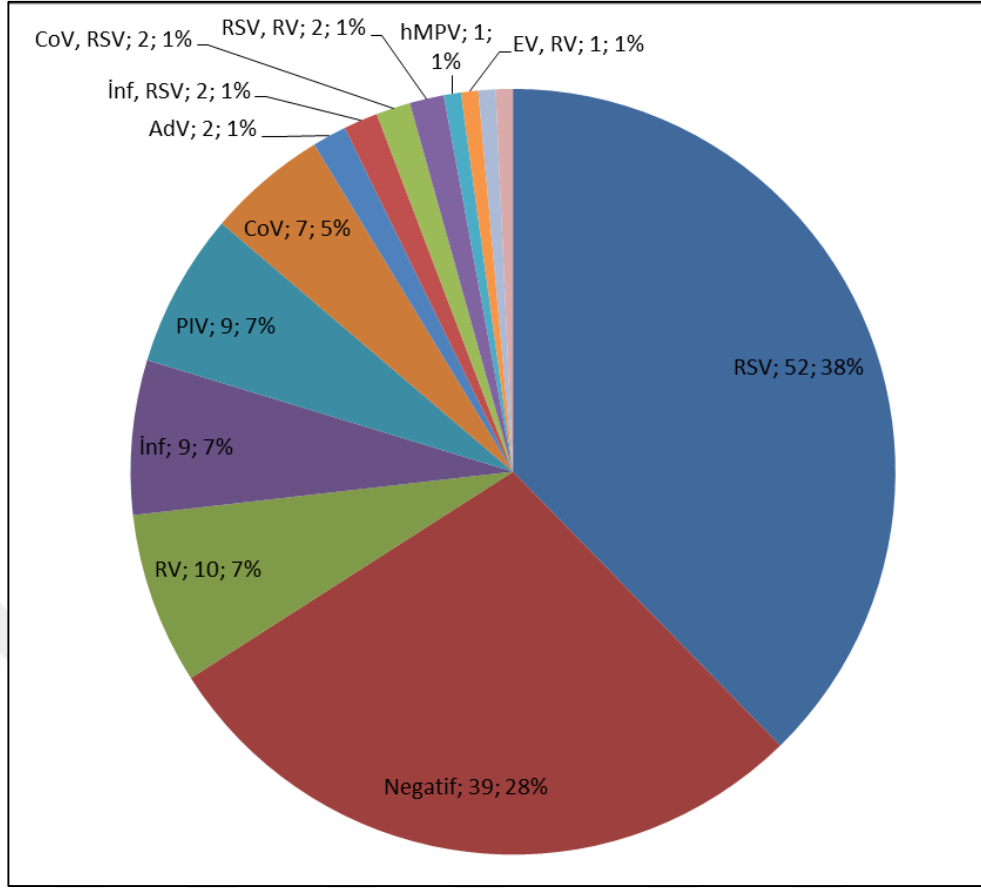
Şekil 4.16. Onkoloji Servisin tarafından istenen nazofarengeal sürüntü örneklerinde PCR sonucunda saptanan etkenler.

Onkoloji bölümünde pozitif sonuç %66 olarak görüldü; en fazla CoV (n=2), tespit edilmiştir. Bunu RV (n=1), PIV (n=1), hMPV (n=1), İnf (n=1) izlemiştir. (Şekil 4.16)



Şekil 4.17. Pediatri Yoğun Bakım Servisi tarafından istenen nazofarengeal sürüntü örneklerinde PCR sonucunda saptanan etkenler.

Pediyatri yoğun bakım ünitesinde pozitif sonuç %59 olarak saptandı; en fazla RV (n=7), tespit edilmiştir. Bunu İnf (n=4), RSV (n=4), CoV (n=1), PIV (n=1), hMPV (n=1), HBoV (n=1) izlemiştir. (Şekil 4.17)

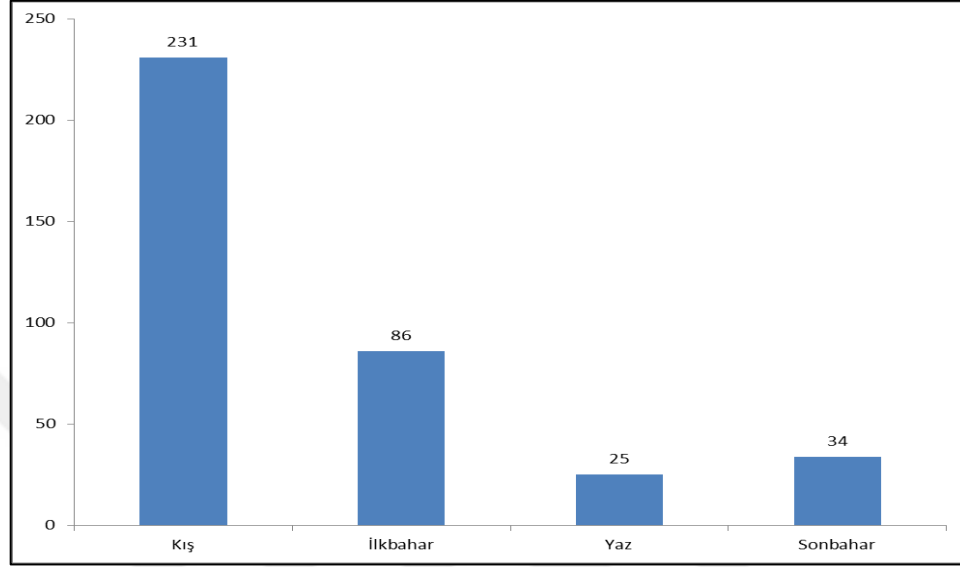


Şekil 4.18. Yenidoğan Yoğun Bakım ve Prematüre Servisi tarafından istenen nazofarengeal sürüntü örneklerinde PCR sonucunda saptanan etkenler.

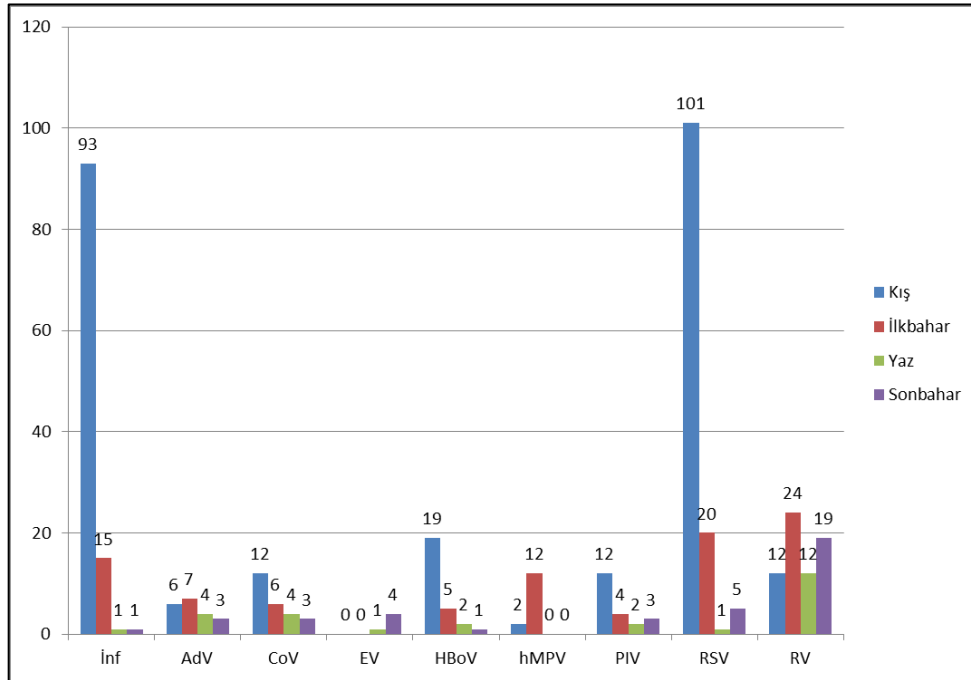
Yenidoğan Yoğun Bakım ve Prematüre Servisinde pozitif sonuç %72 olarak saptandı; en fazla RSV (n=52), tespit edilmiştir. Bunu RV (n=10), İnf (n=9), PIV (n=9), CoV (n=7), AdV (n=2) izlemiştir. (Şekil 4.18)

4.5. MEVSİMSEL DAĞILIM

Yapılan 639 başvuruda Pozitif bulunan 357 vakanın %61'i kış (n=231), %23'ü ilkbahar (n=86), %7'si yaz (n=25) ve %9'u (n=34) sonbahar aylarında izole edilmiştir. (Şekil 4.19, 4.20)

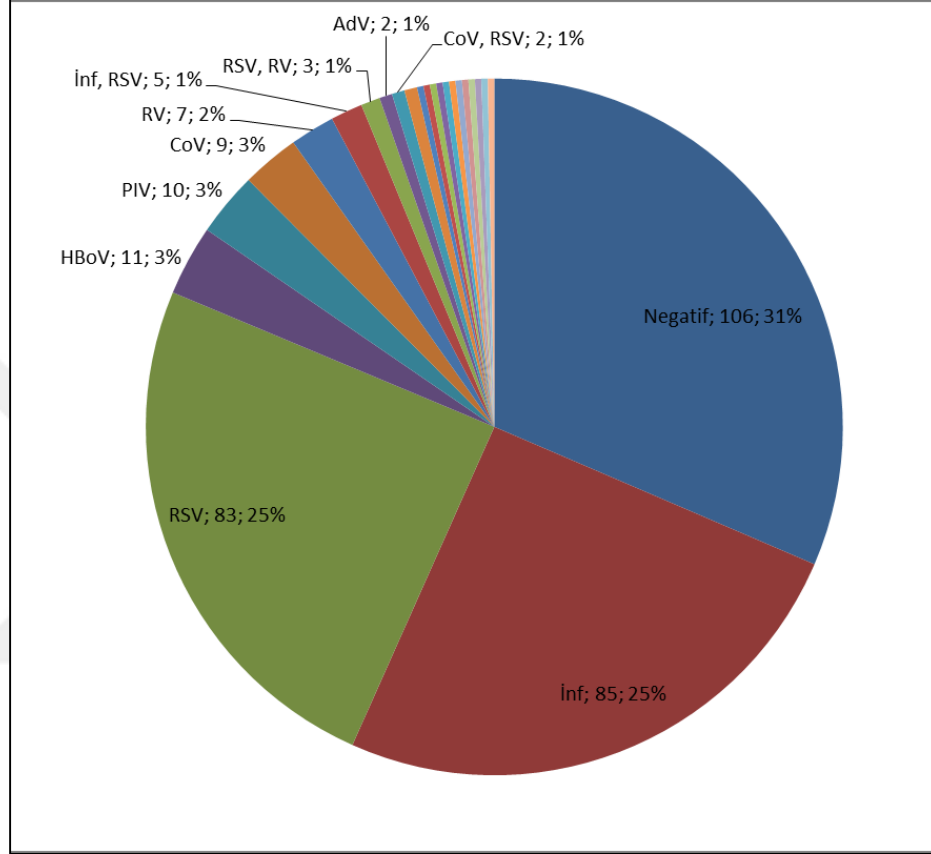


Şekil 4.19. Çalışma grubunda nazofaringeal sürüntü örneklerinde pozitif saptanan olguların mevsimlere göre dağılımı.

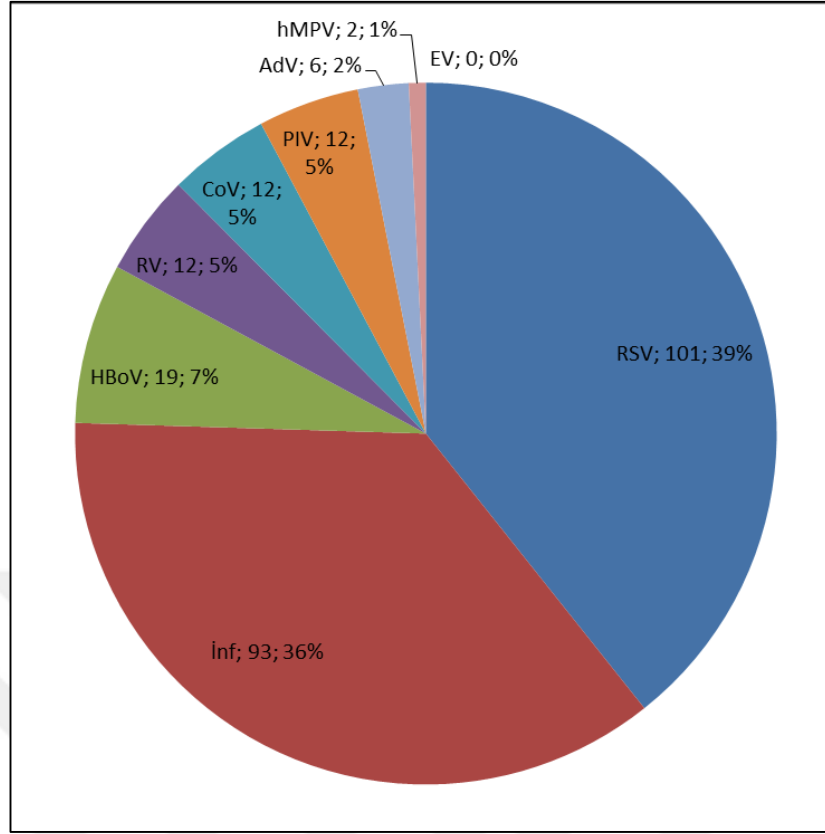


Şekil 4.20. Mevsimsel olarak virüslerin pozitif bulunma oranları.

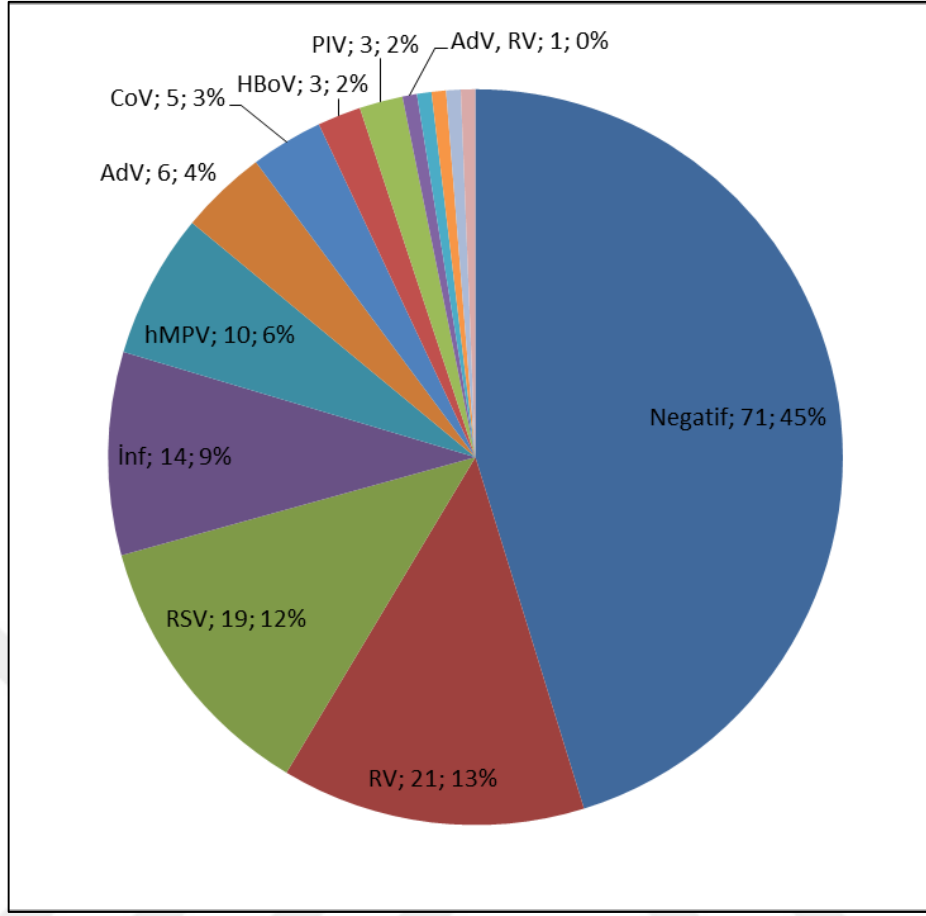
Kış mevsiminde tekli etken olarak en fazla İnf (n=85) ardından RSV (n=83) izole edilmiştir; koenfeksiyonlar da dahil edildiğinde en fazla saptanan etkenlerin RSV (n=101) ve İnf (n=93) olduğu tespit edilmiştir. Bunları HBoV (n=19), RV (n=12), CoV (n=12), PIV (n=12) izlemiştir. (Şekil 4.21, 4.22)



Şekil 4.21. Kış aylarında tespit edilen tekli virüsler ve koenfeksiyonlar.

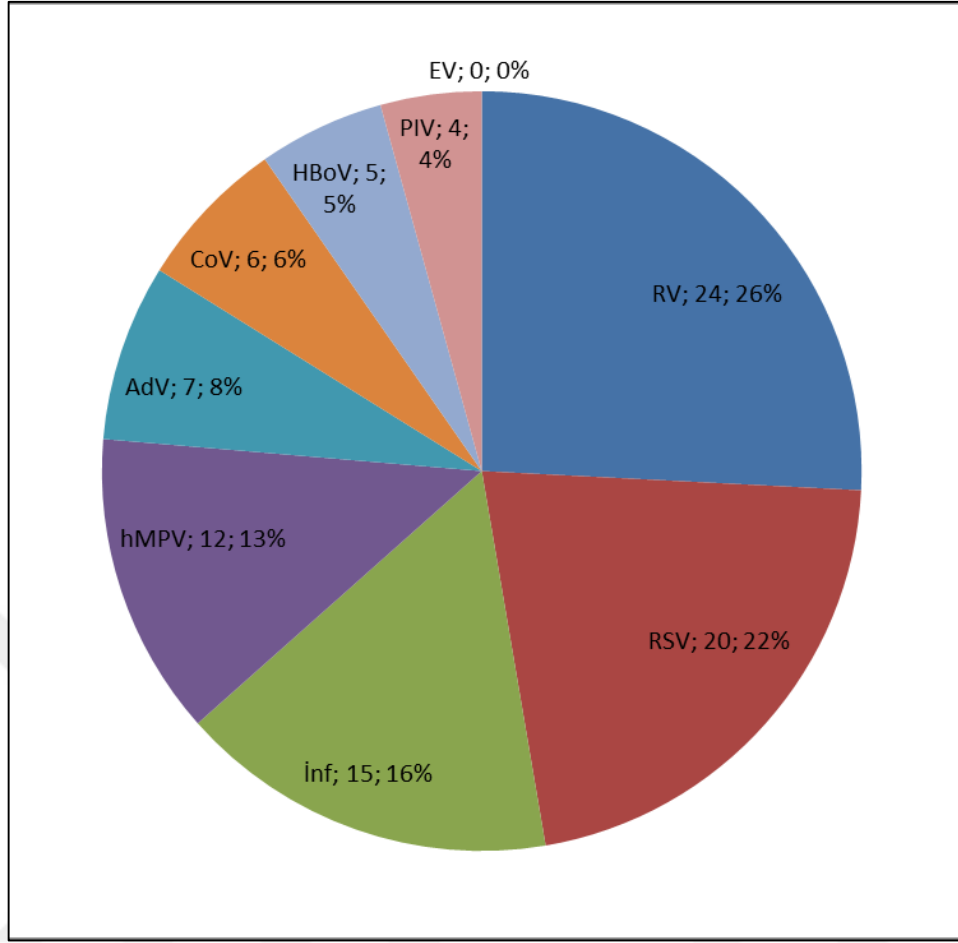


Şekil 4.22. Kış aylarında nazofaringeal sürüntü örneklerinde virüs pozitif bulunma oranı.

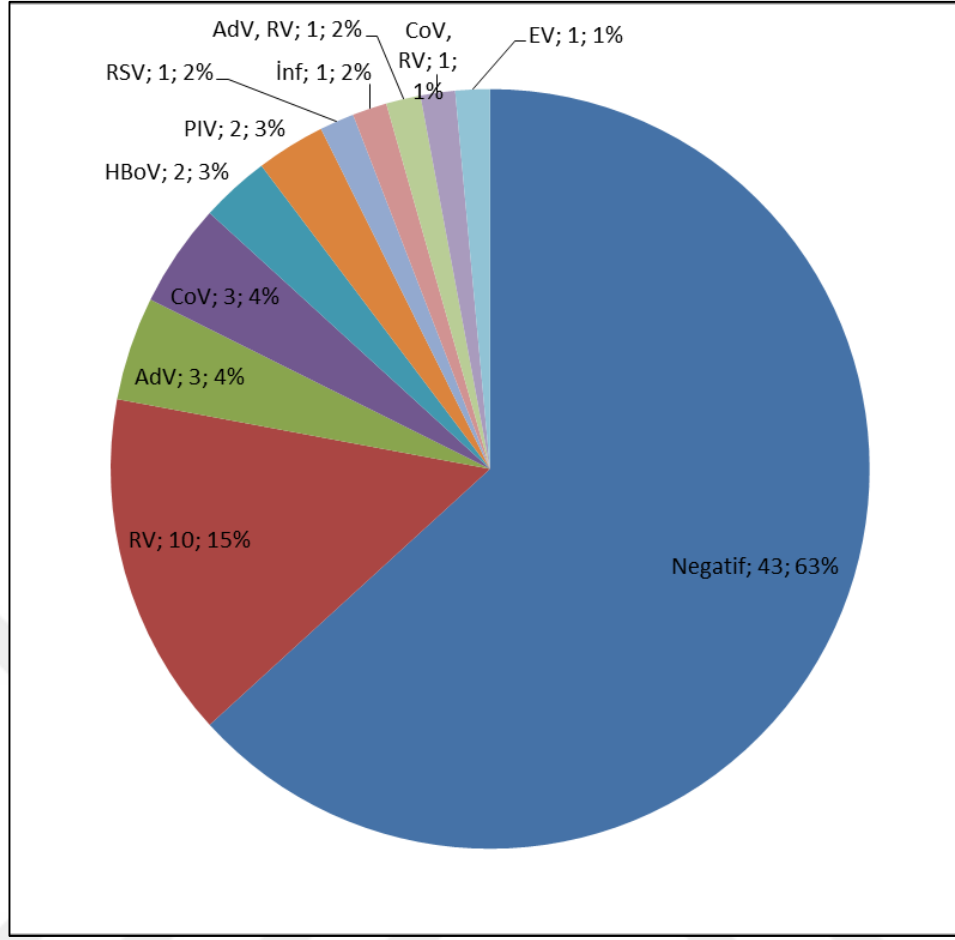


Şekil 4.23. İlkbahar aylarında tespit edilen tekli virüsler ve koenfeksiyonlar.

İlkabaharda tekli etken olarak RV (n=21), RSV (n=19), İnf (n=14), hMPV (n=10) izole edilmiştir; koenfeksiyonlar da dahil edildiğinde en fazla üreyen etkenlerin RV (n=24) ve RSV (n=20) olduğu tespit edilmiştir. Bunları hMPV (n=12), AdV (n=7), CoV (n=6), HBoV (n=5) izlemiştir. (Şekil 4.23, 4.24)

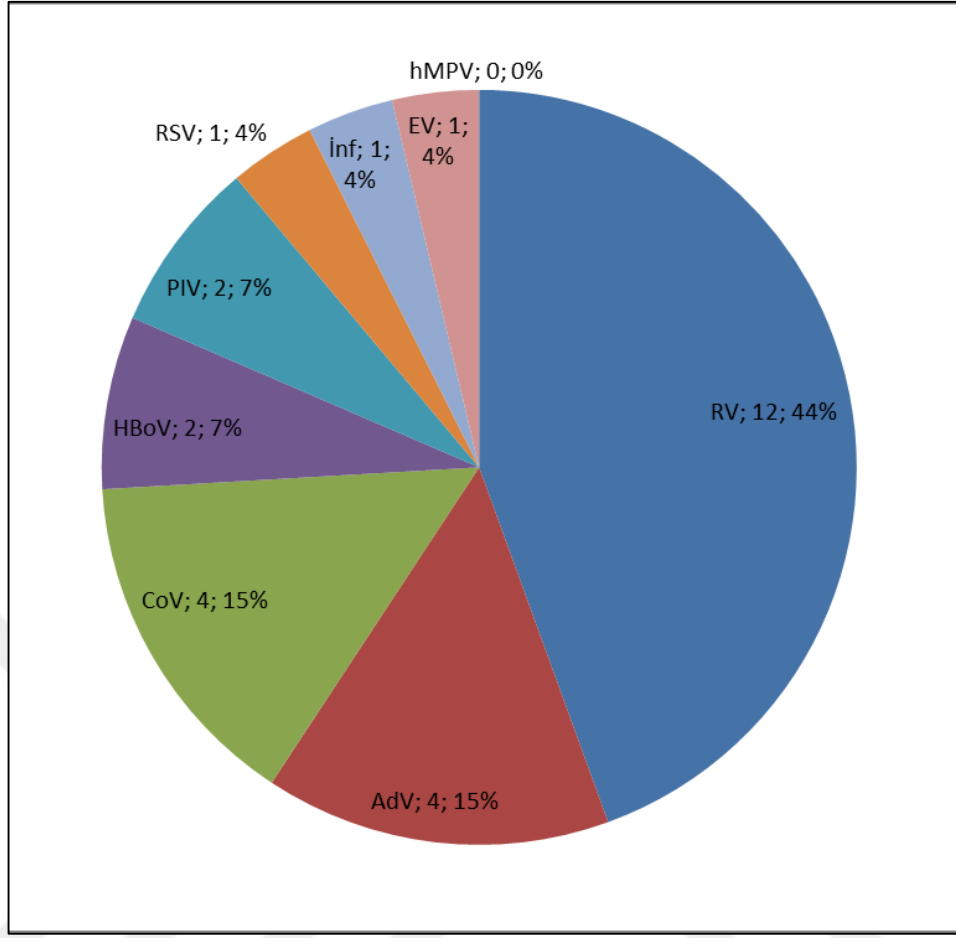


Şekil 4.24. İlkbahar aylarında nazofaringeal sürüntü örneklerinde virüs pozitif bulunma oranı.

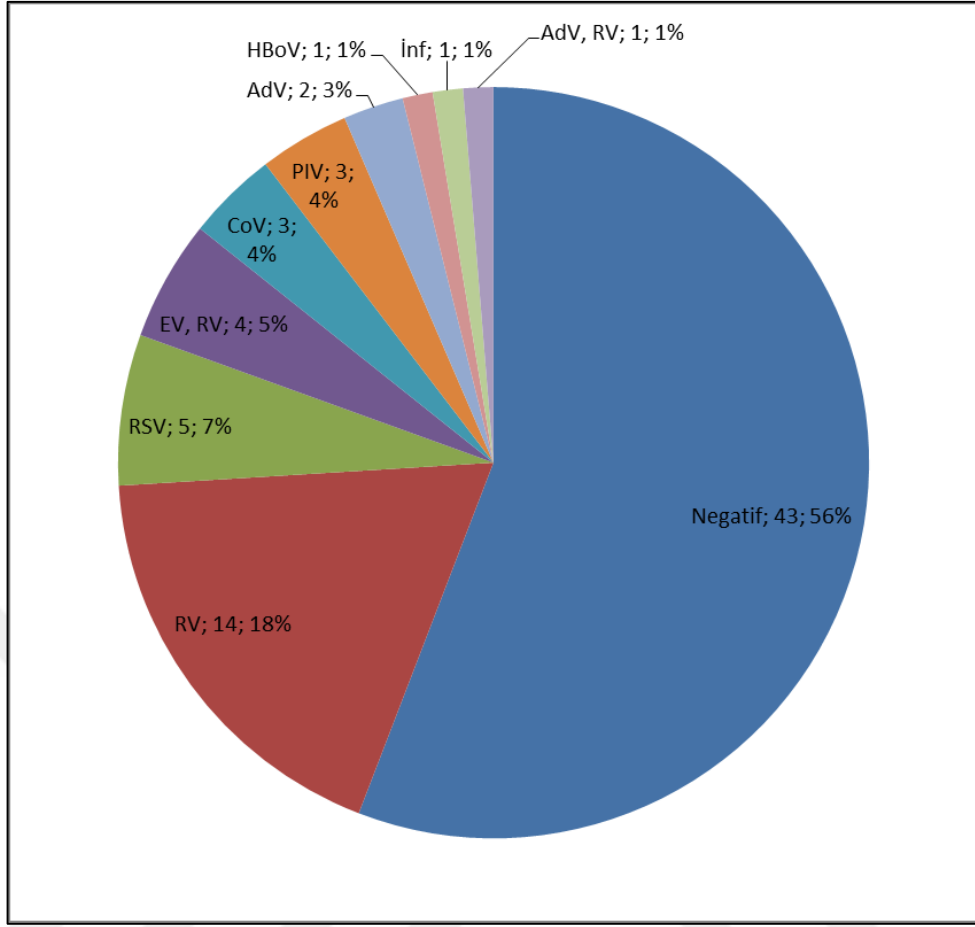


Şekil 4.25. Yaz aylarında tespit edilen tekli virüsler ve koenfeksiyonlar.

Yazın tekli etken olarak RV (n=10), AdV (n=3), CoV (n=3) izole edilmiştir; koenfeksiyonlar da dahil edildiğinde RV (n=12), AdV (n=4), CoV (n=4), HBoV (n=2) tespit edilmiştir. (Şekil 4.25, 4.26)

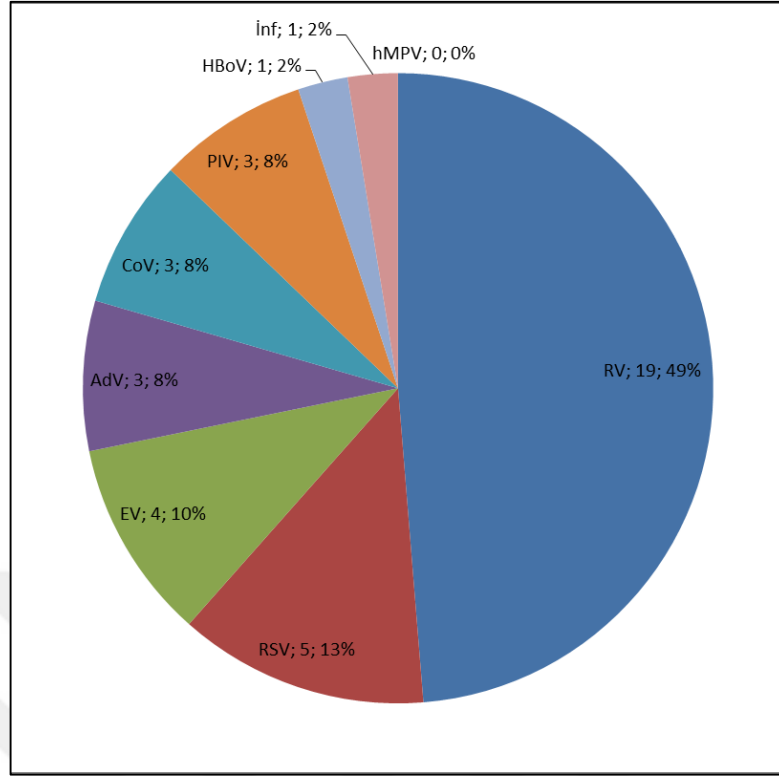


Şekil 4.26. Yaz aylarında nazofaringeal sürüntü örneklerinde virüs pozitif bulunma oranı.

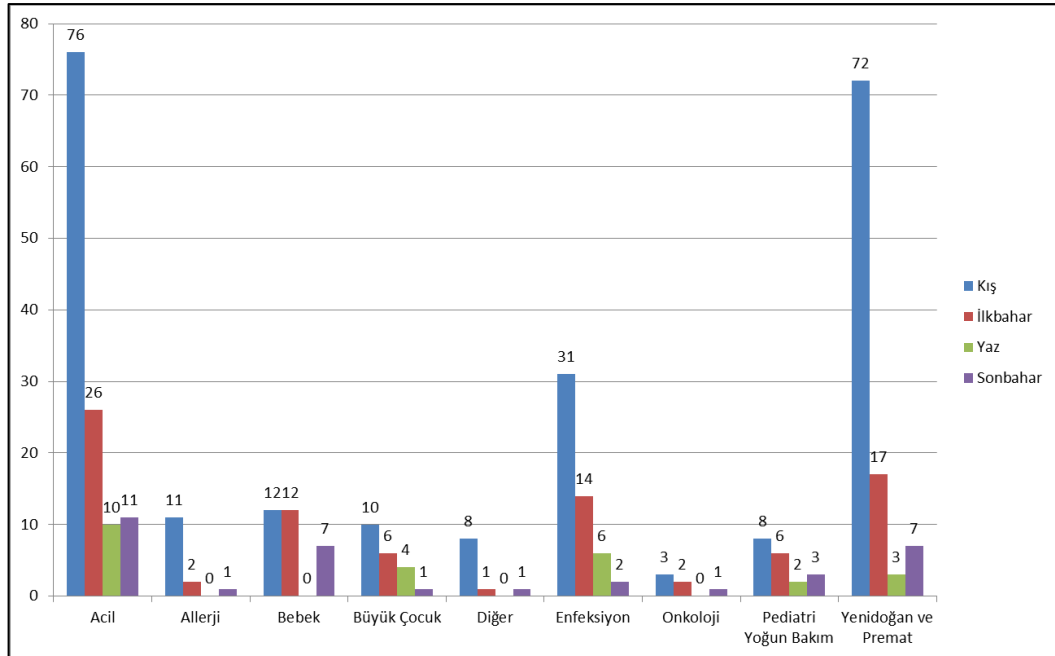


Şekil 4.27. Sonbahar aylarında tespit edilen tekli virüsler ve koenfeksiyonlar.

Sonbaharda Tekli etken olarak RV (n=14), RSV (n=5), CoV (n=3) izole edilmiştir; koenfeksiyonlar da dahil edildiğinde RV (n=19), RSV (n=5), EV (n=4), AdV (n=3) tespit edilmiştir. (Şekil 4.27, 4.28)



Şekil 4.28. Sonbahar aylarında nazofaringeal sürüntü örneklerinde virüs pozitif bulunma oranı.



Şekil 4.29. Mevsimsel olarak tüm birimlerde viral etkenlerin pozitif bulunma sayıları.

5. TARTIŞMA

Solunum yolu enfeksiyonları tüm dünyada çocuklar arasında enfeksiyon ile ilişkili morbidite ve mortalitenin ilk dört nedeni arasında yer almaktadır. Özellikle çocuklarda yıl içinde tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları, hem hastane enfeksiyonlarına neden olmakta hem de halk sağlığı açısından risk oluşturmaktadır. Solunum yolu enfeksiyonlarına bakteri, virüs ve parazitler neden olabilmekle birlikte yaklaşık %20-60'ında virüslerin etken olduğu bildirilmiştir (1), (2).

Solunum yolu enfeksiyonlarına Respiratuar Sinsityal Virüs, Rinovirüs, İnflüenzavirüs, Parainfluenza virüs, Metapneumovirüs gibi virüsler neden olmaktadır ve semptomları birbirine oldukça benzer olduğundan tanı konulması oldukça güçtür (4), (79).

Hızlı virolojik tanı testleri hekimin tedavi kararını erken dönemde yönlendirmekle birlikte salgınların uyarısını da verebilmektedir. Günümüzde geliştirilen moleküler tekniklerle hem hızlı ve hem duyarlılık ve özgüllük açısından etkin sonuçlar elde edilebilmektedir. Multipleks polimeraz zincir reaksiyonu (m-PCR) testleri ile çeşitli virüslerin tespiti aynı anda daha hızlı ve düşük maliyetle gerçekleştirilmektedir (5).

Bu yöntem immunofluorescence assay (IFA) ve kültüre oranla %30-40 daha fazla viral enfeksiyonun tanısını sağlamasının yanında, klasik solunum virüslerine ek olarak IFA ve kültürle saptanamayan HBOV, CoV gibi daha yeni patojenlerin tanınmasına da olanak sağlamıştır (80).

Çocuklarda ASYE'nin viral etkenini ortaya koyan bu testlerin kullanımının artması, antibiyotik kullanımının azalması dolayısı ile antibiyotik direncinin önlenmesinde yardımcı olur. Ek olarak viral enfeksiyonların hızla belirlenmesi ile nozokomiyal bulaşın önüne geçilebilir (81).

Çalışmamızda duyarlılığı ve özgünlüğü yüksek olan Multipleks PCR test paneli kullanılmıştır.

Çeşitli çalışmalarda solunum yolu enfeksiyonu olan çocuklarda viral etken saptama oranı %66.5, %76.3, %83.1, %92.6 arasında bildirilmiştir (81), (82), (83), (84).

Ülkemizde çocukluk yaş grubu SYE'lerinde solunum sistemi virüslerinin görülme sıklığı ile ilgili çok sayıda virüsün araştırıldığı epidemiyolojik çalışmalar azdır.

Alt solunum yolu enfeksiyonlarında viral etiyolojinin araştırılması gereksiz antibiyotik tedavisi kullanılmasının önlenmesi, bazı virüsler ve seçilmiş hastalar için antiviral tedavi ve olası salgınlar karşısında önlem alınması açısından önemlidir.

Bu sebeple biz çalışmamızda 1 yıl boyunca üst veya alt solunum yolu enfeksiyonu semptomlarıyla hastanemize başvuran çocuklarda istenen solunum PCR tetkikinin sonuçlarını araştırdık ve değerlendirdik.

Çalışmamızda 4 mevsimi de kapsayan 1 yıllık süre içerisinde alınan 639 solunum PCR örneği değerlendirildi. Sonuçların %59'u bir veya daha fazla virüs için pozitif bulundu.

Pozitiflik oranının diğer çalışmalara göre daha az olmasının nedeninin istenen tetkik sayısının fazla olması olarak değerlendirdik.

Sonuçlar; 363 erkeğin 207'sinde (erkeklerin %57'si, tüm vakaların %32'si), 276 kadının 169'unda (kadınların %61'i, tüm vakaların %26'sı) pozitif bulundu.

Kadınlarda viral pozitiflik daha yüksek saptandı.

Hastaların %50.38'inde bir, %4.66'sında ikili, %0.46'sında üçlü, %0.15'inde ise beşli etken saptandı.

Hastaların 318'inin (%50) 0-1 Yaş Grubu olduğu dikkat çekmiştir ve viral enfeksiyonların en fazla 0-1 yaş arası infantları etkilediği kanısına varılmıştır.

Hastaların 535'i (%84) Ankara ve çevresinde ikamet etmesinin yanı sıra 40 değişik ilden gelen hasta olduğu görüldü. Hastanemiz 3. basamak başvuru hastanesi olduğu için yıl boyu Türkiye'nin tüm illerinden hasta kabul etmektedir.

376 pozitif örnekten **341'i (%91)** tek virüs izle edilmiştir. Toplam 35 (%9) örnek iki veya daha fazla virüs için pozitif, 3 örnek (%8) iki, üç örnek (%0,84) üç, bir örnek (%0,16) ise beş etken için pozitif tespit edilmiştir.

Sancaklı ve ark. (14) 2012 yılında bronşiyolit, bronkopnömoni ve pnömoni tanılarıyla izlenmiş 87 olgu ile yaptıkları araştırmalarında, olguların 59'unda (%67,8) PCR ile virüs saptanmıştır. Bunların %26,4'ünde RV, %10,3'ünde RSV, %6,9'unda hMPV, %3,4'ünde İnfluenza A, %2,3'ünde AdV, koenfeksiyon olarak da %4,6'sında RV + RSV, %2,3'ünde AdV + RSV saptamıştır.

Türkiye’de yapılan bir diğer çalışmada örneklerin %53.6’sında (375/700) tekli, %15.7’sinde çoklu etken tespit edilmiştir. İkili etken enfeksiyonlarında en sık RSV ve RV birlikteliği (%62.7) izlenmiştir. Hastalarda saptanan virüslerin %43.3’ü RSV, %21.4’ü RV, %19.8’ü INF-A, %1.6’sı INF-B, %5’i PIV tip 1-3, %3.2’si hMPV, %2.5’i CoV, %2’si HBoV ve %1.2’si AdV olduğu görülmüştür (85).

ABD’de yapılan bir çalışmada ise RV (% 55.7), bunu RSV (% 21.8) ve hMPV (% 11.3) izlediği görülmüştür (86).

Bizim çalışmamızda koenfeksiyonlar dâhil edildiğinde örneklerde en sık saptanan etken RSV olup (n=127, %31), bunu İnfluenza (tüm tipler toplamında n=110, %26, H1N1 n=45 %11) ve RV’nin (n=67, %16) izlediği görülmüştür.

RSV’nin yüksek oranda izole edilesinin sebebi hastalarımızın yarısının 1 yaşın altındaki bebekler olmasına bağlanmıştır.

HBoV 27 (%7), CoV 25 (%6), PIV 21 (%5), AdV 20 (%5), hMPV 14 (%3), EV beş kez (%1) pozitif bulundu. Beş etken birden tespit edilen bir vakadaki etkenlerden biri de Mycoplasma pneumoniae olarak tespit edilmiştir.

Çocuklarda bir veya birden fazla viral etkenle koenfeksiyon Türkiye’de yapılan bir çalışmada %20.6 (81), bir diğerinde %35.4 (85), İspanya’da 2009 yılı için %53.88 takip eden yıl için ise %69.79 olarak bildirilmiştir (83). Bizim çalışmamızda koenfeksiyon oranının sadece %9 olduğu görülmüştür.

Koenfeksiyonlar içerisinde en sık saptanan virüs 19 örnekte RSV A/B, 15 örnekte RV, 10 örnekte HBoV idi. Bunu takiben İnfl dokuz örnekte, AdV yedi örnekte, CoV beş örnekte, EV dört örnekte, PIV ve hMPV üç örnekte bulunmuştur.

Koenfeksiyonlarda sırasıyla en fazla; İnfl + RSV ikilisi (n=5), EV + RV ikilisi (n=4), AdV + RV ikilisi (n=3), CoV + RSV A/B ikilisi (n=3) ve RV + RSV A/B ikilisi (n=3) görülmüştür.

Türkiye’de yapılan bir çalışmada en sık belirlenen virüsler RSV, PIV, RV, AdV ve en sık koenfeksiyonlar RSV/PIV ve RV/AdV olarak bulunmuştur (81).

Vakalarla ilgili PCR isteklerinin en fazla Acil Birimi tarafından (n=188, %29) istendiği, bunu Yenidoğan ve Prematüre (n=138, %22), Enfeksiyon (n=95, %15), Büyük Çocuk (n=62, %10) ve diğer birimlerin takip ettiği görülmüştür.

Acil biriminde İnf (n=41) ve 2 yaş - 18 yaş arası hastaların islendiği Büyük Çocuk Servisinde İnf (n=9) en fazla görülmesi İnfluenzanın daha ziyade büyük çocukları enfekte ettiğini göstermektedir.

1 ay 2 yaş arası hastaların izlendiği Bebek servisinde, RSV (n=14) ve Yenidoğan Yoğun Bakım ve Prematüre Servisinde RSV (n=52) ile en fazla üreyen etken olması RSV'nin en çok 0-1 yaş infantlarda etkili olduğunu göstermektedir.

Brezilyada pediatrik yoğun bakımda yapılan bir araştırmada, viral solunum yolu enfeksiyon prevalansı %38.7 olarak tespit edilmiş. RSV %27.2 (71/261), AdV %7.7 (20/261), PIV %2.3 (6/261) oranda izole edilmiştir (87).

Hastanemizin Pediatri Yoğun Bakım Ünitesinde pozitif sonuç %59 olarak görüldü; en fazla RV (n=7) tespit edilmiştir. Bunu İnf (n=4), RSV (n=4), CoV (n=1), PIV (n=1), hMPV (n=1), HBoV (n=1) izlemiştir.

Üreyen etkenlerin çeşitliliği yoğun bakım ünitesindeki geniş yaş dağılımına bağlanmıştır.

Virüsleri pozitif görülme oranları en fazla kış sezonunda (%61) olduğu görüldü. Bunu takiben ilkbahar (%23), sonbahar (%9), yaz (%7) olarak tespit edilmiştir.

Bayrakdar ve arkadaşlarının (88) solunum yolu virüslerinin 2009-2012 yılları arasında ülkemizde mevsimsel dağılımını inceledikleri çalışmada Aralık ve Ocak-Mart aylarında RSV pozitifliği tespit edilmiştir. RSV'den sonra en fazla tespit edilen virüsler sırası ile İnfluenza B, İnfluenza A ve RV'dir. İnfluenza B Şubat-Mayıs ayları boyunca İnfluenza A ise Şubat-Mart aylarında gözlenmiştir. RV Ocak, Haziran, Eylül ve Ekim aylarında gözlenmiştir. hMPV ve PIV2 Şubat ayında, HPIV3 ise Haziran ayında gözlenmiştir. RSV dolaşımında olduğu süre boyunca HRV ve AV ile koenfeksiyona katılmıştır. Küçük yaş (0-3 yaş) grubunda RSV başta olmak üzere dolaşımında olan hemen hemen tüm virüsler tespit edilmiştir.

Bizim çalışmamızda kış mevsiminde koenfeksiyonlar da dâhil edildiğinde en fazla üreyen etkenlerin RSV (n=101) ve İnf (n=93) olduğu tespit edilmiştir.

Tekli etken olarak en fazla İnf (n=85) ardından RSV (n=83) izole edilmiştir.

İlkbaharda koenfeksiyonlar da dâhil edildiğinde en fazla üreyen etkenlerin RV (n=24) ve RSV (n=20) olduğu tespit edilmiştir

Yazın ve sonbaharda RV (n=12;19) öne çıktığı dikkat çekmiştir.

Çalışmamızda RSV 101 (%39), İnf 93 (%36), HBoV 19 (%7), RV 12 (%5), CoV 12 (%5) kış aylarında yer almaktadır. İlkbahar aylarında ise RV 24 (%26), RSV 20 (%22), İnf 15 (%16), hMPV 12 (%13) AdV 7 (%8) yer almaktadır. Yaz aylarında RV 12 (%44), AdV 4 (%15), CoV 4 (%15), HBoV 2 (%7) yer almaktadır. Sonbahar aylarında ise RV 19 (%49), RSV 5 (%13), EV 4 (%10), AdV 3 (%8) yer almaktadır.



6. SONUÇLAR

Solunum yolu enfeksiyonu tanısı ile izlenen ve nazofarengeal sürüntü örneğinde PCR ile viral etken çalışılan hastaların 376'sında (%59) bir veya daha fazla viral etkenin sorumlu olduğu görülmüştür.

Erkekler için ortalama yaş 3 yıl, ortanca yaş 0,9 yıl olarak tespit edilmiştir. Kızlar için ortalama yaş 3,1 yıl, ortanca yaş 1,2 yıl olarak tespit edilmiştir.

376 pozitif örnekten **341'i (%91)** tek virüs izole edilmiştir, koenfeksiyon oranı %9'dur.

Koenfeksiyonlar dâhil edildiğinde örneklerde **en sık saptanan etkenler RSV** (n=127) ve **İnf**'dir (n=110).

Koenfeksiyonlar içerisinde **en sık saptanan virüs RSV**'dir (n=9).

Virüsleri pozitif görülme oranları en fazla **kış** (%61) ve **ilkbahar** (%23) sezonundadır.

Kış mevsiminde koenfeksiyonlar da dâhil edildiğinde en fazla izole edilen etkenler **RSV** (n=101) ve **İnf**'dir (n=93).

hMPV sadece kışın ve ilkbaharda; EV sadece yaz ve sonbaharda; AdV, CoV, PIV, RV her sezonda pozitif izlenmiştir.

7. KAYNAKLAR

1. **World Health Organization.** *World Health Statistics 2011.* Geneva : World Health Organization, 2011. ISBN 978 92 4 156419 9.
2. **Tregoning JS, Schwarze J.** Respiratory viral infections in infants: causes, clinical symptoms, virology, and immunology. *Clin Microbiol Rev.* 2010, Cilt 23, 1.
3. **Yüksel H, Türkeli A.** Pediatrik Pnömoni Hastalarında Yeni Viral Etkenler. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi.* 2014, Cilt 2, 1.
4. **Brittain-Long R, Nord S, Olofsson S, Westin J, Anderson LM, Lindh M.** Multiplex real-time PCR for detection of respiratory tract infections. *J Clin Virol.* 2008, Cilt 41, 1. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2007.10.029> PMid:18093871.
5. **Coiras MT, Aguilar JC, García ML, Casas I, Pérez-Breña P.** Simultaneous Detection of Fourteen Respiratory Viruses in Clinical Specimens by Two Multiplex Reverse Transcription Nested-PCR Assays. *J Med Virol.* 2004, Cilt 72, 3. <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.20008> PMid:14748074.
6. **Akçalı S, Yılmaz N, Güler Ö, Şanlıdağ T, Anıl M.** Alt solunum yolu enfeksiyonu olan çocuklarda solunum yolu viral etkenlerinin sıklığı. *Türk Pediatri Arşivi Dergisi.* 2013, 215-20.
7. **T.C. Hükümeti – UNICEF 2001-2005 İşbirliği Programı.** *Türkiye’de Çocuk ve Kadınların Durumu Raporu.* 2000. 103-85.
8. **T.C. Sağlık Bakanlığı, Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı, Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü.** *Türkiye Hastalık Yüğü Çalışması 2004.* Ankara : RSHMB Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü, 2006. ISBN: 975-590-198-1.
9. **Simoes EAF, Cherian T, Chow J, Shahid-Salles SA, Laxminarayan R, John TJ.** Acute respiratory infections in children. [yazan] Breman JG, Measham AR, (eds). Jamison DT. *Disease control priorities in developing countries. 2nd edt.* Washington (DC) : World Bank, 2006, Chapter 25.
10. **Hak E, Rovers MM, Kuyvenhoven MM, Schellevis FG, Verheij TJ.** Incidence of GP-diagnosed respiratory tract infections according to age, gender and high-risk co-morbidity: the Second Dutch National Survey of General Practice. *Fam Pract.* Jun, 2006, Cilt 23, 3.
11. **Fleming DM, Zambon M, Bartelds AI.** Population estimates of persons presenting to general practitioners with influenza-like illness, 1987-96: a study of the demography of influenza-like illness in sentinel practice networks in England and Wales, and in The Netherlands. *Epidemiol Infect.* Apr, 2000, Cilt 124, 2.

12. **Jin Y, Zhang RF, Xie ZP, Yan KL, Gao HC, Song JR, Yuan XH, Cheng WX, Hou YD, Duan ZJ.** Newly identified respiratory viruses associated with acute lower respiratory tract infections in children in Lanzou, China, from 2006 to 2009. *Clin Microbiol Infect.* Jan, 2012, Cilt 18, 1.
13. **Çiçek C, Bayram N, Anıl M, Gülen F, Pullukçu H, Saz EU, Telli C.** Solunum Virusları ve İnfluenza A Virus Alt Tiplerinin Multipleks PCR Yöntemi ile Aynı Anda Saptanması. *Mikrobiyol Bul.* Cumartesi Eylül 2014, Cilt 48, 4, s. 652-660.
14. **Sancaklı Ö, Yenigün A, Kırdar S.** Alt solunum yolu enfeksiyonunda nazofaringeal örneklerde polimeraz zincir reaksiyonu sonuçları. *Çocuk Enfeksiyon Derg.* 2012, Cilt 6.
15. **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.* Feb 5, 2009, Cilt 360, 6.
16. **Centers for Disease Control and Prevention (CDC).** Respiratory syncytial virus activity - United States, 1999-2000 season. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* Dec, 2000, Cilt 49, 48.
17. **Committee on Infectious Diseases.** From the American Academy of Pediatrics: Policy statements--Modified recommendations for use of palivizumab for prevention of respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics.* Dec, 2009, Cilt 124, 6, s. 667.
18. **Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics.** *Red Book:2015 Report of the Committee on Infectious Diseases.* Elk Grove Village : American Academy of Pediatrics, 2015. s. 667. ISSN No. 1080-0131.
19. **Campbell, Angela J.P.** Parainfluenza Viruses. [yazan] Robert M. Kliegman. *Nelson Textbook of Pediatrics Edition 20.* Philadelphia : Elsevier, 2016.
20. **Meissner HC.** Respiratory Syncytial Virus. [yazan] Sarah S., MD Long, Charles G., MD Prober ve Marc, MD, MPH Fischer. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, Fifth Edition.* Philadelphia : Elsevier, 2017, s. 1162-1165.e1.
21. **Storch GA.** Respiratory syncytial virus. [yazan] Pickering LK., Prober CG. (eds.) Long S.S. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases 1st. Edition.* Churchill : Livingstone, 1997.
22. **Kulkarni H, Smith CM, Lee Ddo H, Hirst RA, Easton AJ, O'Callaghan C.** Evidence of Respiratory Syncytial Virus Spread by Aerosol. Time to Revisit Infection Control Strategies? *Am J Respir Crit Care Med.* Aug 1, 2016, Cilt 194, 3.

23. **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, Cilt 51, 1.
24. **Steiner RW.** Treating Acute Bronchiolitis Associated with RSV. *Am Fam Physician.* Jan 15, 2004, Cilt 69, 2.
25. **Gadomski AM, Scribani MB.** Bronchodilators for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev.* Jun 17, 2014, Cilt 6, CD001266.
26. **Friis B, Andersen P, Brenoe E, et al.** Antibiotic treatment of pneumonia and bronchiolitis. A prospective randomised study. . *Arch Dis Child* . 1984, Cilt 59, 1038-45.
27. **Türk Neonatoloji Derneği.** Palivizumab Proflaksi Önerileri 12-08-2014. *Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı.* [Çevrimiçi] [Alıntı Tarihi: 01 01 2018.] <http://www.tuseb.gov.tr/tacese/yuklemeler/ekitap/K%C4%B1lavuzlar/PAL%C4%B0V%C4%B0ZUMAB%20PROFLAKS%C4%B0S%C4%B0%20%C3%96NER%C4%B0LER%C4%B0.pdf>.
28. **Williams, Jennifer E. Schuster and John V.** Human Metapneumovirus. [yazan] Charles G. Prober MD and Marc Fischer MD, MPH Sarah S. Long MD. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases Fifth Edition.* Philadelphia : Elsevier, 2017.
29. **Kahn JS.** Epidemiology of Human Metapneumovirus . *American Society for Microbiology.* 19, 2006, 3.
30. **Falsey A.** Human Metapneumovirus. [yazan] Bennet JE, Dolin R (eds). Mandell GL. *Mandell, douglas, and Bennett's Principles and Practise of Infectious Disease, 7th ed.* s.l. : Livingstone: Elsevier, 2010.
31. **Matsuzaki Y, Itagaki T, Ikeda T, et al.** Human metapneumovirus infection among family members. *Epidemiol Infect* . 2013, Cilt 141, 827.
32. **Peiris JS, Tang WH, Chan KH, et al.** Children with respiratory disease associated with metapneumovirus in Hong Kong. . *Emerg Infect Dis* . 2003, Cilt 9, 628.
33. **Williams JV, Crowe JE.** Human Metapneumovirus. [yazan] Pickering LK, Prober CG. Long SS. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, 4 th ed.* s.l. : Livingstone: Elsevier, 2012.
34. **Fox JP, Hall CE, Cooney MK.** The Seattle Virus Watch. VII. Observations of adenovirus infections. *Am J Epidemiol* . 1977, Cilt 105, 362.

35. **Ghebremedhin B.** Human adenovirus: viral pathogen with increasing importance. *Eur J Microbiol Immunol (Bp)*. 2014, 4, s. 26-33.
36. **Foy HM, Cooney MK, Hatlen JB.** Adenovirus type 3 epidemic associated with intermittent chlorination of a swimming pool. . *Arch Environ Health* . 1968, Cilt 17, 795.
37. **Centers for Disease Control and Prevention (CDC).** Adenovirus-associated epidemic keratoconjunctivitis outbreaks--four states, 2008-2010. . *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* . 2013, Cilt 62, 637.
38. **Kolavic-Gray SA, Binn LN, Sanchez JL, et al.** Large epidemic of adenovirus type 4 infection among military trainees: epidemiological, clinical, and laboratory studies. . *Clin Infect Dis* . 2002, Cilt 35, 808.
39. **Swenson PD, Wadell G, Allard A, Hierholzer JC. Adenoviruses. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC (eds). Manual of Clinical Microbiology. 8th ed.** Washington DC : ASM Press, 2003.
40. **Allen UD, Demmler GJ.** Adenoviruses. [yazan] Pickering LK, Prober CG. Long SS. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, 4 th ed.* s.l. : Livingstone:Elsevier, 2012.
41. **Edwards KM, Thompson J, Paolini J, Wright PF.** Adenovirus infections in young children. *Pediatrics* . 1985, Cilt 76, 420.
42. **Proud D, Naclerio RM, Gwaltney JM, Hendley JO.** Kinins are generated in nasal secretions during natural rhinovirus colds. *J Infect Dis* . 1990, Cilt 161, 120.
43. **Hendley JO.** The host response, not the virus, causes the symptoms of the common cold. . *Clin Infect Dis* . 1998, Cilt 26, 847.
44. **Winther B, Gwaltney JM Jr, Mygind N, Hendley JO.** Viral-induced rhinitis. . *Am J Rhinol* . 1998, Cilt 12, 17.
45. **Peltola V, Waris M, Osterback R, et al.** Rhinovirus transmission within families with children: incidence of symptomatic and asymptomatic infections. . *J Infect Dis* . 2008, Cilt 197, 382.
46. **Wark PA, Johnston SL, Bucchieri F, et al.** Asthmatic bronchial epithelial cells have a deficient innate immune response to infection with rhinovirus. . *J Exp Med*. 2005, Cilt 201, 937.
47. **Heymann PW, Platts-Mills TA, Johnston SL.** Role of viral infections, atopy and antiviral immunity in the etiology of wheezing exacerbations among children and young adults. *Pediatr Infect Dis J*. 2005, Cilt 24, S217.

48. **Xu J, Kochanek KD, Murphy SL, Tejada-Vera B.** Deaths: Final Data for 2007. . *Natl Vital Stat Rep* . 2010, Cilt 58, 1-19.
49. **Monto AS, Kioumeh F.** The Tecumseh study of respiratory illness, IX: Occurrence of influenza in the community, 1966–1971. . *Am J Epidemiol* . 1975, Cilt 102, 553-63.
50. **Acar, Manolya.** *Hastanede yatan çocuklarda influenza alt tipleri ve klinik farkları.* istanbul : s.n., 11 1 2017.
51. **Petric M, Comanor L, Petti CA.** Role of the laboratory indiagnosis of influenza during seasonal epidemics and potential pandemics. . *J Infect Dis* . 2006, Cilt 194, S98-110.
52. **Johnson NP, Mueller J.** Updating the accounts: global mortality of the 1918-1920 "Spanish" influenza pandemic. *Bull Hist Med* . 2002, Cilt 76, 105.
53. **Centers for Disease Control and Prevention.** Updated CDC estimates of 2009 H1N1 influenza cases, hospitalizations and deaths in the United States, April 2009-April 10, 2010. [Çevrimiçi] <http://www.cdc.gov/>.
54. **Haver FP, Campbell AJP.** Influenza Viruses. [yazan] Kliegman RM. *Nelson Textbook of Pediatrics Edition 20.* Philedelphia : Elsevier, 2016.
55. **Kendirli T.** *Critically ill children with pandemic influenza (H1N1) in pediatric intensive care units in Turkey.* 1 2011.
56. **Kendirli T, Demirkol D, Yildizdas D, et al.** Critically ill children with pandemic influenza (H1N1) in pediatric intensive care units in Turkey. . *Pediatr Crit Care Med.* 2012, Cilt 13, e11-7.
57. **(CDC),, Centers for Disease Control and Prevention.** *Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2013–2014.* 20 9 2013.
58. **Denny FW Jr.** The clinical impact of human respiratory virus infections. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995, Cilt 152, S4.
59. **Griffin MR, Walker FJ, Iwane MK, et al.** Epidemiology of respiratory infections in young children: insights from the new vaccine surveillance network. . *Pediatr Infect Dis J.* 2004, Cilt 23, S188.
60. **Weinberg GA, Hall CB, Iwane MK, et al.** Parainfluenza virus infection of young children: estimates of the population-based burden of hospitalization. . *J Pediatr* . 2009, Cilt 154, 694.

61. **Shi T, McLean K, Campbell H, Nair H.** Aetiological role of common respiratory viruses in acute lower respiratory infections in children under five years: A systematic review and meta-analysis. *J Glob Health* . 2015, Cilt 5, 010408.
62. **Wendt CH, Hertz MI.** Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus infections in the immunocompromised host. . *Semin Respir Infect* . 1995, Cilt 10, 224.
63. **Walker TA, Khurana S, Tilden SJ.** Viral respiratory infections. . *Pediatr Clin North Am* . 1994, Cilt 41, 1365.
64. **Wright PF.** Parainfluenza viruses. [yazan] Bennett JE, Dolin R (Eds) Mandell GL. *Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th ed.* New York : Churchill Livingstone, 2005, s. 1998.
65. **Rubin EE, Quennec P, McDonald JC.** Infections due to parainfluenza virus type 4 in children. *Clin Infect Dis* . 1993, Cilt 17, 998.
66. **Slavin KA, Passaro DJ, Hacker JK, et al.** Parainfluenza virus type 4: case report and review of the literature. *Pediatr Infect Dis J* . 2000, Cilt 19, 893.
67. **Lau SK, To WK, Tse PW, et al.** Human parainfluenza virus 4 outbreak and the role of diagnostic tests. . *J Clin Microbiol* . 2005, Cilt 43, 4515.
68. **Frost HM, Robinson CC, Dominguez SR.** Epidemiology and clinical presentation of parainfluenza type 4 in children: a 3-year comparative study to parainfluenza types 1-3. . *J Infect Dis* . 2014, Cilt 209, 695.
69. **Porter DD, Prince GA, Hemming VG, Porter HG.** Pathogenesis of human parainfluenza virus 3 infection in two species of cotton rats: *Sigmodon hispidus* develops bronchiolitis, while *Sigmodon fulviventer* develops interstitial pneumonia. . *J Virol* . 1991, Cilt 65, 103.
70. **Hayden FG.** Advances in antivirals for non-influenza respiratory virus infections. . *Influenza Other Respir Viruses* . 2013, Cilt 7 Suppl 3, 36.
71. **Moss RB, Hansen C, Sanders RL, et al.** A phase II study of DAS181, a novel host directed antiviral for the treatment of influenza infection. . *J Infect Dis* . 2012, Cilt 206, 1844.
72. **Waghmare A, Wagner T, Andrews R, et al.** Successful Treatment of Parainfluenza Virus Respiratory Tract Infection With DAS181 in 4 Immunocompromised Children. . *J Pediatric Infect Dis Soc* . 2015, Cilt 4, 114.
73. **Arisoy ES, Demmler GJ, Thakar S, Doerr C.** Meningitis due to parainfluenza virus type 3: report of two cases and review. *Clin Infect Dis* . 1993, Cilt 17, 995.

74. **Wilks D, Burns SM.** Myopericarditis associated with parainfluenza virus type 3 infection. . *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* . 1998, Cilt 17, 363.
75. **Román G, Phillips CA, Poser CM.** Parainfluenza virus type 3: isolation from CSF of a patient with Guillain-Barré syndrome. . *JAMA* . 1978, Cilt 240, 1613.
76. **Olivares F, Salinas M, Soto A, et al.** Severe acute disseminated encephalomyelitis associated with parainfluenza 3 infection: Case report. *Rev Chilena Infectol* . 2015, Cilt 32, 476.
77. **Lei X, Xiao X, Wang J.** Innate immunity evasion by enteroviruses: Insights into virus-host interaction. *Viruses* . 2016, Cilt 8, pii: E22. doi: 10.3390/v8010022.
78. **Abzug, Mark J.** Nonpolio Enteroviruses. [yazan] MD Robert M. Kliegman. *NELSON TEXTBOOK OF PEDIATRICS, TWENTIETH EDITION*. Philadelphia : Elsevier, 2016.
79. **Bonfim CM, Nogueira ML, Simas PV, Gardinassi LG, Durigon EL, Rahal P, et al.** Frequent respiratory pathogens of respiratory tract infections in children attending daycare centers. *J Pediatr*. 2011, Cilt 87(5), 439-44. <http://dx.doi.org/10.2223/JPED.2126> PMID:22125800.
80. **Mahony JB, Blackhouse G, Babwah J, et al.** Cost analysis of multiplex PCR testing for diagnosing respiratory virüs infections. . *J Clin Microbiol*. 2009, Cilt 47, 2812-7.
81. **Bicer S, Giray T, Çöl D, Erdağ GÇ, Vitrinel A, Gürol Y, Çelik G, Kaspar C, Küçük Ö.** Virological and clinical characterizations of respiratory infections in hospitalized children. . *Ital J Pediatr*. 2013, Cilt 27, 39:22.
82. **Falkenstein-Hagander K, Månsson AS, Redmo J, Nilsson Wimar P, Widell A.** Viral aetiology and clinical outcomes in hospitalised infants presenting with respiratory distress. *Acta Paediatr*. 2014, Cilt 103, 625-9.
83. **A. Martínez-Roig, M. Salvadó, M.A. Caballero-Rabasco, A. Sánchez-Buenavida, N. López-Segura, M. Bonet-Alcaina.** Viral Coinfection in Childhood Respiratory Tract Infections Coinfección vírica en las infecciones respiratorias infantiles. *Archivos de Bronconeumologia*. [Çevrimiçi] 1 1 2015. [Alıntı Tarihi: 7 1 2018.] <http://www.archbronconeumol.org/en/viral-coinfection-in-childhood-respiratory/articulo/S157921291400353X/>.
84. **Ewelina Gowin, Alicja Bartkowska-Śniatkowska, Katarzyna Jończyk-Potoczna, Joanna Wysocka-Leszczynska, Waldemar Bobkowski, Piotr Fichna, Paulina Sobkowiak, Katarzyna Mazur-Melewska, Anna Bręborowicz, Jacek Wysocki, and Danuta Januszkiewicz-Lewandowska.** Assessment of the Usefulness of Multiplex Real-Time PCR Tests in the Diagnostic and Therapeutic

Process of Pneumonia in Hospitalized Children: A Single-Center Experience. *BioMed Research International*. 2017, 2017.

85. **Çiçek C, Arslan A, Karakuş HS, Yalaz M, Saz EU, Pullukçu H, Çok G.** Akut Solunum Yolu Enfeksiyonu Olan Hastalarda Solunum Virüslerinin Prevalansı ve Mevsimsel Dağılımı, 2002-2014. *Mikrobiyol Bul.* 49, 2015, Cilt 2, 188-200.

86. **Pui-Ying Iroh Tam, Lei Zhang, Zohara Cohen.** Impact of a Transition from Respiratory Virus Shell Vial to Multiplex PCR on Clinical Outcomes and Cost in Hospitalized Children. *Children.* 4, 2017, Cilt 3, doi:10.3390/children4010003 .

87. **Selir M Straliootto, Marilda M Siqueira, Vera Machado, Tânia MR Maia.** Respiratory Viruses in the Pediatric Intensive Care Unit: Prevalence and Clinical Aspects. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz.* 2004, Cilt 99, 8.

88. **Bayrakdar F, Altaş AB, Korukluoğlu G.** Solunum Yolu Virüslerinin 2009-2012 Yılları Arasında Ülkemizdeki Mevsimsel Dağılımı. *Türk Mikrobiyol Cem Derg.* 2013, Cilt 43, 2.

89. **Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etüdleri Enstitüsü.** Akut Solunum Yolu Enfeksiyonu ve Ateşin Prevalansı ve Tedavisi. [yazan] Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etüdleri. *Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması.* Ankara : Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etüdleri Enstitüsü, 2003.